

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esketiv 5 mg/ml Injektionslösung

Esketiv 25 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esketiv 5 mg/ml Injektionslösung

1 ml Injektionslösung enthält Esketaminhydrochlorid entsprechend 5 mg Esketamin.

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält Esketaminhydrochlorid entsprechend 25 mg Esketamin.

1 Ampulle mit 20 ml Injektionslösung enthält Esketaminhydrochlorid entsprechend 100 mg Esketamin.

Esketiv 25 mg/ml Injektionslösung

1 ml Injektionslösung enthält Esketaminhydrochlorid entsprechend 25 mg Esketamin.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält Esketaminhydrochlorid entsprechend 250 mg Esketamin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare Lösung, farblos oder leicht gefärbt, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esketiv ist für die Anwendung bei Kindern und Erwachsenen indiziert.

Esketiv ist ein Anästhetikum und wird angewendet:

- Zur Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie und als Ergänzung zu anderen Anästhetika.
- Bei kurzzeitigen Diagnoseverfahren und kleinen chirurgischen Eingriffen, bei denen keine Muskelrelaxation erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Esketiv darf nur durch oder unter Aufsicht eines medizinisch qualifizierten Anästhesisten oder Notarztes eingesetzt werden. Geräte zur Sicherstellung der Vitalfunktionen sollten verfügbar sein.

Prämedikation: Atropin oder Glycopyrrrolat sollte präoperativ verabreicht werden, um Schleimsekretion zu verhindern. Benzodiazepinderivate, wie Midazolam, können als Prämedikation (intravenös oder rektal) verabreicht werden, um die initiale hyperkinetische Zirkulation zu supprimieren und die Häufigkeit von Angstzuständen während des Erwachens zu reduzieren.

Dosierung

Die individuelle Dosis-Wirkungsbeziehung von Esketiv kann abhängig von der Dosierung, dem Verabreichungsweg, der Begleitmedikation und dem Alter des Patienten unterschiedlich sein. Die Dosis sollte individuell basierend auf dem klinischen Effekt angepasst werden.

Die empfohlene Dosierung von Esketiv in Kombination mit anderen Anästhetika entspricht im Allgemeinen den nachstehenden Angaben. Die Anwendung eines weiteren Anästhetikums kann möglicherweise eine Dosisreduktion von Esketiv erforderlich machen.

Anästhesie:

Intravenöse Verabreichung

Zur Einleitung einer Anästhesie sollten 0,5 bis 1,0 mg Esketamin/kg Körpergewicht verabreicht werden. Die intravenöse Verabreichung sollte langsam über 60 Sekunden erfolgen. Bei Bedarf kann die Hälfte der Initialdosis nachinjiziert werden, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Intramuskuläre Verabreichung

Es sollten 3,3 bis 6,5 mg Esketamin/kg Körpergewicht verabreicht werden. Bei Bedarf kann die Hälfte der Initialdosis nachinjiziert werden, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Bei Mehrfachverletzung (Polytrauma) und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, bei denen eine Zirrhose oder andere Formen von Leberfunktionsstörung diagnostiziert wurde, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche

Für die Dosierung in Subgruppen der pädiatrischen Population im unterschiedlichen Alter liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Auf Grundlage der nur in begrenztem Umfang zur Verfügung stehenden Daten ist es unwahrscheinlich, dass die Dosierungsschemen zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen sich signifikant unterscheiden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion oder Infusion als Injektionslösung oder Infusionslösung.

Zur intramuskulären Injektion als Injektionslösung.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Esketiv darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten, bei denen eine Erhöhung des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein ernsthaftes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.8).
- bei Bluthochdruck und Proteinurie (Präeklampsie) und Krämpfen (Eklampsie) in der Schwangerschaft.
- wenn es als einziges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen angewendet wird.
- als kombinierte Anwendung mit Xanthinderivaten, z. B. Aminophyllin, Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5).
- als kombinierte Anwendung mit Ergometrin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Esketiv darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Hypovolämie, Dehydratation oder Herzerkrankung, insbesondere bei koronarer Herzkrankheit (z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz, Myokardischämie und Myokardinfarkt) aufgrund des erheblichen Anstiegs des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.
- bei instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten.
- bei milder bis mittlerer Hypertonie und Tachyarrhythmie.
- bei Patienten unter chronischer oder akuter Alkoholintoxikation.
- bei neurotischen Zügen oder psychischen Störungen in der Anamnese (z. B. Schizophrenie und akute Psychose) (siehe Abschnitt 4.8).
- bei akuter intermittierender Porphyrrie (aufgrund der Möglichkeit des Auslösens einer Porphyriepolymerisation).
- bei Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) oder Patienten unter Schilddrüsenhormonersatz (erhöhtes Hypertonie- und Tachykardie-Risiko).
- bei Infektionen der Lunge oder der oberen Atemwege (Esketamin führt zu einer Steigerung des Würgereflexes, was potenziell zu einem Stimmritzenkrampf (Laryngospasmus) führen kann).
- in Situationen, bei denen das Myometrium des Uterus ruhig gestellt sein sollte (z. B. drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfal).
- bei Herzinsuffizienz.
- bei gesteigertem Hirndruck, außer unter angemessener Beatmung, und bei Verletzungen oder Erkrankungen des ZNS, da die Erhöhung des zerebrospinalen Drucks im Zusammenhang mit der Esketamin-Anästhesie beschrieben worden ist.
- bei erhöhtem Augeninnendruck (z. B. Glaukom) und perforierenden Augenverletzungen sowie in Verbindung mit Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf.
- bei Schlaganfall oder Hirntrauma.
- bei schlecht eingestelltem oder nicht behandeltem Bluthochdruck (arterielle Hypertonie – systolischer/diastolischer Blutdruck über 180/100 mmHg in Ruhe).

Im Falle einer hohen Dosis und schnellen intravenösen Injektion kann Atemdepression auftreten.

Obwohl der Pharynx- und Larynxreflex im Allgemeinen aktiv bleibt, kann eine Aspiration (Eindringen von flüssigen oder festen Substanzen in die Luftwege) nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund und da die Möglichkeit einer Atemdepression nach der Verabreichung von hohen Dosen und einer schnellen intravenösen Injektion besteht, müssen Intubations- und Ventilationsgeräte verfügbar sein.

Erhöhter Speichelfluss sollte prophylaktisch mit Atropin behandelt werden.

Die Einleitung der Anästhesie kann gelegentlich zum Auftreten einer Tachykardie und einer Erhöhung des Blutdrucks und der Herzleistung führen, diese kehren innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion auf die Ausgangswerte zurück. In klinischen Studien betrug der mittlere Spitzenanstieg des Blutdrucks 20 bis 25 Prozent des Ausgangswerts. Abhängig von der Erkrankung des Patienten kann diese Erhöhung des Blutdrucks als unerwünschte Reaktion oder als positive Wirkung von Esketamin angesehen werden.

Nach einer ambulant durchgeführten Esketamin-Anästhesie soll der Patient den Weg nach Hause nur in Begleitung antreten und innerhalb der nächsten 24 Stunden keinen Alkohol konsumieren.

Esketamin wird in der Leber verstoffwechselt, und für ein Abklingen der klinischen Wirkungen ist hepatische Clearance erforderlich. Es liegen Berichte über anomale Leberfunktionstests im Zusammenhang mit der Anwendung von Esketamin vor, insbesondere bei längerer Anwendung (> 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch. Eine verlängerte Wirkungsdauer kann bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen von Leberfunktionsstörung auftreten. Bei diesen Patienten sollten Dosisreduktionen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Unter nicht adäquater Beatmung kommt es häufig zur Zunahme des Hirndrucks, zur Zunahme des intraokularen Drucks und zu erhöhtem Muskeltonus. In seltenen Fällen kann es zur Hautrötung kommen. Es kann in seltenen Fällen zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) kommen. Bei Patienten im Schockzustand kann es auch zu einer weiteren Blutdrucksenkung kommen.

Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei Kindern mit Reflexsteigerung (Hyperreflexie) und Stimmritzenkrampf (Laryngospasmus) zu rechnen. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein.

Bei chirurgischen Eingriffen mit viszeralen Schmerzen sind die Esketamin-Supplementierung mit einem Muskelrelaxans, zusätzliche Analgesie, kontrollierte Beatmung und die Verabreichung von Lachgas/Sauerstoff angezeigt.

Die Wirkung bestimmter nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien (z. B. Pancuronium) und depolarisierender Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium) kann durch die Anwendung von Esketamin verlängert sein.

Eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion während des Eingriffs ist bei Patienten mit Hypertonie oder kardialer Dekompensation erforderlich.

Das Risiko, dass während des Erwachens aus der Anästhesie psychische Reaktionen auftreten, kann in hohem Maße durch die Komedikation von Benzodiazepinen verringert werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.2).

Beim Einsatz von Esketamin beim Schockpatienten sind selbstverständlich die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, Sauerstoffzufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist bei Verwendung von Esketamin besondere Vorsicht geboten.

Da die Notwendigkeit für zusätzliche Anästhetika oder Muskelrelaxantien nicht immer vorhersagbar ist, wird empfohlen, dass der Patient 4 bis 6 Stunden vor dem Eingriff fastet, um Aspiration zu verhindern. Da der Pharynxreflex im Allgemeinen aktiv bleibt, sollte eine mechanische Stimulation des Pharynx vermieden werden, es sei denn, eine Muskelrelaxation mit geeigneter Beatmung wird durchgeführt.

Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit

Es gibt Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit racemischem Ketamin. Diese Berichte legen nahe, dass racemisches Ketamin eine Reihe von Symptomen einschließlic u. a. Flashbacks, Halluzinationen, Dysphorien, Angst, Schlaflosigkeit oder Desorientierung hervorruft. Außerdem wurden Fälle von Zystitis, einschließlic hämorrhagischer Zystitis, und Fälle von Lebertoxizität berichtet. Daher können ähnliche Wirkungen nach der therapeutischen Anwendung von Esketamin nicht ausgeschlossen werden. Abhängigkeit und Toleranz können sich insbesondere bei Personen entwickeln, deren Arzneimittelmissbrauch bereits besteht oder anamnestisch bekannt ist. Daher sollte die Anwendung von Esketamin engmaschig überwacht und Esketamin mit Vorsicht verschrieben und verabreicht werden.

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die racemisches Ketamin als Langzeittherapie (einen Monat bis zu mehrere Jahre) angewendet hatten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlic hämorrhagischer Zystitis, berichtet. Bei einem Arzneimittelmissbrauch mit Esketamin können ähnliche Wirkungen auch auftreten. Des Weiteren wurde über Lebertoxizität bei Patienten nach längerer Anwendung (> 3 Tage) berichtet.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält 3,2 mg (0,14 mmol) Natrium pro ml Esketiv-Injektionslösung (5 mg/ml) bzw. 1,2 mg (0,05 mmol) Natrium pro ml Esketiv-Injektionslösung (25 mg/ml). Dies ist wichtig für Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Esketamin kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten Opioiden verstärken, was zu einer Zunahme von ZNS- und/oder Atemdepression führen kann.

Gleichzeitige Verabreichung kontraindiziert:

Xanthinderivative

Da klinische und experimentelle Belege für eine Absenkung der Krampfschwelle bei einer Kombination von Theophyllin und Esketamin vorliegen, ist diese kombinierte Verabreichung zu vermeiden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung dieser Substanzen wurde über unvorhersehbare Extensortyp-Muskelkrämpfe berichtet.

Gleichzeitige Verabreichung mit Vorsicht:

Wehenmittel

Esketamin darf nicht in Kombination mit Ergometrin gegeben werden.

Neuromuskuläre Blocker

Esketamin kann die Wirkung von neuromuskulären Blockierungsmitteln (wie Suxametonium und Atracurium) verstärken und verlängern, was eine verlängerte Muskelrelaxation und/oder Atemdepression zur Folge hat.

Hypnotika, Benzodiazepine, Neuroleptika

Durch eine Prämedikation mit Diazepam wird die Halbwertszeit von Esketamin erhöht und dadurch die Wirksamkeit verstärkt. Daher kann bei dieser Kombination eine Dosisanpassung notwendig werden.

Vasopressin

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Esketamin und Vasopressin wurde ein synergetischer Anstieg des Blutdrucks beobachtet.

Halogenierte Kohlenwasserstoffe

Die anästhetische Wirkung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Isofluran) wird durch Gabe von Esketamin verstärkt, sodass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen erforderlich sein können. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen kann sich das Risiko erhöhen, nach Gabe von Adrenalin Herzrhythmusstörungen auszulösen.

Barbiturate, Narkotika, Inhalationsanästhetika, Alkohol, Muskelrelaxantien

Die Aufwachzeit kann verlängert sein, wenn Barbiturate, Narkotika und Inhalationsanästhetika zusammen mit Esketamin angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Esketamin (insbesondere in hohen Dosierungen oder bei schneller Verabreichung) mit halogenierten Anästhetika kann das Risiko für das Entstehen von Bradykardie, Hypotonie oder verminderter Herzfrequenz erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin und anderen Sedativa (z. B. Ethanol, Phenothiazine, sedative H₁-Blocker oder Muskelrelaxantien) kann die ZNS-Depression verstärken und/oder das Risiko einer Atemdepression erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Anxiolytika, Sedativa und Hypnotika können Dosisreduktionen von Esketamin notwendig werden.

Sympathomimetika, Schilddrüsenhormone, Vasopressin

Bei Patienten, denen direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika, Schilddrüsenhormone und Vasopressin verabreicht werden, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Blutdrucksteigerung (Hypertonie) und einer Herzfrequenzbeschleunigung (Tachykardie) bei Anwendung von Esketamin.

Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva und Esketamin erhöht das Risiko einer Hypotonie.

Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität hemmen, vermindern im Allgemeinen die hepatische Clearance, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führt, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Esketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen (wie Itraconazol, Fluconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem), kann eine verringerte Dosierung von Esketamin erforderlich machen.

Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität induzieren, erhöhen im Allgemeinen die hepatische Clearance, was zu verringerten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führt, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Esketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 induzieren (wie Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) kann eine erhöhte Dosierung von Esketamin erforderlich machen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Esketamin darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen für die Mutter den möglichen Schaden für das Kind überwiegt.

Esketamin passiert die Plazenta und kann bei Neugeborenen Atemdepression verursachen, falls es während der Geburt angewendet wird.

Stillzeit

Esketamin geht in die Muttermilch über, jedoch scheint eine Wirkung auf das Kind bei therapeutischen Dosierungen unwahrscheinlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Esketamin auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Behandlung mit Esketamin kann das Reaktionsvermögen vermindert sein. Dies ist in Verbindung mit Situationen zu bedenken, die besonderer Wachsamkeit bedürfen, wie z. B. die Teilnahme am Straßenverkehr.

Nach der Verabreichung von Esketamin darf der Patient mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind normalerweise abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Injektion und reversibel. Das zentrale Nervensystem betreffende Nebenwirkungen sind häufiger, wenn Esketiv als einziges Anästhetikum verabreicht wird.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Esketamin beobachtet und gemeldet. Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion	
Psychiatrische Erkrankungen	Anormale Träume, Alpträume,			Halluzinationen, Dysphorie, Angst,

MedDRA Systemorganklasse	Häufig (≥1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)	Selten (≥1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Schwindel und Unruhe			Orientierungsstörung
Erkrankungen des Nervensystems	Nystagmus, tonisch-klonische Kontraktionen			
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Doppeltsehen, Zunahme des intraokularen Drucks		
Herzerkrankungen	Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz, temporäre Tachykardie		Bradykardie, Arrhythmie	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Erhöhung des Gefäßwiderstands im Lungenkreislauf und verstärkte Mukusekretion. Erhöhter Sauerstoffverbrauch, Laryngospasmus und temporäre Atemdepression. (Das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Injektion).			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Salivation			
Leber- und Gallenerkrankungen				Anomaler Leberfunktionstest Arzneimittelbedingte Leberschädigung*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem, morbilliforme Hautrötung, Exanthem		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen und Hautausschlag an der Injektionsstelle		

*Bei längerer Anwendungsdauer (> 3 Tage) oder Arzneimittelmisbrauch

Wenn Esketamin als einziges Anästhetikum verabreicht wird, kann es bei bis zu 30 % der Patienten während des Erwachens zu dosisabhängigen Reaktionen kommen. Die Aufwachphase aus der Anästhesie ist häufig begleitet von lebhaften Träumen, mit oder ohne psychomotorischer Aktivität; dies kann sich in Form von Alpträumen oder Halluzinationen, Verwirrtheit, Ausleitungsdelirium (häufig mit dissoziativem Zustand oder Gefühl des Schwebens) und irrationalen Verhalten manifestieren. Die Inzidenz dieser Ereignisse kann durch die Kombination von Esketiv mit einem Benzodiazepinderivat verringert werden. Eine vorübergehende Atemdepression aufgrund von Störungen des Zentralnervensystems ist bei intravenöser Einleitung zu beobachten und ist abhängig von der Dosierung und der Injektionsgeschwindigkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Klinische Symptome einer Überdosierung sind Krämpfe, Herzstillstand und Atemdepression.

Atemdepression ist durch assistierte oder kontrollierte Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer ausreichenden Spontanatmung zu überbrücken.

Krämpfe sind durch die intravenöse Gabe von Diazepam zu behandeln. Wenn eine Behandlung mit Diazepam nicht zum gewünschten Ergebnis führt, wird die intravenöse Gabe von Phenytoin oder Thiopental empfohlen.

Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetikum, ATC-Code: N01AX14

Esketamin ist ein schnellwirksames Anästhetikum mit analgetischer Wirkung. Es bewirkt eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Diese pharmakologischen Effekte von Esketamin sind hauptsächlich auf die Blockade der N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren zurückzuführen.

Die Ketamin-Racemat-Komponenten sind die Enantiomere Esketamin (S)-Ketamin und (R)-Ketamin. Die analgetisch-anästhetische Potenz zwischen dem R- und S-Isomer entspricht etwa der Größenordnung 1: 4. Die Wirksamkeit von (S)-Ketamin im Vergleich zu racemischem Ketamin beträgt 1,5:1.

Im EEG lassen sich unter Esketamin-Anästhesie die Zeichen einer Dämpfung der bioelektrischen Großhirnrindenaktivität beobachten, vor allem in den frontalen Arealen, und eine Aktivierung subkortikaler Strukturen nachweisen. Der Muskeltonus ist erhalten oder gesteigert, sodass die

Schutzreflexe im Allgemeinen nicht beeinträchtigt werden. Die Krampfschwelle wird gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein, die bei adäquater Beatmung ausbleibt.

Aufgrund einer sympathikotonen Wirkung führt Esketamin zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitig gesteigerter Koronardurchblutung zunimmt. Der Gefäßwiderstand ändert sich aufgrund der gegensätzlichen (Reflex) Mechanismen kaum.

Nach Gabe von Esketamin wird eine mäßige Hyperventilation beobachtet ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase. An der Bronchialmuskulatur übt Esketamin einen relaxierenden Effekt aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Esketamin wird nach der intramuskulären Verabreichung schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit nach der intramuskulären Verabreichung beträgt 93 %. Ketamin ist im Plasma nach 4 Minuten festzustellen. Die Plasmakonzentrationen erreichen ihren Höchststand innerhalb von 5–30 Minuten nach der Injektion mit einer t_{max} von 22 Minuten und einem C_{max} -Wert von 243 ng/ml nach einer Dosis von 0,5 mg/kg.

Nach intravenöser Infusion von 40 mg/h/70 kg beträgt die t_{max} 110 Minuten und der C_{max} -Wert 305 ng/ml, mit einer AUC von 142 ng*h/ml.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei etwa 10–30 %. Esketamin hat ein biphasisches Plasmaprofil mit einer Verteilungsphase von rund 45 Minuten bei einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten, welche klinisch dem anästhetischen Effekt entspricht. Bei einer standardisierten 70-kg-Person ist ein zentrales Verteilungsvolumen von 38,7 l/70 kg und ein peripheres Verteilungsvolumen von 102 l/70 kg zu beobachten.

Biotransformation

Esketamin wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Esketamin wird N-demethyliert und am Cyclohexanring hydroxyliert. CYP2B6 ist das hauptsächlich verantwortliche Enzym für die N-Demethylierung von Esketamin zu Norketamin. Norketamin wird weiterhin durch CYP2B6 zu Dehydronorketamin demethyliert. Norketamin hat gezeigt, dass es über 1/3 der Wirkstärke von Ketamin verfügt. CYP3A5 und CYP2A6 sind an der Hydroxylation von Esketamin beteiligt. Die N-demethylierten und hydroxylierten Metaboliten werden weiter über UGT konjugiert und über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Die Elimination wurde nach intravenöser Verabreichung gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit für Esketamin liegt bei etwa 2,5 Stunden und für Norketamin bei etwa 4 Stunden. Die Clearance beträgt zwischen 60–147 Liter/h/70 kg. Esketamin und seine Metaboliten werden nach der Glucuronidierung hauptsächlich über die Niere in den Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei 20 Kindern (Alter 1–7 Jahre) wurde nach intravenöser Verabreichung (Bolusdosis 2 mg/kg über 10 Sekunden) ein C_{max} -Wert von 1.860 ± 883 ng/ml festgestellt. Es scheint, dass mehr Norketamin-Metaboliten bei Kindern zu finden sind.

In einer zweiten Studie (4 Kinder im Alter von 5–9 Jahren) wurde festgestellt, dass es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen in einer Zeitspanne bis zu 3 Stunden nach intravenöser Injektion von 2 mg/kg kam. Die Konzentrationen waren bei Kindern 5 Stunden nach der intravenösen Injektion von Ketamin geringer und der Unterschied war signifikant. Das apparente Verteilungsvolumen nach der intravenösen Injektion war bei Kindern und Erwachsenen ähnlich. Obwohl die Halbwertszeit bei Kindern kürzer (100 vs. 153 Minuten) und die Plasmaclearance höher (16,8 vs. 12,6 ml/min/kg) als bei Erwachsenen war. Dies war auch 5 Minuten nach intramuskulärer

Injektion von Ketamin (6 mg/ml) bei 5 Kindern (4–9 Jahre) im Vergleich zu Erwachsenen sowohl nach intravenöser als auch intramuskulärer Verabreichung der Fall. Diese Unterschiede waren für bis zu 1 Stunde nach intravenöser bzw. intramuskulärer Injektion signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Veröffentlichte tierexperimentelle Studien (einschließlich an Primaten) in Dosierungen, die zu einer leichten bis mäßigen Anästhesie führen, zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika während der Phase des schnellen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese zu Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn führt, der mit anhaltenden kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht werden kann. Die klinische Signifikanz dieser nicht klinischen Erkenntnisse ist nicht bekannt.

Symptome der Toxizität waren in Studien mit einmaliger und wiederholter intravenöser Verabreichung durch die übersteigerten pharmakodynamischen Wirkungen von Esketamin bedingt.

Aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial. Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

In den Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte sich in einer Peri-/ Postnatalstudie an Ratten in allen Dosisgruppen eine erhöhte postnatale Mortalität bis Tag 4 post partum, die wahrscheinlich auf eine mangelnde Brutpflege durch die Muttertiere zurückzuführen ist.

Sonstige Reproduktionsparameter waren in keiner Dosisgruppe beeinflusst. Ebenso zeigte sich kein Einfluss auf die Elterntiere der F₁-Generation und deren Reproduktionsverhalten. Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergaben sich nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Anpassung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Esketiv und Barbiturate oder Diazepam sind chemisch unverträglich und es kann zur Ausfällung kommen. Daher dürfen sie nicht in derselben Spritze oder Infusionslösung gemischt werden.

Dieses Arzneimittel darf ausschließlich mit den in Abschnitt 6.6 erwähnten Infusionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 48 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt jedoch sofort verwendet werden, außer die Öffnung / Verdünnung findet unter solchen Bedingungen statt, die ein Risiko für eine mikrobielle Kontamination ausschließen. Erfolgt keine sofortige Anwendung, so liegen die Einhaltung der Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Esketiv 5 mg/ml Injektionslösung

- 5 ml (25 mg) in einer Ampulle (Glastyp I), verpackt in einem Karton mit 5, 10, 20, 30, 50 und 100 Ampullen.
- 20 ml (100 mg) in einer Ampulle (Glastyp I), verpackt in einem Karton mit 5, 10, 20, 30, 50 und 100 Ampullen.

Esketiv 25 mg/ml Injektionslösung

- 10 ml (250 mg) in einer Ampulle (Glastyp I), verpackt in einem Karton mit 5, 10, 20, 30, 50 und 100 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt ist für eine einmalige Anwendung bestimmt.

Esketiv kann mit 50 mg/ml (5%iger) Glukoselösung und 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Um eine Lösung von 0,5 mg/kg Esketamin zu erhalten, werden 10 ml Esketiv (25 mg/ml) 500 ml 5%iger Dextrose- oder 0,9%iger NaCl-Lösung hinzugefügt. Bei einer Zubereitung unter aseptischen Bedingungen ist diese Lösung bei Lagerung unter 25 °C für maximal 24 Stunden gebrauchsfähig. Wird die Lösung nicht unter aseptischen Bedingungen zubereitet, ist sie bei Lagerung zwischen 2-8 °C für maximal 24 Stunden bzw. für 12 Stunden gebrauchsfertig, wenn sie unter 25 °C gelagert wird. Eine Verdünnung von Esketiv 5 mg/ml wird nicht empfohlen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Lösung sollte vor der Verabreichung visuell auf ungewöhnliche Partikel oder übermäßige Verfärbung untersucht werden. Es sollte nur eine klare, farblose oder leicht gefärbte Lösung verwendet werden, die praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Esketiv 5 mg/ml Injektionslösung Z.Nr.: 138999
Esketiv 25 mg/ml Injektionslösung Z.Nr.: 139000

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Juli 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

12/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.