

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esketamin Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  
Esketamin Kalceks 25 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esketamin Kalceks **5 mg/ml**

Jeder ml der Lösung enthält 5 mg Esketamin (entsprechend 5,77 mg Esketaminhydrochlorid).  
Jede 5 ml Ampulle enthält 25 mg Esketamin (entsprechend 28,85 mg Esketaminhydrochlorid).

Esketamin Kalceks **25 mg/ml**

Jeder ml der Lösung enthält 25 mg Esketamin (entsprechend 28,85 mg Esketaminhydrochlorid).  
Jede 2 ml Ampulle enthält 50 mg Esketamin (entsprechend 57,7 mg Esketaminhydrochlorid).  
Jede 10 ml Ampulle enthält 250 mg Esketamin (entsprechend 288,5 mg Esketaminhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 2 ml Ampulle enthält 2,36 mg Natrium.  
Jede 5 ml Ampulle enthält 15,75 mg Natrium.  
Jede 10 ml Ampulle enthält 11,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 3,0 - 5,0.

Die Osmolalität beträgt 270 - 310 mOsmol/kg.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie, als einziges Anästhetikum oder in Kombination mit einem anderen Anästhetikum.
- Zur Anästhesie und Schmerzbekämpfung (Analgesie) in der Notfallmedizin.
- Zur Ergänzung einer Regional- oder Lokalanästhesie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus oder in der präklinischen Notfallversorgung. Esketamin darf nur von einem in der Anästhesie erfahrenen Arzt oder unter dessen Aufsicht verabreicht werden. Die Ausrüstung zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen muss vorhanden sein.

Wenn möglich, muss die Anwendung von Esketamin unter Berücksichtigung der üblichen Richtlinien nach 4- bis 6-stündigem Fasten erfolgen.

Auch wenn Esketamin nur einen geringen Effekt auf die Schutzreflexe des Pharynx und der Atemwege hat, kann die Möglichkeit einer Aspiration von flüssigen oder festen Stoffen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Hohe Dosen oder zu schnelle intravenöse Verabreichung können eine Atemdepression verursachen.

Die gesteigerte Speichelsekretion unter Esketamin kann mit Atropin oder einem anderen Anticholinergikum vermieden werden.

### **Erwachsene**

Zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg KG i.v. oder 2 bis 4 mg/kg KG i.m. verabreicht.

Zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie wird die halbe Initialdosis bei Bedarf nachinjiziert, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

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

Bei Mehrfachverletzung (Polytrauma) und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich. Zum Beispiel muss die Dosis bei Patienten unter Schock reduziert werden; als Richtwert sollte etwa die Hälfte der normalen Dosis verabreicht werden.

Zur Ergänzung (Supplementierung) einer Regional- und Lokalanästhesie werden 0,125 bis 0,25 mg Esketamin/kg KG pro Stunde als intravenöse Infusion gegeben.

Zur Analgesie in der Notfallmedizin werden 0,25 bis 0,5 mg Esketamin/kg KG intramuskulär bzw. 0,125 bis 0,25 mg/kg KG langsam intravenös appliziert.

Wie bei anderen Allgemeinanästhetika kann das Ansprechen auf Esketamin unterschiedlich sein, und zwar abhängig von Dosis, Verabreichungsrouten, Alter des Patienten und gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, sodass keine absolut feststehende Dosisempfehlung abgegeben werden kann. Die Dosis muss anhand der Erfordernisse des jeweiligen Patienten titriert werden.

### **Leberfunktionsstörung**

Wenn eine unzureichende Leberfunktion festgestellt wurde, muss bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Leberschäden eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **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.

Zur Beachtung:

Bei chirurgischen Eingriffen bei pädiatrischen Patienten sowie in der Notfallmedizin wird Esketamin zumeist alleine verwendet; bei anderen Anwendungsgebieten wird eine Kombination mit einem Hypnotikum empfohlen.

### Art der Anwendung

Esketamin wird langsam intravenös oder intramuskulär injiziert. Nach Bedarf kann Esketamin nachinjiziert oder als Infusion verabreicht werden.

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

Patienten, für die ein erhöhter Blutdruck oder ein gesteigerter Hirndruck ein ernsthaftes Risiko darstellt.

Als alleiniges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen. Eklampsie und Präeklampsie.

In Kombination mit Xanthinderivaten und Ergometrin.

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

Siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

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

Esketamin darf in den folgenden Situationen nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- Hypovolämie, Dehydrierung oder Herzerkrankung, insbesondere koronare Herzkrankheit (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Myokardischämie und Myokardinfarkt), wegen der erheblichen Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs,
- dekompenzierte Herzinsuffizienz und unbehandelte Hypertonie,
- instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten,
- leichte bis mittelschwere Hypertonie und Tachyarrhythmien,
- erhöhter intrakranieller Druck und Schädigungen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems, da ein Anstieg des zerebrospinalen Drucks im Zusammenhang mit der Ketamin-Anästhesie beschrieben wurde,
- Infektion der Lunge oder der oberen Atemwege (Esketamin sensibilisiert den Würgereflex und kann Laryngospasmen verursachen),
- Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (z. B. Glaukom) und perforierenden Augenverletzungen sowie in Verbindung mit Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf,
- akute intermittierende Porphyrrie (wegen der Möglichkeit der Auslösung einer porphyrischen Reaktion),
- Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss,
- Patienten, die an schweren psychiatrischen Störungen leiden/litten,
- unzureichend behandelte Hyperthyreose,
- Situationen, die eine entspannte Gebärmuttermuskulatur erfordern, (z. B. drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfall).

Esketamin wird über die Leber metabolisiert, und hepatische Clearance ist für die Beendigung der klinischen Effekte notwendig. Es wurde über anomale 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 muss eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Da eine Aspiration nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann und wegen einer möglichen Atemdepression müssen Intubations- und Beatmungsgeräte verfügbar sein.

Eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion während der Operation ist bei Patienten mit Bluthochdruck oder dekompenzierter Herzinsuffizienz erforderlich.

Bei der Anwendung von Esketamin beim Schockpatienten sind die Prinzipien der Schocktherapie (Volumenersatz, Sauerstoffversorgung) zu beachten. Besondere Vorsicht ist bei schweren Schockzuständen geboten, bei denen der Blutdruck kaum oder gar nicht gemessen werden kann.

Da der Bedarf an zusätzlichen Anästhetika oder Muskelrelaxantien nicht immer vorhergesagt werden kann, wird empfohlen, dass der Patient vor der Operation 4-6 Stunden nüchtern bleibt, um eine Aspiration zu verhindern. Da die Rachenreflexe in der Regel aktiv bleiben, muss eine mechanische

Stimulation des Rachens vermieden werden, es sei denn, es werden Muskelrelaxantien mit entsprechender Aufmerksamkeit eingesetzt.

Die gesteigerte Speichelsekretion muss vorbeugend mit Atropin behandelt werden.

Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei Kindern mit Hyperreflexie und Laryngospasms zu rechnen. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit kontrollierter Beatmung erforderlich sein.

Bei chirurgischen Eingriffen mit viszeralen Schmerzen sind Muskelrelaxation, zusätzliche Analgesie, kontrollierte Beatmung und Gabe von Lachgas/Sauerstoff angezeigt.

Nach ambulanter Anästhesie muss der Patient nach Hause begleitet werden und während der nächsten 24 Stunden auf den Konsum von Alkohol verzichten.

#### Langzeitanwendung

Bei Patienten, die racemisches Ketamin über einen längeren Zeitraum (ein Monat bis mehrere Jahre) erhielten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, berichtet. Vergleichbare Effekte können auch in Folge eines Missbrauchs von Esketamin auftreten (siehe unten). Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde über das Auftreten von Hepatotoxizität berichtet.

#### Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit

Es liegen Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit racemischem Ketamin vor. Diese 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 Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, und von Hepatotoxizität berichtet. Vergleichbare Effekte können daher auch in Folge einer Behandlung mit Esketamin nicht ausgeschlossen werden.

Personen mit Arzneimittelmissbrauch oder -abhängigkeit in der Anamnese können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Esketamin entwickeln. Esketamin muss daher mit Vorsicht verschrieben und verabreicht werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### **Gleichzeitige Gabe kontraindiziert:**

In Kombination mit Xanthinderivaten (z. B. Aminophyllin, Theophyllin) tritt möglicherweise eine Absenkung der Krampfschwelle ein. Eine gleichzeitige Gabe ist daher zu vermeiden.

Esketamin darf nicht in Kombination mit Ergometrin verabreicht werden.

#### **Gleichzeitige Gabe mit Vorsicht:**

Direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika, Schilddrüsenhormone und Vasopressin können zum Auftreten einer Blutdrucksteigerung und einer Herzfrequenzbeschleunigung führen. Dies muss bei gleichzeitiger Verabreichung mit Esketamin bedacht werden.

In Kombination mit Schlafmitteln, Benzodiazepinen oder Neuroleptika kommt es unter Anwendung von Esketamin zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen, aber auch zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer von Esketamin.

Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Esketamin die Aufwachphase verlängern.

Von Diazepam ist bekannt, dass es 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. Halothan, Isofluran, Desfluran, Sevofluran) wird durch Gabe von Esketamin verstärkt, sodass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen erforderlich sein können.

Die Wirkung bestimmter Muskelrelaxantien (depolarisierende, z. B. Suxamethonium oder nicht depolarisierende, z. B. Pancuronium) kann infolge der Anwendung von Esketamin verlängert sein.

Das Risiko kardialer Arrhythmien nach der Gabe von Adrenalin kann sich durch die gleichzeitige Anwendung von Esketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen erhöhen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Esketamin und Vasopressin wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet.

Arzneimittel, welche die CYP3A4-Aktivität hemmen, bewirken im Allgemeinen eine Herabsetzung der hepatischen Clearance, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten, wie z. B. Esketamin, führt. 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.

Arzneimittel, welche die CYP3A4-Aktivität induzieren, bewirken im Allgemeinen einen Anstieg der hepatischen Clearance, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten, wie z. B. Esketamin, führt. 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 keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Esketamin darf während der Schwangerschaft nur beschränkt angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen für die Mutter die mögliche Gefahr 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 geht in die Muttermilch über, jedoch scheint eine Wirkung auf das Kind bei therapeutischen Dosierungen unwahrscheinlich.

##### Fertilität

Über die Wirkung von Esketamin auf die Fertilität bei Menschen liegen keine Daten vor.

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

Die Behandlung mit Esketamin kann das Reaktionsvermögen vermindern. Dies muss in Verbindung mit Situationen bedacht werden, die besonderer Wachsamkeit bedürfen, wie z. B. die Teilnahme am Straßenverkehr.

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

Den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt.

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Anaphylaxie.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Aufwachreaktionen <sup>1</sup> , wie z. B. lebhafte Träume, inklusive Alpträume, Schwindel und motorische Unruhe <sup>2</sup> .
Nicht bekannt	Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Orientierungsstörung.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gelegentlich	Tonisch-klonische Kontraktionen, die Krämpfen gleichen können (durch erhöhten Muskeltonus), Nystagmus.
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Verschwommenes Sehen.
Gelegentlich	Doppeltsehen, Zunahme des intraokularen Drucks.
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Temporäre Tachykardie, Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (ein Anstieg von 20% über den Ausgangswert ist häufig).
Selten	Arrhythmie, Bradykardie.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Selten	Hypotonie (insbesondere in Verbindung mit Kreislaufchock).
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Erhöhung des Gefäßwiderstands im Lungenkreislauf und erhöhte Mukussekretion. Erhöhter Sauerstoffverbrauch, Laryngospasmus und temporäre Atemdepression. (Das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von Dosis und Geschwindigkeit der Injektion.)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit und Erbrechen, verstärkter Speichelfluss.
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Abnormaler Leberfunktionstest. Arzneimittelbedingte Leberschädigung <sup>3</sup> .
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Gelegentlich	Morbilliformer Hautausschlag, Exanthem.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich	Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle.

<sup>1</sup> Wenn Esketamin als alleiniges Anästhetikum verabreicht wird, kann es in der Aufwachphase bei bis zu 30% der Patienten zu dosisabhängigen Reaktionen kommen.

<sup>2</sup> Die Inzidenz dieser Ereignisse kann in hohem Maße durch die zusätzliche Verabreichung eines Benzodiazepins verringert werden.

<sup>3</sup> Bei länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch.

### 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**

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

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 Thiopental empfohlen. Ein spezifisches Antidot ist bislang nicht bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika, andere Allgemeinanästhetika, ATC-Code: N01A X14

#### Wirkmechanismus

Esketamin ist ein chirales Cyclohexanonderivat mit analgetischer Wirkung und, bei steigender Dosierung, anästhetischer Wirkung. Gleichzeitig bewirkt es eine so genannte dissoziative Anästhesie. Durch die Beeinträchtigung der Assoziationsbahnen des Gehirns verursacht Esketamin einen Katalepsie-ähnlichen Zustand mit Bewusstseinsverlust und Amnesie.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Ketamin-Racemat-Komponenten sind Esketamin und (R)-Ketamin. Der analgetische Effekt von Esketamin wird in erster Linie auf die Blockade der N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren zurückgeführt. Die analgetisch-anästhetische Wirksamkeit zwischen dem R- und dem S-Isomer entspricht etwa der Größenordnung von 1:3.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Am Rückenmark und an peripheren Nerven wirkt Esketamin deutlich lokalanästhetisch.

Esketamin verursacht keine Atemwegs- oder Kreislaufdepression und beeinträchtigt die Schutzreflexe nur geringfügig: Während einer Esketamin-Narkose ist der Muskeltonus erhalten oder gesteigert, sodass die Schutzreflexe im Allgemeinen nicht beeinträchtigt werden. Die Krampfschwelle wird nicht gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes ein, die bei adäquater Beatmung ausbleibt.

Aufgrund einer sympathomimetischen Wirkung führt Esketamin zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitig gesteigerter Koronardurchblutung zunimmt. Am Herzen selbst zeigt Esketamin eine negativ inotrope und antiarrhythmische Wirkung. Der periphere Widerstand ändert sich aufgrund gegensätzlicher Einflüsse kaum.

Nach Gabe von Esketamin wird eine mäßige Hyperventilation ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase beobachtet.

Esketamin hat eine bronchodilatatorische Wirkung, welche es zu einer geeigneten Option für den Einsatz bei Asthma-Patienten und während der künstlichen Beatmung von Patienten mit Status asthmaticus macht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es bestehen keine oder nur unwesentliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Esketamin und racemischem ( $\pm$ )-Ketamin. Somit kann man auf die pharmakokinetischen Erfahrungen mit dem racemischen Ketamin (im Folgenden „Ketamin“ genannt) zurückgreifen. Die Pharmakokinetik von Ketamin ist linear.

### Resorption

Ketamin wird nach intramuskulärer Gabe rasch resorbiert und ist zu ca. 90% bioverfügbar.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 50%. Die Lipidlöslichkeit ist hoch.

Ketamin verteilt sich rasch in stark durchblutetem Gewebe (z. B. Herz, Lunge und Gehirn), gefolgt von Muskel- und peripherem Gewebe und anschließend Fettgewebe. Bei einer intravenösen Bolusdosis von 2,5 mg/kg dauert die Verteilungsphase von Ketamin beim Menschen rund 45 Minuten bei einer Halbwertszeit von 10-15 Minuten, welche mit der Dauer des anästhetischen Effekts (rund 20 Minuten) verbunden ist. Nach einer intravenösen Bolusdosis von 1 mg/kg Esketamin beträgt die Plasmakonzentration von Esketamin etwa 2,6  $\mu\text{g/ml}$  nach 1 Minute und 0,9  $\mu\text{g/ml}$  nach 5 Minuten. Nach einer intramuskulären Dosis von 0,5 mg/kg Esketamin beträgt die maximale Esketamin-Konzentration etwa 0,14  $\mu\text{g/ml}$  nach 25 Minuten.

### Biotransformation

Ketamin wird in der Leber durch Demethylierung (über das Cytochrom-P450-System) zum signifikant weniger potenten Hauptmetaboliten Norketamin und anderen, letztendlich inaktiven Metaboliten, abgebaut. In den humanen Lebermikrosomen ist das Enzym CYP3A4 primär verantwortlich für die Ketamin-N-Demethylierung zu Norketamin; die Enzyme CYP2B6 und CYP2C9 tragen dazu nur geringfügig bei. Die Metabolisierung erfolgt rasch und weitgehend vollständig. Die metabolische Clearance beträgt 1.200 – 1.500 ml/min.

### Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Ketamin liegt zwischen 79 Minuten (nach kontinuierlicher Infusion) und 186 Minuten (nach niedrigdosierter i.v. Gabe). Ketamin und seine Metaboliten werden zu 98% über die Nieren und zu 2% über die Faeces eliminiert und nur in geringer Menge als unveränderter Wirkstoff. Insgesamt werden ca. 95% innerhalb der ersten 24 Stunden eliminiert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Symptome der Toxizität waren in Studien mit intravenöser Einzel- und Mehrfachgabe durch die übersteigerten pharmakodynamischen Wirkungen von Esketamin bedingt.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial. Langzeitstudien zur Karzinogenität 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.

Publizierte Untersuchungen an Tieren (einschließlich Primaten) in Dosierungen, die zu leichter bis mäßiger Anästhesie führen, zeigen, 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 Bedeutung dieser nichtklinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Aufgrund der Präzipitatbildung ist Esketamin chemisch inkompatibel mit Barbituraten, Diazepam und Doxapram. Sie dürfen nicht mit derselben Spritze und Nadel verabreicht werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

#### Haltbarkeit nach Verdünnung

Nicht im Kühlschrank lagern. Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 48 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Vorgehensweise beim Verdünnen schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Lösung nicht sofort verbraucht wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.  
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung oder Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2 ml, 5 ml und 10 ml Lösung in farblosen Glasampullen mit einer Sollbruchstelle oder One-Point-Cut (OPC). Die Ampullen sind mit einem spezifischen Farbring-Code für jede Stärke und jedes Volumen gekennzeichnet.

Die Ampullen sind in Polyvinylchloridfilm-Linern verpackt. Die Liner sind einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen:

Esketamin Kalceks **5 mg/ml**  
5 oder 10 Ampullen zu 5 ml

Esketamin Kalceks **25 mg/ml**  
5 oder 10 Ampullen zu 2 ml  
5 oder 10 Ampullen zu 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Parenteral verabreichte Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden, soweit die Lösung und das Behältnis dies zulassen. Verfärbte oder eingetrübte Lösungen oder Lösungen, die Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

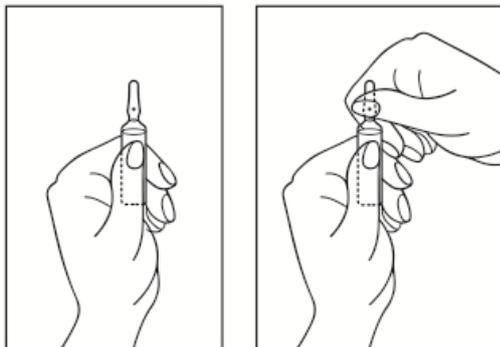
Esketamin Kalceks kann gemischt werden mit:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung
- Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung

Nach Verdünnung auf 1 mg/ml und 2 mg/ml mit den oben genannten Lösungen ist Esketamin Kalceks chemisch und physikalisch stabil, wenn es mit PVC- und EVA-Infusionsbeuteln, PVC- und Polyethylenschläuchen sowie Polypropylen- und Polycarbonatspritzen in Kontakt kommt.

Anleitung zum Öffnen der Ampulle:

- 1) Drehen Sie die Ampulle, sodass der farbige Punkt nach oben zeigt. Wenn sich im oberen Teil der Ampulle Lösung befindet, klopfen Sie vorsichtig mit dem Finger an den oberen Teil der Ampulle, sodass die gesamte Lösung in den unteren Teil der Ampulle gelangt.
- 2) Benutzen Sie zum Öffnen beide Hände; während Sie den unteren Teil der Ampulle mit der einen Hand halten, brechen Sie mit der anderen Hand den oberen Teil der Ampulle in Richtung vom farbigen Punkt weg ab (siehe Bilder unten).



## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E  
LV-1057 Rīga  
Lettland  
Tel.: +371 67083320  
E-Mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Esketamin Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung – Z.Nr.: 139146

Esketamin Kalceks 25 mg/ml Injektions-/Infusionslösung – Z.Nr.: 139147

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.09.2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.09.2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

08/2024

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten