

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esketiv 25 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 1,2 mg (0,05 mmol) 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 Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie und als Ergänzung zu anderen Anästhetika.
- Bei kurzzeitigen diagnostischen Verfahren und kleinen chirurgischen Eingriffen, bei denen keine Muskelrelaxation erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Esketiv darf nur durch einen qualifizierten Anästhesisten oder Notarzt angewendet werden oder unter dessen Aufsicht. Eine Ausrüstung zur Sicherstellung der Vitalfunktionen muss verfügbar sein.

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

Dosierung

Das individuelle Ansprechen auf Esketiv kann abhängig von der Dosis, der Art der Anwendung, 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 Anwendung

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

Intramuskuläre Anwendung

Es sollten 3,3 bis 6,5 mg Esketamin/kg Körpergewicht verabreicht werden. Bei Bedarf kann zur Aufrechterhaltung 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 bei unterschiedlichen Altersgruppen pädiatrischer Patienten liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Auf Grundlage der nur in begrenztem Umfang zur Verfügung stehenden Daten ist es unwahrscheinlich, dass die Dosierungsschemata zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen sich signifikant unterscheiden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (Injektion oder Infusion als Injektionslösung oder Infusionslösung).

Zur intramuskulären Anwendung (Injektion als Injektionslösung).

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, 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, für die eine Erhöhung des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein ernsthaftes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.8).
- bei Patienten mit Bluthochdruck und Proteinurie (Präeklampsie) und Krämpfen (Eklampsie) in der Schwangerschaft.
- als einziges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen.
- in Kombination mit Xanthinderivaten, z. B. Aminophyllin, Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5).
- in Kombination mit Ergometrin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Esketiv darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Hypovolämie, Dehydratation oder Herzerkrankung, insbesondere bei koronarer Herzkrankheit (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Myokardischämie und Myokardinfarkt) aufgrund des erheblichen Anstiegs des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.
- bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten.
- bei Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie und Tachyarrhythmie.
- bei Patienten mit chronischer oder akuter Alkoholintoxikation.
- bei Patienten mit neurotischen Zügen oder psychischen Störungen in der Anamnese (z. B. Schizophrenie und akute Psychose) (siehe Abschnitt 4.8).
- bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie (aufgrund der Möglichkeit des Auslösens einer Porphyrieparaoxysmus).
- bei Patienten mit Hyperthyreose oder unter Schilddrüsenhormonersatztherapie (erhöhtes Hypertonie- und Tachykardie-Risiko).
- bei Patienten mit Infektionen der Lunge oder der oberen Atemwege (Esketamin führt zu einer Steigerung des Würgereflexes, was potenziell zu einem Laryngospasmus führen kann). in Situationen, bei denen das Myometrium des Uterus ruhig gestellt sein sollte (z. B. drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfall).
- bei Patienten mit Herzinsuffizienz.
- bei Patienten mit gesteigertem Hirndruck, außer unter angemessener Beatmung, und bei Verletzungen oder Erkrankungen des Zentralnervensystems, da eine Erhöhung des Liquor-Drucks im Zusammenhang mit der Esketamin-Anästhesie beschrieben worden ist.
- bei 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.
- bei Patienten mit 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 eine 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 die für Intubation und Beatmung notwendige Ausrüstung und Geräte verfügbar sein.

Prophylaktisch sollte Atropin gegeben werden, um einen erhöhten Speichelfluss zu verhindern.

Die Einleitung der Anästhesie kann gelegentlich zum Auftreten einer Tachykardie und einer Erhöhung des Blutdrucks und des Herzzeitvolumen 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 sollte 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 Wirkdauer kann bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen von Leberfunktionsstörung auftreten. Bei diesen Patienten sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei nicht ausreichender Beatmung kommt es regelmäßig zur Zunahme des Hirndrucks, zur Zunahme des intraokularen Drucks und zu erhöhtem Muskeltonus. In seltenen Fällen kann es zur Hautrötung kommen. In einigen Fällen kann es 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, zusammen mit künstlicher Beatmung, erforderlich sein.

Bei chirurgischen Eingriffen mit viszerale Schmerzen sind die Esketamin-Supplementierung mit einem Muskelrelaxans, zusätzliche Analgesie, kontrollierte Beatmung und die Verabreichung von Distickstoffmonoxid/ 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 durch zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen beträchtlich verringert werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.2).

Bei Anwendung von Esketamin bei Schockpatienten sind die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, Sauerstoffzufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist 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 einschließlich u. a. Flashbacks, Halluzinationen, Dysphorien, Angst, Schlaflosigkeit oder Desorientierung hervorruft. Außerdem wurden Fälle von Zystitis, einschließlich 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 verordnet und angewendet werden.

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die racemisches Ketamin als Langzeittherapie (einen Monat bis zu mehrere Jahre) erhalten hatten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich 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 1,2 mg (0,05 mmol) Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:

Xanthinderivative

Da klinische und experimentelle Belege für eine Absenkung der Krampfschwelle bei einer Kombination von Theophyllin und Esketamin vorliegen, sollte die gleichzeitige Anwendung mit Theophyllin vermieden werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Substanzen wurde über unvorhersehbare Extensortyp-Muskelkrämpfe berichtet.

Wehenmittel

Esketamin darf nicht in Kombination mit Ergometrin angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht:

Neuromuskuläre Blocker

Esketamin kann die Wirkung von neuromuskulären Blockern (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 Anwendung von Esketamin und Vasopression wurde ein synergetischer Anstieg des Blutdrucks beobachtet.

Halogenierte Kohlenwasserstoffe

Die anästhetische Wirkung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Isofluran) wird bei gleichzeitiger Anwendung von Esketamin verstärkt, sodass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen erforderlich sein können. Die gleichzeitige Anwendung von Esketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen kann nach Gabe von Adrenalin zu Herzrhythmusstörungen führen.

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 vermindertem Herzminutenvolumen erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung 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, die direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika, Schilddrüsenhormone und Vasopression einnehmen, 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 Anwendung von Esketamin mit CYP3A4- Hemmern (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 Anwendung von Esketamin mit CYP3A4-Induktoren (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). Die Anwendung von Esketamin während der Schwangerschaft sollte beschränkt werden. Eine Anwendung sollte nur in Betracht gezogen werden, falls der mögliche Nutzen für die Mutter eine mögliche Gefahr für das Kind überwiegt.

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

Stillzeit

Esketamin wird in die Muttermilch sezerniert, 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 einer Behandlung mit Esketamin kann das Reaktionsvermögen vermindert sein. Dies sollte in Verbindung mit Situationen bedacht werden, 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 Nervensystem betreffende Nebenwirkungen sind häufiger, wenn Esketiv als einziges Anästhetikum angewendet 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 Systemorgan-klasse	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, Albträume, Schwindel und Unruhe			Halluzinationen, Dysphorie, Angst, 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	
Gefäß-erkrankungen			Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Erhöhung des Gefäßwiderstands im Lungenkreislauf und verstärkte Mukussekretion. 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 Entzündung an der Injektionsstelle		

*Bei längerer Anwendungsdauer (> 3 Tage) oder Arzneimittelmisbrauch

Wenn Esketamin als einziges Anästhetikum angewendet 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 psychomotorische 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 Erkrankungen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Klinische Symptome einer Überdosierung sind Krämpfe, Herzstillstand und Atemdepression.

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

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: Allgemeinanästhetika
ATC-Code: N01AX14

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

Das Ketamin-Racemat besteht aus den Enantiomeren 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 kann eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks auftreten, 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. 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 Anwendung schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit nach der intramuskulären Anwendung 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, was 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 metabolisiert. Esketamin wird N-demethyliert und am Cyclohexanring hydroxyliert. CYP2B6 ist das hauptsächlich verantwortliche Enzym für die N-Demethylierung von Esketamin zu Norketamin. Norketamin wird weiter durch CYP2B6 zu Dehydronorketamin demethyliert. Es wurde nachgewiesen, dass Norketamin über 1/3 der Wirkstärke

von Ketamin verfügt. CYP3A5 und CYP2A6 sind an der Hydroxylierung 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 Anwendung gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit für Esketamin liegt bei etwa 2,5 Stunden und für Norketamin bei etwa 4 Stunden. Die Clearance beträgt 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 Anwendung (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 Konzentrationsunterschieden 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 scheinbare 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/kg) bei 5 Kindern (4–9 Jahre) im Vergleich zu Erwachsenen sowohl nach intravenöser als auch intramuskulärer Anwendung 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.

In Studien mit einmaliger und wiederholter intravenöser Verabreichung waren toxische Symptome durch übersteigerte pharmakodynamische Wirkungen von Esketamin bedingt.

In-vitro- und *in-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergaben 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 unzureichende Brutpflege durch die Muttertiere zurückzuführen ist.

Sonstige Reproduktionsparameter waren in keiner Dosisgruppe beeinträchtigt. 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 1 M (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Esketamin ist chemisch inkompatibel mit Barbituraten und Diazepam und es kommt zu Ausfällungen. Daher dürfen sie nicht in derselben Spritze oder Infusionslösung gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Bedingungen der Öffnung/Verdünnung schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 10 ml (250 mg) in einer Ampulle (Glastyp I)

Packungen 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 Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) und Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnt werden.

Eine Verdünnung von Esketiv 5 mg/ml wird nicht empfohlen.

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

Vor der Verabreichung muss die Lösung visuell auf anormale Partikel oder übermäßige Färbung überprüft werden. Es darf nur eine klare, farblose oder leicht gefärbte Lösung verwendet werden, die praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200305.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31 August 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

17.12.2024