

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eskelan 5 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen  
Eskelan 25 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Eskelan 5 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung

1 ml Lösung enthält 5 mg Esketamin als 5,77 mg Esketaminhydrochlorid.

1 Ampulle mit 2 ml Lösung enthält 10 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.  
1 Ampulle mit 5 ml Lösung enthält 25 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.  
1 Ampulle mit 10 ml Lösung enthält 50 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 3,1 mg Natrium.

#### Eskelan 25 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung

1 ml Lösung enthält 25 mg Esketamin als 28,83 mg Esketaminhydrochlorid.

1 Ampulle mit 2 ml Lösung enthält 50 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.  
1 Ampulle mit 5 ml Lösung enthält 125 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.  
1 Ampulle mit 10 ml Lösung enthält 250 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 1,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung  
Klare, farblose Lösung  
pH 3,5-4,5  
Osmolalität: 275-320 mOsmol/kg

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Eskelan wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren

- zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie, ggf. in Kombination mit Hypnotika
- zur Ergänzung bei Lokal- oder Regionalanästhesien
- zur Anästhesie und Analgesie in der Notfallmedizin
- zur Intubation im Status asthmaticus in Kombination mit einem Muskelrelaxans, wenn andere spezifische Maßnahmen nicht erfolgreich waren
- zur Analgesie bei künstlicher Beatmung (Intubation).

### *Hinweis*

In der Kinderchirurgie sowie in der Notfallmedizin wird Esketamin meist als Monotherapie angewendet; bei den anderen Indikationen wird die Kombination mit Hypnotika empfohlen.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Esketamin darf nur durch einen oder unter der Anleitung eines in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arztes eingesetzt werden.

Da eine Aspiration nicht vollständig ausgeschlossen werden kann und die Möglichkeit einer Atemdepression besteht, müssen Intubationsbesteck und Beatmungsgeräte verfügbar sein.

### Dosierung

#### **Einleitung einer Allgemeinanästhesie**

- 0,5-1 mg Esketamin/kg Körpergewicht (KG) i.v. oder
- 2-4 mg Esketamin/kg KG i.m.

Zur Aufrechterhaltung wird die halbe Initialdosis bei Bedarf nachinjiziert, üblicherweise alle 10-15 Minuten.

Alternativ kann Esketamin als Dauerinfusion in einer Dosierung von 0,5-3 mg/kg KG pro Stunde verabreicht werden.

#### **Ergänzung einer Regionalanästhesie**

- 0,125-0,25 mg Esketamin/kg KG pro Stunde als intravenöse Infusion

#### **Analgesie bei künstlicher Beatmung** (intubierte Intensivpatienten)

- 0,25 mg Esketamin/kg KG als i.v. Bolus
- mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,2-0,5 (bis zu 1,5) mg Esketamin/kg KG pro Stunde bei gleichzeitiger Benzodiazepin-Gabe

Eine Behandlungsdauer von 4-6 Wochen ist nicht zu überschreiten.

#### **Analgesie in der Notfallmedizin**

- 0,25-0,5 mg Esketamin/kg KG i.m. oder
- 0,125-0,25 mg Esketamin/kg KG langsam i.v.
- Zur Intubation im Status asthmaticus werden 0,5-1 mg Esketamin/kg KG intravenös, bei Bedarf bis 2,5 mg/kg KG injiziert.

Das Ansprechen auf Esketamin kann unterschiedlich sein, und zwar abhängig von Dosis, Art der Verabreichung, Alter des Patienten und gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel. Die Dosis wird anhand der Bedürfnisse des jeweiligen Patienten titriert.

Erhöhter Speichelfluss ist prophylaktisch mit Atropin oder einem anderen Parasympatholytikum zu behandeln (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Das Risiko des Auftretens psychiatrischer Reaktionen während des Erwachens aus der Anästhesie kann durch die Kombination mit einem Benzodiazepin deutlich verringert werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Nach Möglichkeit soll die Anwendung von Esketamin als Anästhetikum nach 4- bis 6-stündigem Fasten entsprechend den üblichen Empfehlungen erfolgen.

### *Spezielle Patientengruppen*

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen der Leberfunktionsstörung ist eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Patienten mit Mehrfachverletzungen (Polytraumata) und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand*

Bei Mehrfachverletzungen (Polytraumata) und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Dosierung von Esketamin bei Subgruppen von pädiatrischen Patienten unterschiedlichen Alters wurde nicht ausreichend untersucht. Anhand der beschränkten vorliegenden Daten ist nicht zu erwarten, dass die Dosis bei Kindern und Jugendlichen sich wesentlich von jener bei Erwachsenen unterscheidet.

#### Art der Anwendung

Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung.

Eskelan kann als Injektion oder Infusion verabreicht werden.

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 ein erhöhter Blutdruck oder ein gesteigerter Hirndruck ein ernsthaftes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.8)
- Alleiniges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen
- Durch Schwangerschaft verursachter Bluthochdruck mit Eiweißausscheidung über den Urin (Präeklampsie) und Krämpfen (Eklampsie)
- Kombination mit Xanthinderivaten, z.B. Aminophyllin, Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5)
- Kombination mit Ergometrin (siehe Abschnitt 4.5)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Esketamin darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder mit unbehandeltem Bluthochdruck
- bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten
- bei Patienten mit gesteigertem Hirndruck, außer unter angemessener Beatmung, und Verletzungen oder Erkrankungen des Zentralnervensystems, da ein Anstieg des zerebrospinalen Drucks unter der Anwendung von Esketamin beobachtet wurde
- bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (z.B. Glaukom), perforierenden Augenverletzungen sowie bei Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf
- bei Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss
- bei Patienten, die an schweren psychischen Störungen leiden/litten
- Patienten mit ungenügend behandelter Hyperthyreose
- Situationen, die eine entspannte Gebärmuttermuskulatur erfordern (z.B. drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfal)

Esketamin wird über die Leber metabolisiert und die hepatische Clearance ist für die Beendigung der klinischen Effekte notwendig. Es wurde über anormale Leberfunktionstests im Zusammenhang mit der Anwendung von Esketamin berichtet, insbesondere bei längerer Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch. 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Gaben von hohen Dosen und schneller i.v. Injektion kann es zum Auftreten einer Atemdepression kommen.

Trotz weitgehend erhaltener Schutzreflexe des Rachens und Kehlkopfes kann ein Eindringen von flüssigen oder festen Stoffen in die Atemwege (Aspiration) nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Deshalb, und wegen einer möglichen Atemdepression bei hohen Dosen oder bei rascher i.v. Injektion, muss die Möglichkeit zur Intubation und Beatmung des Patienten gegeben sein.

Die gesteigerte Speichelsekretion unter Esketamin ist vorbeugend mit Atropin zu behandeln.

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

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 Verabreichung eines Muskelrelaxans, zusätzliche Analgesie, kontrollierte Beatmung und Gabe von Lachgas/Sauerstoff angezeigt.

Nach ambulanter Anästhesie ist der Patient nach Hause zu begleiten. Er hat während der nächsten 24 Stunden auf den Konsum von Alkohol zu verzichten.

Das Risiko psychiatrischer Reaktionen, die während des Erwachens aus der Anästhesie auftreten, kann in hohem Maße durch die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Beim Einsatz von Esketamin beim Schockpatienten sind die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, O<sub>2</sub>-Zufuhr) zu beachten. Bei schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist besondere Vorsicht geboten.

#### Langzeitanwendung

Bei Patienten, die racemisches Ketamin über einen längeren Zeitraum erhielten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, Fälle von akuten Nierenschäden, Hydronephrose und Harnleitererkrankungen berichtet. Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde auch über das Auftreten von Hepatotoxizität berichtet.

#### Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit

Es liegen Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit racemischem Ketamin vor. Berichte legen nahe, dass racemisches Ketamin zu einer Reihe von Symptomen führen kann, wie u.a. das Wiedererleben früherer Gefühlszustände („Flashbacks“), Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Schlaflosigkeit und Desorientierung. Es wurden auch andere Nebenwirkungen berichtet, siehe „Langzeitanwendung“. Personen mit Arzneimittelmissbrauch oder -abhängigkeit (auch in der Anamnese) können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Esketamin entwickeln. Daher ist Esketamin nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen und zu verabreichen.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 3 Monaten ist Esketamin nur mit Vorsicht zu verabreichen.

Dieses Arzneimittel 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**

##### *Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)*

- Bei der Kombination mit Xanthinderivaten (z.B. Aminophyllin, Theophyllin) tritt möglicherweise eine Senkung der Krampfschwelle ein. Eine gleichzeitige Gabe ist daher kontraindiziert.
- Esketamin darf nicht zusammen mit Ergometrin verabreicht werden.

##### *Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern*

- Die gemeinsame Einnahme von Schilddrüsenhormonen und von direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika kann im Zusammenhang mit der Gabe von Esketamin zu arterieller Hypertonie und Tachykardie führen.
- In Kombination mit Sedativa, vor allem Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es unter Anwendung von Esketamin zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen, aber auch zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer.
- Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Esketamin die Aufwachphase verlängern (siehe Abschnitt 6.2).
- Diazepam erhöht die Halbwertszeit von racemischem Ketamin erhöht und dessen pharmakodynamische Wirkung verlängert. Aus diesem Grund kann auch bei Esketamin eine Dosisanpassung erforderlich werden.
- Die anästhetische Wirkung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (z.B. Isofluran, Desfluran, Sevofluran) wird durch Esketamin verstärkt, sodass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen ausreichend sein können.
- Die Wirkung bestimmter Muskelrelaxantien (depolarisierender, z.B. Suxamethonium, oder nicht depolarisierender, z.B. Pancuronium) kann verlängert sein.
- Das Risiko für kardiale Arrhythmien nach der Gabe von Epinephrin (Adrenalin) kann sich durch die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen erhöhen.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Esketamin und Vasopressin wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet.
- CYP3A4-Inhibitoren bewirken üblicherweise eine Herabsetzung der hepatischen Clearance, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten, wie z.B. Esketamin, führt.  
Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine Reduzierung der Esketamin-Dosierung erforderlich machen, um die erwünschte klinische Wirkung zu erzielen.
- CYP3A4-Induktoren bewirken üblicherweise einen Anstieg der hepatischen Clearance, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten, wie z.B. Esketamin, führt.  
Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 induzieren, kann eine Erhöhung der Dosierung von Esketamin erforderlich machen, um die erwünschte klinische Wirkung zu erzielen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen unzureichende Daten für die Anwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität hinsichtlich kognitiven Auswirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Esketamin ist nicht in der Schwangerschaft anzuwenden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen für die Mutter den möglichen Schaden für das Kind überwiegt.

Esketamin passiert die Plazentaschranke und kann zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen, wenn es während des Geburtsvorganges angewendet wird.

#### Stillzeit

Esketamin wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch scheint eine Wirkung auf das Kind bei therapeutischen Dosierungen unwahrscheinlich. Dennoch ist Esketamin bei stillenden Frauen zu vermeiden.

#### Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zur Auswirkung von Esketamin auf die Fertilität.

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

Esketamin kann das Reaktionsvermögen herabsetzen, was in Verbindung mit Situationen zu bedenken ist, die besondere Wachsamkeit erfordern, wie z.B. die Teilnahme am Straßenverkehr.

Nach einer Narkose mit Esketamin darf der Patient mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder in gefährlichen Situationen arbeiten.

Nach ambulanter Anästhesie ist der Patient nach Hause zu begleiten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von der Dosis sowie der Geschwindigkeit der Injektion und sind spontan reversibel. Das Auftreten von psychiatrischen und das zentrale Nervensystem betreffenden Nebenwirkungen ist häufiger, wenn Esketamin als alleiniges Anästhetikum verabreicht wird.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten werden wie folgend 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

| <b>Systemorganklasse</b>              | <b>Häufigkeit</b> | <b>Nebenwirkung</b>   |
|---------------------------------------|-------------------|---|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>  | Selten            | Anaphylaktische Reaktion  |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>    | Häufig            | Aufwachreaktionen <sup>1</sup> , wie z.B. lebhaftes Träumen <sup>6</sup><br>Schwindel<br>Motorische Unruhe <sup>2</sup> |
|                                       | Nicht bekannt     | Halluzinationen<br>Dysphorie<br>Angst<br>Orientierungsstörung   |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | Gelegentlich      | Tonische und klonische Kontraktionen<br>Nystagmus<br>Erhöhter intrakranieller Druck                                     |
| <i>Augenerkrankungen</i>              | Häufig            | Sehstörungen (verschwommenes Sehen)   |
|                                       | Gelegentlich      | Diplopie  |

| Systemorganklasse   | Häufigkeit  | Nebenwirkung   |
|---|---|--|
|   |   | Zunahme des intraokularen Drucks   |
| <i>Herzerkrankungen</i>   | Häufig  | Temporäre Tachykardie <sup>3</sup>   |
|   | Selten  | Arrhythmie<br>Bradykardie  |
| <i>Gefäßkrankungen</i>  | Häufig  | Anstieg des Blutdrucks <sup>3</sup>  |
|   | Selten  | Hypotonie <sup>8</sup>   |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>         | Häufig  | Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf<br>Erhöhte Mukussekretion<br>Erhöhter Sauerstoffverbrauch<br>Laryngospasmus<br>Temporäre Atemdepression <sup>4</sup> |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                            | Häufig  | Übelkeit<br>Erbrechen<br>Hypersalivation   |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>                                      | Nicht bekannt   | Anormaler Leberfunktionstest<br>Arzneimittelinduzierte Leberschädigung <sup>5</sup>  |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>                 | Gelegentlich  | Morbilliformer Hautausschlag<br>Exanthem   |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>                               | Nicht bekannt   | Dysurie <sup>5</sup><br>Cystitis <sup>5</sup><br>Verdickung der Harnblasenwand <sup>5</sup>  |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>       | Gelegentlich  | Schmerzen an der Injektionsstelle<br>Erythem an der Injektionsstelle   |
| <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> | Häufig  | Hyperreflexie <sup>9</sup><br>Laryngospasmus <sup>9</sup>  |
| 1   | Wenn Esketamin als alleiniges Anästhetikum verabreicht wird, kann es bei bis zu 30% der Patienten zu dosisabhängigen Reaktionen kommen.   |  |
| 2   | Die Inzidenz dieser Ereignisse kann in hohem Maße durch die zusätzliche Verabreichung eines Benzodiazepins verringert werden.   |  |
| 3   | Ein Anstieg von 20% über den Ausgangswert ist häufig.   |  |
| 4   | Das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von Dosis und Geschwindigkeit der Injektion.   |  |
| 5   | Bei länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch   |  |
| 6   | Auch unangenehme Träume   |  |
| 7   | Ähnlich Krämpfe (durch erhöhten Muskeltonus)  |  |
| 8   | Insbesondere in Verbindung mit Kreislaufschock  |  |
| 9   | Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei Kindern mit Hyperreflexie und Laryngospasmus zu rechnen. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein. Unter nicht adäquater Beatmung kommt es häufig zur Zunahme des Hirndrucks, zur Zunahme des intraokularen Drucks und zu erhöhtem Muskeltonus. |  |

### Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sollten ähnlich sein wie bei Erwachsenen.

### 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

### Symptome

Die klinischen Symptome einer Überdosierung sind: Krämpfe, Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand.

### Therapie

Ein Atemstillstand 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 Therapieerfolg führt, wird die Gabe von Phenytoin oder Phenobarbital empfohlen.

Ein spezifisches Antidot ist bislang nicht bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika

ATC-Code: N01AX14

### Wirkmechanismus

Esketamin ist ein Anästhetikum mit analgetischer Wirkung.

Esketamin, das rechtsdrehende Isomer des Ketamins, ist ein chirales Cyclohexanderivat mit stark analgetischer Wirkung. Gleichzeitig bewirkt es eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Diese erwünschten pharmakologischen Effekte werden in erster Linie auf die Blockade der NMDA-Rezeptoren durch Esketamin zurückgeführt.

Die Wirksamkeit von Esketamin ist etwa zweimal so hoch wie jene des racemischen Ketamins bei vergleichbarer Dosis.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Trotz des direkt negativ kardial inotropen Effekts wirkt Ketamin dosisabhängig direkt anregend auf das ZNS mit gesteigertem Sympathikotonus. Dadurch hat Ketamin eine kardiovaskuläre Wirkung, die einer Stimulation des sympathischen Nervensystems gleicht (erhöhter Blutdruck und erhöhter Druck im Lungenkreislauf, Steigerung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens, der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffbedarfs). Der systemische Gefäßwiderstand und der linksventrikuläre enddiastolische Druck bleiben normalerweise unverändert.

Ketamin bewirkt keine signifikante Atemdepression, wenn es alleine angewendet wird. Außerdem bleibt der Skelettmuskeltonus der oberen Atemwege erhalten, genau wie auch die Atemwegsreflexe.

Esketamin hat lokalanästhetische Wirkung.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil des jeweiligen Isomers von Ketamin differiert nicht signifikant von dem der racemischen Mischung. Daher sind hier die Daten des racemischen Ketamins angeführt.

### Resorption

Ketamin wird nach intramuskulärer Verabreichung schnell resorbiert. Die Wirkung tritt 1-5 Minuten nach der i.m. Injektion ein. Die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Verabreichung ist etwa 90%.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ketamin ist gering (10-30%).

Nach systemischer Resorption wird Ketamin rasch ins Gehirn und in anderes gut durchblutetes Gewebe verteilt. Als lipophiles Molekül, hat Ketamin ein beträchtliches Steady-State-Verteilungsvolumen (160-550 l/70 kg).

Ketamin passiert die Plazentaschranke.

Ketamin wird in die Muttermilch ausgeschieden.

### Biotransformation

Ketamin unterliegt einem extensiven oxidativen Metabolismus. Es wird zu Norketamin, 4-Hydroxyketamin und 6-Hydroxyketamin N-demethyliert.

Es wird angenommen, dass Norketamin der Hauptmetabolit beim Menschen ist (80%). Es ist ebenfalls pharmakologisch aktiv und wird weiter zu 6-Hydroxynorketamin metabolisiert. Norketamin kann im Plasma 2-3 min nach i.v. Bolusgabe von Ketamin nachgewiesen werden. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) ist nach 30-60 min erreicht. Aktuelle Studien haben allerdings ergeben, dass Norketamin rasch weiter metabolisiert wird und im Kreislauf nicht der Hauptmetabolit ist.

CYP3A4 ist das Enzym, welches prinzipiell für die N-Demethylierung des Ketamins in den humanen Lebermikrosomen verantwortlich ist. CYP2B6 und CYP2C9 sind an der N-Demethylierung im therapeutischen Konzentrationsbereich des Ketamins weniger beteiligt. Wegen seinem oxidativen Metabolismus ist Ketamin anfällig für pharmakokinetische Wechselwirkungen, vor allem, wenn es oral verabreicht wird.

### Elimination

Die systemische Clearance beträgt 60-147 l/h/70 kg, welche der Leberdurchblutung gleicht, womit die geringe orale Bioverfügbarkeit von Ketamin erklärt werden kann.

Metaboliten werden über die Galle und den Harn nach Glukuronisierung ausgeschieden; im Harn werden aber nur Spuren des Ausgangsstoffes gefunden.

Nach i.v. Bolusgabe zeigt Ketamin eine bi- oder tri-exponentielle Elimination.

### Ketamin/Esketamin

In humanen Lebermikrosomen werden die beiden optischen Isomere des Ketamins ähnlich demethyliert. Beim Menschen wird R-Ketamin nach intravenöser Verabreichung von S-Ketamin nicht gebildet, womit die fehlende Interkonversion bestätigt wird.

Die Eliminationshalbwertszeit von S-Ketamin erscheint etwas länger (4-7 h) als die des Razemats.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Veröffentlichte Untersuchungen an Tieren (einschließlich Primaten) in Dosierungen, die zu leichter bis mäßiger Anästhesie führten, zeigten, dass die Anwendung von Anästhetika während der schnellen Wachstumsphase des Gehirns oder der Synaptogenese einen Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn zur Folge hat, der im Zusammenhang mit dauerhaften kognitiven Defiziten steht. Die klinische Relevanz dieser nicht-klinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

### Akute und chronische Toxizität

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

### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

### Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte eine 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. In keiner Dosisgruppe waren sonstige Reproduktionsparameter 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 ca. 3,65% v/v (zur pH-Wert-Einstellung)

Natriumhydroxid 0,1 N (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Esketamin und Barbiturate bzw. Diazepam 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 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Aus mikrobiologischer Sicht 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 sollte, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validiert aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

### **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) mit 2, 5 oder 10 ml Lösung.

Packungen mit 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 oder 100 Ampullen.

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 Eskelan verdünnt werden mit

- 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Lösung
- 50 mg/ml (5%) Glucose-Lösung
- 1,8 mg/ml (0,18%) Natriumchlorid- und 40 mg/ml (4%) Glucose-Lösung (Natriumchlorid 0,18% w/v und Glucose 4% w/v)
- Ringer-Lösung
- Ringer-Lactat-Lösung

Eskelan zeigte mit injizierbaren Lösungen mit folgenden Wirkstoffen keine Anzeichen von Inkompatibilität, wenn es für 48 Stunden bei 25°C gelagert wurde und wenn als Lösungsmittel 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Lösung verwendet wurde:

- Morphinhydrochlorid
- Oxycodonhydrochlorid
- Hydromorphonhydrochlorid

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

Nur zur einmaligen Anwendung. Restmengen sind zu verwerfen.

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**

Eskelan 5 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen: Z.Nr.: 139132

Eskelan 25 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung in Ampullen: Z.Nr.: 139133

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Februar 2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

März 2025

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.