

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketamin G.L. 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen

Ketamin G.L. 50 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ketamin G.L. 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung

Jeder ml Lösung enthält Ketaminhydrochlorid entsprechend 10 mg Ketamin.

Jede 2-ml-Ampulle enthält 20 mg Ketamin.

Jede 5-ml-Ampulle enthält 50 mg Ketamin.

Jede 10-ml-Ampulle enthält 100 mg Ketamin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält 2,6 mg Natrium.

Ketamin G.L. 50 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung

Jeder ml Lösung enthält Ketaminhydrochlorid entsprechend 50 mg Ketamin.

Jede 2-ml-Ampulle enthält 100 mg Ketamin.

Jede 5-ml-Ampulle enthält 250 mg Ketamin.

Jede 10-ml-Ampulle enthält 500 mg Ketamin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung

Klare, farblose Lösung

pH 3.5-5.0

Osmolalität:

Ketamin G.L. 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung: 275-320 mosmol/kg

Ketamin G.L. 50 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung: 360-420 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ketamin wird angewendet bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Ketamin wird empfohlen

- als Anästhetikum bei diagnostischen Verfahren und chirurgischen Eingriffen. Bei intravenöser (i.v.) oder intramuskulärer (i.m.) Injektion ist Ketamin am besten für kurze Eingriffe geeignet. Bei Nachdosierung oder bei intravenöser Infusion (siehe Abschnitt 4.3) kann Ketamin für längere Eingriffe verwendet werden. Wenn eine Muskelrelaxation erwünscht ist, ist zusätzlich ein Muskelrelaxans zu verwenden und die Atmung zu unterstützen.
- zur Einleitung einer Anästhesie vor Verabreichung eines anderen Allgemein-anästhetikums.

- als Ergänzung zu anderen Anästhetika.

Spezielle Anwendungsbereiche oder Untersuchungen:

- Wenn eine intramuskuläre Anwendung bevorzugt wird.
- Débridement, schmerzhaft Verbände und Hauttransplantationen bei Patienten mit Verbrennungen, sowie andere oberflächliche chirurgische Eingriffe.
- Neurodiagnostische Verfahren wie Pneumoencephalographien, Ventrikulogramme, Myelogramme und Lumbalpunkturen.
- Diagnostische Verfahren und operative Eingriffe am Auge, am Ohr, an der Nase und am/im Mund, einschließlich Zahnextraktionen.
Hinweis: Augenbewegungen können während ophthalmologischen Eingriffen anhalten.
- Anästhesie von Risikopatienten mit verminderten Vitalfunktionen, oder in Situationen, wo eine Beeinträchtigung der Vitalfunktionen wenn irgend möglich vermieden werden muss.
- Orthopädische Eingriffe, wie geschlossene Reposition, Manipulationen, Femurnagelungen (Pinning), Amputationen und Biopsien.
- Sigmoidoskopie und kleinere operative Eingriffe des Anus und des Rektums, Zirkumzision und Pilonidalsinus.
- Herzkatheterverfahren.
- Kaiserschnitt; zur Einleitung (sofern kein erhöhter Blutdruck vorliegt).
- Anästhesie bei asthmatischen Patienten, entweder um das Risiko eines Asthmaanfalls zu minimieren oder bei bestehendem Bronchospasmus, wenn eine Narkose nicht aufgeschoben werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hinweis:

Alle Dosierungsangaben beziehen sich auf die Ketamin-Base.

Präoperative Vorbereitung

Ketamin konnte als alleiniges Anästhetikum bei Patienten mit gefülltem Magen sicher angewendet werden. Da der Bedarf nach zusätzlichen Arzneimitteln bzw. nach einem Muskelrelaxans vor einer Operation nicht vorhergesagt werden kann, wird empfohlen, zumindest sechs Stunden vor der Narkose keine Speisen oder Getränke zu verabreichen.

Zur Reduzierung eines durch Ketamin verursachten erhöhten Speichelflusses, ist eine Prämedikation mit einem Anticholinergikum (z.B. Atropin, Hyoscin oder Glycopyrronium) oder einem anderen Arzneimittel zur Reduktion des Speichelflusses in angemessenem Abstand vor Einleitung zu verabreichen.

Midazolam, Diazepam, Lorazepam oder Flunitrazepam als Prämedikation oder als Ergänzung zu Ketamin reduziert wirksam das Auftreten von Aufwachreaktionen.

Wirkungseintritt und Wirkdauer

Wie bei anderen Allgemeinanästhetika kann das Ansprechen auf Ketamin abhängig von Dosis, Art der Verabreichung, Alter des Patienten und gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel unterschiedlich sein, sodass keine absolut fixe Dosisempfehlung angegeben werden kann. Die Dosis wird nach Bedarf des jeweiligen Patienten titriert.

Aufgrund der schnellen Narkoseeinleitung bei i.v.-Verabreichung muss der Patient während der Verabreichung in eine sichere Position gebracht werden. Für gewöhnlich bewirkt eine i.v.-Dosis von 2 mg/kg KG innerhalb von 30 Sekunden nach der Injektion eine chirurgische Anästhesie, und die anästhetische Wirkung dauert meist 5-10 Minuten an. Eine i.m.-Dosis von

10 mg/kg KG bewirkt für gewöhnlich innerhalb von 3-4 Minuten nach der Injektion eine chirurgische Anästhesie, und die anästhetische Wirkung dauert meist 12-25 Minuten an. Das Bewusstsein kehrt graduell zurück.

A. Ketamin G.L. als alleiniges Anästhetikum

Intravenöse Infusion (siehe Abschnitt 4.3)

Die Dauerinfusion von Ketamin G.L. ermöglicht im Vergleich zur intermittierenden Verabreichung eine exaktere Dosis titration bei geringerer Wirkstoffverabreichung. Dadurch ist die Erholungszeit kürzer und die Vitalparameter sind stabiler.

Zur Dauerinfusion ist eine Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml Ketamin geeignet.

Für die Zubereitung einer Infusion können folgende Lösungen verwendet werden:

- 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung
- Natriumchlorid- und Dextrose-Lösung (Natriumchlorid 0,18% w/v und Dextrose 4% w/v)
- Ringer-Lösung
- Ringer-Lactat-Lösung

Einleitung einer Allgemeinanästhesie

Als Gesamtinduktionsdosis: eine Infusion entsprechend 0,5-2 mg/kg.

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Die Anästhesie kann durch eine Microdrip-Infusion mit 10-45 µg/kg/min (etwa 1-3 mg/min) aufrechterhalten werden. Die Infusionsrate hängt von der Reaktion des Patienten und vom Ansprechen auf die Anästhesie ab. Die erforderliche Dosis kann durch Verwendung eines lang-wirksamen neuromuskulären Blockers verringert werden.

Intermittierende Injektion

Einleitung

Intravenöse Verabreichung

Die Initialdosis des intravenös verabreichten Ketamins beträgt 1-4,5 mg/kg KG (bezogen auf die Ketamin-Base). Für eine chirurgische Anästhesie von 5-10 Minuten beträgt die durchschnittlich notwendige Menge 2,0 mg/kg. Eine langsame i.v.-Verabreichung wird empfohlen (über einen Zeitraum von 60 Sekunden). Eine schnellere Verabreichung kann eine Atemdepression bewirken und zu einem Blutdruckanstieg führen.

Dosierung in der Geburtshilfe

Zur Geburtshilfe bei vaginaler Entbindung oder bei Kaiserschnitt beträgt die empfohlene i.v.-Dosis 0,2-1,0 mg/kg (siehe Abschnitt 4.6).

Intramuskuläre Verabreichung

Die Initialdosis von intramuskulär verabreichtem Ketamin G.L. beträgt 6,5-13 mg/kg KG (bezogen auf die Ketamin-Base). Bei rein diagnostischen Verfahren und Verfahren die nicht mit extrem schmerzhaften Reizen einhergehen, kann eine niedrigere Initialdosis von 4 mg/kg KG verwendet werden. Eine Dosis von 10 mg/kg bewirkt üblicherweise eine 12- bis 25-minütige chirurgische Anästhesie.

Dosierung in der Geburtshilfe

Für die i.m.-Anwendung oder die Anwendung von Ketamin durch Dauertropfinfusion bei Gebärenden liegen nur unzureichende Daten vor – es können keine Empfehlungen dafür gegeben werden. Die verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.2 dargestellt.

Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie

Hinweise auf ein Nachlassen der Anästhesie können Nystagmus, Bewegungen als Reizantwort und Vokalisierung sein. Die Anästhesie wird durch zusätzliche Verabreichung von Ketamin G.L. (i.m. oder i.v) aufrechterhalten.

Jede zusätzliche Dosis beträgt zwischen der Hälfte und der ganzen oben empfohlenen Induktionsdosis für den jeweils gewählten Weg zur Aufrechterhaltung der Anästhesie, unabhängig vom Induktionsweg.

Je größer die Gesamtmenge an verabreichtem Ketamin, desto länger ist die Zeit bis zur vollständigen Erholung. Grundlose oder tonisch-klonische Bewegungen der Extremitäten können während der Narkose auftreten. Derartige Bewegungen bedeuten nicht, dass die Narkose nicht tief genug wäre, und sind auch nicht Indikator für eine notwendige Nachdosierung.

B. Ketamin G.L. zur Narkoseeinleitung vor der Verwendung eines anderen Allgemeinanästhetikums

Die Narkoseeinleitung ist nach Verabreichung der vollständigen intravenösen oder intramuskulären Ketamindosis (wie oben beschrieben) erreicht. Wenn Ketamin G.L. intravenös verabreicht wurde und das Hauptanästhetikum langsam anflutend ist, könnte eine zusätzliche Ketamindosis 5-8 Minuten nach der Initialdosis notwendig werden. Wenn Ketamin G.L. intramuskulär verabreicht wurde und das Hauptanästhetikum schnell anflutend ist, könnte die Verabreichung des Hauptanästhetikums bis zu 15 Minuten verzögert nach der Ketamininjektion notwendig werden.

C. Ketamin G.L. als Ergänzung zu anderen Anästhetika

Ketamin G.L. ist klinisch kompatibel mit den üblicherweise verwendeten Allgemein- und Lokalanästhetika, wenn ein entsprechender Atemaustausch gewährleistet ist. Die verwendete Ketamin G.L.-Dosis zusammen mit anderen Anästhetika liegt üblicherweise im selben Bereich wie die oben erwähnten Dosierungen. Allerdings könnte bei gemeinsamer Verabreichung mit einem anderen Anästhetikum eine geringere Ketamindosis möglich sein.

D. Patienten-Management während des Erwachens

Im Allgemeinen sind die Patienten möglichst ungestört zu beobachten. Dabei sind auch die Vitalparameter zu überwachen. Wenn der Patient während des Erwachens irgendwelche Anzeichen eines Aufwachdeliriums („Emergence Delirium“) zeigt, ist die Verabreichung von Diazepam in Erwägung zu ziehen (5-10 mg i.v. bei Erwachsenen). Eine hypnotische Dosis eines Thiobarbiturats (50-100 mg i.v.) kann verwendet werden, um schwere Aufwachreaktionen zu beenden. Mit der zusätzlichen Verabreichung eines der angeführten Arzneimittel kann die Aufwachphase des Patienten verlängert sein.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahren)

Ketamin ist bei älteren Patienten für chirurgische Eingriffe, entweder allein oder als Ergänzungsanästhetikum, geeignet.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberzirrhose oder anderen Arten der Leberinsuffizienz ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung.

Intravenöse Infusion nach Verdünnen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung als Infusion, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, für die eine Erhöhung des Blutdrucks ein ernsthaftes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.8)
- Schwerwiegende koronare oder myokardiale Erkrankungen
- Eklampsie oder Präeklampsie
- Schlaganfall oder zerebrales Trauma

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ketamin darf – außer in Notfallsituationen – nur in Krankenhäusern oder durch einen in der Anästhesie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Gerätschaften zu Wiederbelebung müssen, wie bei jedem Allgemeinanästhetikum, vorhanden und einsatzbereit sein. Im Falle einer Atemdepression, die im Zuge einer Ketaminüberdosierung auftreten kann, ist für unterstützende Beatmung zu sorgen. Bei Verabreichung von Analeptika ist eine maschinelle Unterstützung der Beatmung zu bevorzugen.

Die i.v.-Verabreichung hat über einen Zeitraum von 60 Sekunden zu erfolgen. Eine schnellere Verabreichung kann eine vorübergehende Atemdepression oder Apnoe und eine stärkere Blutdruckreaktion bewirken.

Da Pharynx- und Larynxreflexe aufrecht bleiben, ist eine mechanische Stimulation des Pharynx bis zur Verwendung einer Muskelrelaxation (mit geeigneter Überwachung der Atmung) zu unterlassen. Die Aspiration von Kontrastmittel während einer Ketamin-Anästhesie ist in der klinischen Praxis ein seltenes Problem, obwohl dies unter experimentellen Bedingungen beobachtet wurde.

Bei chirurgischen Verfahren, die viszerale Schmerzbahnen einbeziehen, ist Ketamin gemeinsam mit einem Arzneimittel, welches viszerale Schmerzen abschwächt, zu verabreichen.

Bei Verwendung von Ketamin für ambulante Eingriffe, darf der Patient nicht vor vollständiger Erholung von der Anästhesie entlassen werden und muss von einem verantwortungsvollen Erwachsenen begleitet werden.

Ketamin darf bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden:

- Vorsicht bei Alkoholikern oder bei Patienten mit einer akuten Alkoholintoxikation.
- Ketamin wird über die Leber metabolisiert und die hepatische Clearance führt zur Beendigung der klinischen Wirkung. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder anderen Formen von eingeschränkter Leberfunktion kann eine Verlängerung der Wirkungsdauer auftreten. Bei diesen Patienten ist eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen. Es wurde über anomale Leberfunktionstests im Zusammenhang mit der Anwendung von Ketamin berichtet, insbesondere bei längerer Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch.
- Da ein Anstieg des zerebrospinalen Drucks während der Anwendung von Ketamin beobachtet wurde, ist Ketamin bei Patienten mit bereits bestehendem erhöhtem Hirndruck mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

- Vorsicht bei Patienten mit Augapfelverletzungen und erhöhtem Augeninnendruck (z.B. Glaukom), da der Augeninnendruck nach einer Einzeldosis Ketamin signifikant ansteigen kann.
- Vorsicht bei Patienten mit neurotischen Merkmalen oder psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Schizophrenie und akute Psychose).
- Vorsicht bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie.
- Vorsicht bei Patienten mit Krampfanfällen.
- Vorsicht bei Patienten mit Hyperthyreose oder bei Patienten, die Schilddrüsenhormone einnehmen (das Risiko für Hypertonie und Tachykardie ist erhöht).
- Vorsicht bei Patienten mit Infektionen der Lunge oder der oberen Atemwege (Ketamin sensibilisiert den Würgereflex, was möglicherweise Laryngospasmus auslösen kann).
- Vorsicht bei Patienten mit intrakraniellen Verletzungen, bei Kopfverletzungen oder bei Hydrozephalus.

Aufwachreaktionen

Psychische Reaktionen können sowohl angenehme traumähnliche Zustände, als auch lebhaftere Vorstellungen, Halluzinationen, Alpträumen bis zum Aufwachdelirium (oft bestehend aus dissoziativen oder schwebenden Empfindungen) umfassen. Manchmal können diese Zustände von Verwirrtheit, Erregung und irrationalen Verhalten begleitet sein, welche einige Patienten als unangenehme Erfahrung beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Aufwachdelirium kann während der Erholungsphase auftreten. Die Inzidenz dieser Reaktionen kann durch Minimierung der verbalen und taktilen Stimulation des Patienten während der Aufwachphase reduziert werden. Die Vitalparameter sind jedoch zu überwachen.

Kardiovaskulär

Aufgrund des beträchtlichen Anstiegs des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, ist Ketamin bei Patienten mit Hypovolämie, Dehydratation oder Herzerkrankungen, im Speziellen koronarer Herzkrankheit (z.B. Stauungsinsuffizienz, Myokardischämie und Herzinfarkt), mit Vorsicht anzuwenden. Vorsicht ist ebenfalls erforderlich bei Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie und mit Tachyarrhythmien.

Während des Eingriffs ist die Herzfunktion bei Patienten mit Hypertonie oder Herzdekompensation kontinuierlich zu überwachen.

Kurz nach der Ketamin-Injektion beginnt der Blutdruck zu steigen, erreicht innerhalb weniger Minuten sein Maximum und kehrt innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion zum Ausgangswert zurück. Die durchschnittliche Blutdruckerhöhung in klinischen Studien betrug 20-25% verglichen mit den Ausgangswerten. Abhängig vom Zustand des Patienten, kann diese Blutdruckerhöhung als positiver Effekt oder als unerwünschte Wirkung angesehen werden.

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die Ketamin über einen längeren Zeitraum erhielten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Hydronephrose und Harnleiterstörungen berichtet, insbesondere bei Ketaminmissbrauch. (Diese unerwünschten Reaktionen entwickelten sich bei Patienten mit Langzeitbehandlung mit Ketamin nach einem Zeitraum von einem Monat bis mehreren Jahren.) **Ketamin ist für die Langzeitanwendung weder angezeigt noch empfohlen.** Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde auch das Auftreten von Hepatotoxizität berichtet.

Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit

Es liegen Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit Ketamin vor. Diese Berichte legen nahe, dass Ketamin zu einer Reihe von Symptomen führen kann, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) „Flashbacks“ (Wiedererleben früherer Gefühlszustände), Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Schlaflosigkeit und Desorientierung. Unerwünschte Wirkungen wurden ebenfalls berichtet: siehe „Langzeitanwendung“. Personen mit Arzneimittelmissbrauch oder -

abhängigkeit (auch in der Anamnese) können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Ketamin entwickeln, wenn dieses täglich für ein paar Wochen verabreicht wird. Daher muss die Anwendung von Ketamin genau überwacht werden und besondere Vorsicht ist sowohl für das Verordnen als auch für die Verabreichung geboten.

Ketamin G.L. 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung enthält Natrium

Ketamin G.L. 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Barbituraten und/oder Narkotika mit Ketamin kann sich die Aufwachphase verlängern.

Ketamin ist chemisch inkompatibel mit Barbituraten und Diazepam (siehe Abschnitt 6.2).

Diazepam kann möglicherweise die Halbwertszeit von Ketamin erhöhen und dessen pharmakodynamische Wirkung verlängern. Aus diesem Grund kann eine Dosisanpassung erforderlich werden.

Ketamin kann womöglich die neuromuskuläre Blockade von Muskelrelaxantien, wie z.B. Atracurium und Tubocurarin, verstärken, einschließlich Atemdepression und Apnoe.

Die Anwendung von halogenierten Anästhetika gemeinsam mit Ketamin kann die Eliminationshalbwertszeit von Ketamin verlängern und die Erholung von der Anästhesie verzögern. Die gleichzeitige Gabe von Ketamin (speziell in hohen Dosen und bei rascher Verabreichung) und halogenierten Anästhetika kann das Risiko, eine Bradykardie zu entwickeln, von Hypotonie oder einer verminderten Herzleitung verstärken.

Die Anwendung von Ketamin zusammen mit anderen das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfenden Arzneimitteln (z.B. Ethanol, Phenothiazin, sedierende H₁-Blocker oder Skelettmuskelrelaxantien) kann die dämpfende Wirkung auf das ZNS verstärken und/oder das Risiko, eine Atemdepression zu entwickeln, erhöhen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen Anxiolytika, Sedativa oder Hypnotika können reduzierte Ketamindosen erforderlich sein.

Es wurde berichtet, dass Ketamin der hypnotischen Wirkung von Thiopental entgegenwirkt.

Patienten, die Schilddrüsenhormone einnehmen und denen Ketamin verabreicht wird, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie und Tachykardie.

Die gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva und Ketamin erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Hypotonie.

Die sympathomimetischen Wirkungen von Ketamin werden möglicherweise durch (direkt oder indirekt wirkende) Sympathomimetika und Vasopressin verstärkt.

Gleichzeitig verabreichtes Ergometrin kann zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen.

Bei der Kombination mit Xanthinderivaten (z.B. Aminophyllin, Theophyllin) tritt möglicherweise eine Senkung der Krampfschwelle ein. Eine gleichzeitige Gabe ist daher zu vermeiden. Unvorhersehbare Streckkrämpfe wurden bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel berichtet.

CYP3A4-Inhibitoren bewirken im Allgemeinen eine Herabsetzung der hepatischen Clearance, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten, wie z.B. Ketamin, führt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine Reduzierung der Ketamindosierung erforderlich machen, um die erwünschte klinische Wirkung zu erzielen.

CYP3A4-Induktoren bewirken im Allgemeinen einen Anstieg der hepatischen Clearance, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten, wie z.B. Ketamin, führt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 induzieren, kann eine Erhöhung der Dosierung von Ketamin erforderlich machen, um die erwünschte klinische Wirkung zu erzielen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ketamin passiert die Plazentaschranke. Dies ist bei operativen geburtshilflichen Eingriffen während der Schwangerschaft zu berücksichtigen. Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien während der Schwangerschaft durchgeführt. Die Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht etabliert und wird auch nicht empfohlen, außer bei Kaiserschnitt oder während einer vaginalen Entbindung.

Einige Neugeborene, die während der Entbindung maternalen Dosen $\geq 1,5$ mg/kg Ketamin i.v. ausgesetzt waren, entwickelten eine Atemdepression und wiesen niedrige Apgar-Scores auf, wodurch Wiederbelebensmaßnahmen dieser Neugeborenen notwendig wurden.

Bei i.v.-Dosen, die höher als 2 mg/kg waren, wurde ein deutlicher Anstieg des maternalen Blutdrucks und des Uterustonius beobachtet.

Für die i.m.-Verabreichung und die Aufrechterhaltung der Anästhesie mit Ketamin bei Gebärenden sind keine Daten vorhanden und es können keine Empfehlungen ausgesprochen werden. Verfügbare Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Die Sicherheit von Ketamin während der Stillzeit ist nicht erwiesen, daher wird die Anwendung nicht empfohlen.

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

Patienten sind zu informieren, dass das Lenken von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder Arbeiten in gefährlichen Situationen nach der Anästhesie für 24 Stunden oder mehr zu unterlassen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Anaphylaktische Reaktion ¹

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Gelegentlich	Anorexie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Halluzinationen Anormale Träume, Alpträume Verwirrtheit Erregung Ungewöhnliches Verhalten
	Gelegentlich	Angst
	Selten	Delirium ¹ Wiedererleben früherer Gefühlszustände („Flashbacks“) ¹ Dysphorie ¹ Schlaflosigkeit Orientierungsstörung ¹
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich	Nystagmus Erhöhter Muskeltonus Tonisch-klonische Kontraktionen
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Diplopie
	Nicht bekannt	Erhöhung des intraokularen Drucks
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Anstieg des Blutdrucks Anstieg der Herzfrequenz
	Gelegentlich	Arrhythmie Bradykardie
<i>Gefäßkrankungen</i>	Gelegentlich	Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Häufig	Erhöhte Atemfrequenz
	Gelegentlich	Laryngospasmus Atemdepression
	Selten	Obstruktive Atemwegserkrankung ¹ Apnoe ¹
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Übelkeit Erbrechen
	Selten	Hypersalivation ¹
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Anormaler Leberfunktionstest Arzneimittelinduzierte Leberschädigung ²
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Morbilliformer Hautausschlag Exanthem
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Selten	Zystitis ¹ Hämorrhagische Zystitis ¹
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Gelegentlich	Schmerzen an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle
1	Nebenwirkungs-Frequenz geschätzt anhand der Postmarketing-Sicherheitsdatenbank	
2	Bei länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmissbrauch	

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 nationale Meldesystem 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

Ketamin hat eine breite Sicherheitsspanne; etliche Fälle unbeabsichtigter Verabreichung von Ketaminüberdosen (bis zur 10-fachen üblicherweise erforderlichen Dosis) endeten mit einer zwar verlängerten aber vollständigen Genesung.

Symptome

Bei Überdosierung von Ketamin kann es zu Atemdepression kommen.

Therapie

Für unterstützende Beatmung ist zu sorgen. Eine mechanische Beatmung, die eine adäquate Blutsauerstoffsättigung bzw. Kohlendioxidelimination aufrechterhält, ist der Gabe von Analeptika vorzuziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika

ATC-Code: N01AX03

Ketamin ist ein schnell wirksames Allgemeinanästhetikum zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung mit spezifischer pharmakologischer Wirkung. Ketaminhydrochlorid bewirkt eine dissoziative Anästhesie, welche gekennzeichnet ist durch Katalepsie, Amnesie und ausgeprägte Analgesie, welche auch die Aufwachphase überdauern kann. Pharynx- und Larynxreflexe bleiben erhalten und der Tonus der Skelettmuskulatur kann entweder normal bleiben oder in unterschiedlichem Ausmaß gesteigert sein. Schwache kardiale und respiratorische Stimulation und vereinzelt Atemdepression kommen vor.

Wirkmechanismus

Ketamin verursacht Sedierung, Immobilität, Amnesie und ausgeprägte Analgesie. Der anästhetische Zustand wird als „dissoziative Anästhesie“ bezeichnet, da selektiv Assoziationsbahnen im Gehirn unterbrochen werden bevor eine somatosensorische Blockade entsteht. Das thalamo-neokortikale System kann selektiv unterdrückt werden bevor die tieferen zerebralen Zentren und Leitungsbahnen (retikuläres Aktivierungssystem und limbisches System) signifikant gedämpft werden. Zahlreiche Theorien wurden vorgeschlagen um die Wirkungen von Ketamin zu erklären, einschließlich die Bindung an N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren im ZNS, Interaktionen mit zentralen und spinalen Opiatrezeptoren und Interaktionen mit Norepinephrin-, Serotonin- und muskarinischen und cholinergischen Rezeptoren. Die Aktivität an den NMDA-Rezeptoren ist wahrscheinlich sowohl für die Analgesie als auch für die psychiatrischen (psychotischen) Wirkungen von Ketamin verantwortlich.

Ketamin hat sympathomimetische Wirkungen die zu Tachykardie, Hypertonie, erhöhtem myokardialen und zerebralen Sauerstoffverbrauch, erhöhtem zerebralen Blutfluss und erhöhtem intrakraniellen und intraokularen Druck führen. Ketamin ist außerdem ein starker Bronchodilatator. Beobachtete klinische Wirkungen nach Ketamingabe beinhalten erhöhten Blutdruck, erhöhten Muskeltonus (kann Katatonie ähneln), Öffnen der Augen (gewöhnlich begleitet von Nystagmus) und erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ketamin wird nach intramuskulärer Verabreichung schnell resorbiert.

Verteilung

Ketamin wird rasch in gut durchblutetes Gewebe verteilt, einschließlich Gehirn und Plazenta. Tierstudien haben gezeigt, dass Ketamin im Körperfett sowie in Leber und Lunge hoch konzentriert vorliegt. Beim Menschen dauert die Distributionsphase von Ketamin nach einem i.v.-Bolus von 2,5 mg/kg 45 Minuten und die Halbwertszeit beträgt 10-15 Minuten, entsprechend der Dauer der anästhetischen Wirkung (etwa 20 Minuten). Die Plasmakonzentrationen von Ketamin betragen 5 Minuten nach einer i.v.-Bolus-Injektion von 2 mg/kg etwa 1,8-2,0 µg/ml bzw. etwa 1,7-2,2 µg/ml 15 Minuten nach einer i.m.-Injektion von 6 mg/kg bei Erwachsenen und Kindern.

Bei Gebärenden, die eine i.m.-Dosis von 250 mg (etwa 4,2 mg/kg) erhielten, war die Plazentaübertragungsrate von Ketamin von der maternalen Arterie zur Umbilikalvene 47% zum Zeitpunkt der Geburt (1,72 vs. 0,75 µg/ml). Die durchschnittliche Entbindungszeit war für diese Gebärenden 12 Minuten vom Zeitpunkt der Ketamininjektion bis zur vaginalen Entbindung des Neugeborenen.

Biotransformation

Die Biotransformation findet in der Leber statt. Die anästhetische Wirkung wird teilweise durch Umverteilung vom Gehirn zu anderen Geweben und teilweise durch Metabolisierung beendet. CYP3A4 ist das Hauptenzym, welches für die N-Demethylierung des Ketamins zu Norketamin in den humanen Lebermikrosomen verantwortlich ist. CYP2B6 und CYP2C9 sind in einem schwächeren Ausmaß beteiligt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2-3 Stunden, die Ausscheidung erfolgt renal, vorwiegend als konjugierte Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche haben gezeigt, dass die Verabreichung von Ketamin in hohen Dosen und/oder für einen längeren Zeitraum einen durch NMDA-Antagonisten induzierten neuronalen Zelltod bei Jungtieren (Apoptose) bewirkt. In manchen Fällen führte dies zu Auffälligkeiten im Verhalten, beim Lernen und des Gedächtnisses. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis ist nicht bekannt.

Publizierte Tierstudien (einschließlich Primaten) in Dosierungen, die zu leichter bis mäßiger Anästhesie führten, zeigten, dass die Anwendung von Anästhetika in Phasen des schnellen Gehirnwachstums oder während der Synaptogenese zu Zellverlusten des sich entwickelnden Gehirns führte, welche mit andauernden kognitiven Einschränkungen verbunden waren. Die klinische Bedeutung dieser nicht-klinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ketamin G.L. 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen

Natriumchlorid

Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

Ketamin G.L. 50 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen

Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ketamin und Barbiturate dürfen nicht in derselben Spritze oder Infusionslösung gemischt werden, da sie chemisch unverträglich sind und es zur Ausfällung kommt.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 48 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus gesehen, ist das Produkt unverzüglich zu verwenden. Wenn das Produkt nicht unverzüglich verwendet wird, trägt der Anwender die Verantwortung für die Lagerbedingungen vor der Verabreichung, welche normalerweise 12 Stunden bei 2 bis 8°C nicht überschreiten sollten, sofern die Rekonstitution/Verdünnung nicht unter kontrollierten und validiert aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißglas-OPC (one-point-cut)-Ampullen (Typ I)

Packungen mit 2, 5 oder 10 ml Ampullen zu jeweils 1, 5, 10, 15, 20, 50 oder 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Falls erforderlich, kann Ketamin G.L. verdünnt werden mit

- 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung
- Natriumchlorid- und Dextrose-Lösung (Natriumchlorid 0,18% w/v und Dextrose 4% w/v)
- Ringer-Lösung
- Ringer-Lactat-Lösung

Ketamin G.L. zeigte mit am Markt befindlichen injizierbaren Lösungen mit folgenden Wirkstoffen keine Anzeichen von Inkompatibilität, wenn es für 48 Stunden bei Raumtemperatur gelagert wurde und wenn als Lösungsmittel eine 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung verwendet wurde:

- Morphinhydrochlorid
- Oxycodonhydrochlorid
- Hydromorphonhydrochlorid

Nur verwenden, wenn die Lösung klar und farblos ist und keinen Niederschlag enthält.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ketamin G.L. 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen: 139105

Ketamin G.L. 50 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen: 139106

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.