Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ketanest® S 25 mg/ml (10 ml) Injektionslösung

Esketaminhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.

– Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. **Was ist Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung und wofür wird sie angewendet?**
2. **Was sollten Sie vor der Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung beachten?**
3. **Wie ist Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung anzuwenden?**
4. **Welche Nebenwirkungen sind möglich?**
5. **Wie ist Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung aufzubewahren?**
6. **Inhalt der Packung und weitere Informationen**

1. Was ist Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung und wofür wird sie angewendet?

Mittel zur Narkosedurchführung

Anästhetikum mit analgetischer (schmerzbetäubender) Wirkung

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) wird angewendet:

– zur Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) ggf. in Kombination mit Schlafmitteln (Hypnotika)

– zur Ergänzung bei Regionalanästhesien (örtliche Betäubung)

– zur Anästhesie und Schmerzbekämpfung (Analgesie) in der Notfallmedizin

– zur Intubation im Status asthmaticus in Kombination mit einem Muskelrelaxans, wenn andere spezifische Maßnahmen nicht erfolgreich waren

– zur Schmerzbekämpfung bei künstlicher Beatmung (Intubation)

Hinweis

In der Kinderchirurgie sowie in der Notfallmedizin wird Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) meist nur allein verwendet; bei den anderen Indikationen wird die Kombination mit Schlafmitteln empfohlen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung beachten?

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung darf nicht angewendet werden:

– wenn Sie allergisch gegen Esketaminhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind

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

– bei schlecht eingestelltem oder nicht behandeltem Bluthochdruck (arterielle Hypertonie: systolischer/diastolischer Blutdruck über 180/100 mmHg in Ruhe)

– bei durch Schwangerschaft verursachtem Bluthochdruck mit Eiweißausscheidung über den Urin (Präeklampsie) und Krämpfen (Eklampsie)

– bei nicht oder ungenügend behandelter Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)

– in Situationen, die eine muskelentspannte Gebärmutter (Uterus) erfordern, z. B. drohender Gebärmutterriss (Uterusruptur), Nabelschnurvorfall

– wenn Sie an einer bestehenden Herzerkrankung mit Minderdurchblutung leiden und Ketanest S als einziges Mittel zur Narkose erhalten

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung ist erforderlich:

– bei Herzschmerzen aufgrund unzureichender Durchblutung der Herzkranzgefäße (instabile Angina pectoris) oder bei Herzmuskelinfarkt (Myokardinfarkt) in den letzten 6 Monaten

– bei krankhafter Unfähigkeit des Herzens, die vom Körper benötigte Blutmenge ohne Blutdruckanstieg in den Herzvorhöfen zu fördern (Herzinsuffizienz)

– bei gesteigertem Hirndruck, außer unter angemessener Beatmung, und bei Verletzungen oder Erkrankungen des ZNS

– bei Patienten mit schweren psychischen Störungen, auch in der Anamnese

– bei erhöhtem Augeninnendruck (Glaukom) und perforierenden Augenverletzungen sowie in Verbindung mit Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf

– bei Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege

– bei Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) wird in der Leber verstoffwechselt. Eine verlängerte Wirkungsdauer kann bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen von Leberfunktionsstörung auftreten. Bei diesen Patienten sollte eine Verringerung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Im Falle einer hohen Dosis und schnellen Verabreichung in die Vene kann es zur Abflachung der Atemzüge bis zum Atemstillstand kommen.

Da ein Eindringen von flüssigen oder festen Stoffen in die Atemwege (Aspiration) nicht vollständig ausgeschlossen werden kann und die Möglichkeit einer Atemdepression besteht, müssen Intubations- und Ventilationsgeräte verfügbar sein.

Erhöhter Speichelfluss sollte vorbeugend mit Atropin behandelt werden.

Bei ambulanten Operationen muss bis zur Entlassung eine angemessene kontinuierliche Überwachung des Patienten gewährleistet sein.

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

Bei chirurgischen Eingriffen mit viszeralen Schmerzen ist Muskelentspannung und zusätzliche Analgesie (entsprechende Beatmung und Lachgas/ Sauerstoff) angezeigt.

Bei Alkoholintoxikation ist für die Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit bekannten schweren Angina-pectoris-Anfällen in der Anamnese ist für die Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) Vorsicht geboten.

Beim Einsatz von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) beim Schockpatienten sind selbstverständlich die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, O_2-Zufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist bei Verwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) besondere Vorsicht geboten.

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 Rachen, Kehlkopf und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein.

Nach einer ambulant durchgeführten Anästhesie sollten Sie den Weg nach Hause nur in Begleitung antreten und innerhalb der nächsten 24 Stunden keinen Alkohol konsumieren.

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die Ketamin als Langzeittherapie (1 Monat bis zu mehrere Jahre) angewendet hatten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Erweiterung des Nierenbeckens und der Nierenkelche (Hydronephrose) sowie über Erkrankungen der Harnleiter berichtet, insbesondere bei Missbrauch von Ketamin. Bei einem Arzneimittelmissbrauch mit Esketamin können ähnliche Wirkungen auch auftreten. Des Weiteren wurde über Lebertoxizität bei Patienten nach längerer Anwendung (> 3 Tage) berichtet.

Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit

Es gibt Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit Ketamin. Diese Berichte legen nahe, dass Ketamin eine Reihe von Beschwerden, einschließlich Wiedererleben früherer Gefühlszustände, Halluzinationen, Verstimmungen, Angstzustände, Schlaflosigkeit oder Desorientierung, verursacht. Es können weitere Beschwerden wie unter dem Kapitel „Langzeitanwendung“ beschrieben auftreten. Auch bei einem Arzneimittelmissbrauch mit Esketamin können ähnliche Wirkungen bei Ihnen auftreten. Es könnte sich bei Ihnen eine Esketamin-Abhängigkeit und Toleranz entwickeln, wenn Sie Arzneimittel missbrauchen/ missbraucht haben oder abhängig sind/ waren.

Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Eine gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert:

In Kombination mit Xanthin-Derivaten (z. B. Aminophyllin oder Theophyllin) tritt möglicherweise eine Absenkung der Krampfschwelle ein. Diese kombinierte Verabreichung sollte vermieden werden.

Ketanest S sollte nicht in Kombination mit Ergometrin (verwendet zur Hemmung der Milchbildung und in der Geburtshilfe zur Stillung von Blutungen nach Lösung der Plazenta) gegeben werden.

Eine gleichzeitige Verabreichung muss mit besonderer Vorsicht erfolgen:

Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen, direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika und Vasopressin kann im Zusammenhang mit der Gabe von Ketanest S zum Auftreten einer Blutdrucksteigerung (arterielle Hypertonie) und einer Herzfrequenzbeschleunigung (Tachykardie) führen. Dies sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ketanest S bedacht werden.

In Kombination mit Schlafmitteln, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es unter Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen, aber auch zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer von Esketamin.

Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) die Aufwachphase verlängern.

Die anästhetische Wirkung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Halothan, Isofluran, Desfluran, Sevofluran) wird durch Gabe von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) verstärkt, sodass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen ausreichend sein können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) und Halothan kann sich das Risiko erhöhen, durch die zusätzliche Gabe von Epinephrin Herzrhythmusstörungen auszulösen.

Die Wirkung bestimmter Arzneimittel, die Muskelentspannung bewirken (depolarisierende oder nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien, z. B. Suxamethonium, Pancuronium), kann verlängert sein.

Von Diazepam ist bekannt, dass es die Halbwertszeit von racemischem Ketamin erhöht und dessen pharmakodynamische Wirkung verlängert. Daher kann auch bei Esketamin eine Dosisanpassung notwendig werden.

Nach der Gabe von Adrenalin kann sich das Risiko von Herzrhythmusstörungen (kardialen Arrhythmien) durch die Komedikation mit Esketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen erhöhen.

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

Arzneimittel, die Hemmer eines bestimmten Arzneimittel-abbauenden Enzyms in der Leber (CYP3A4) sind, können zu erhöhten Blutspiegeln von Arzneimitteln führen, die über dieses Enzym abgebaut werden, wie z. B. Esketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine verringerte Dosierung von Esketamin erforderlich machen, um das erwünschte klinische Ergebnis zu erreichen.

Arzneimittel, die Induktoren eines bestimmten Arzneimittel-abbauenden Enzyms in der Leber (CYP3A4) sind, können zu verringerten Blutspiegeln von Arzneimitteln führen, die über dieses Enzym abgebaut werden, wie z. B. Esketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 induzieren, kann eine erhöhte Dosierung von Esketamin erforderlich machen, um das erwünschte klinische Ergebnis zu erreichen.

Inkompatibilitäten

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) darf nicht mit Barbituraten, Diazepam, 4-Hydroxybuttersäure (Natriumsalz), Theophyllin, Furosemid-Natrium oder Natriumhydrogencarbonat gemischt werden, da sie chemisch unverträglich sind und es zur Ausfällung kommen kann.

Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Anwendung von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) als Anästhetikum sollte nach 4- bis 6-stündigem Fasten erfolgen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Untersuchungen haben bei Tieren toxische Effekte während der embryonalen Entwicklung gezeigt, durch die es zu dauerhaften Defiziten in der geistigen Entwicklung kommen kann. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ketanest S darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen für die Mutter den möglichen Schaden für das Kind überwiegt.

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

Stillzeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) kann das Reaktionsvermögen vermindern. Dies sollte in Verbindung mit Situationen bedacht werden, die besonderer Wachsamkeit bedürfen, wie z. B. die Teilnahme am Straßenverkehr. Nach einer Narkose mit Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) dürfen Sie mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder ohne sicheren Halt arbeiten.

Sie sollten sich nur in Begleitung nach Hause begeben.

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung enthält Natrium.

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

3. Wie ist Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung anzuwenden?

Zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg KG intravenös (i.v.) bzw. 2 bis 4 mg/kg KG intramuskulär (i.m.) verabreicht, zur Aufrechterhaltung wird die halbe Initialdosis bei Bedarf nachinjiziert, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Alternativ zur Injektion kann der Wirkstoff als Dauerinfusion in einer Dosierung von 0,5 bis 3 mg Esketamin/kg KG pro Stunde verabreicht werden. Bei Mehrfachverletzung (Polytrauma) und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Zur Ergänzung (Supplementierung) einer Regionalanästhesie werden nach Bedarf 0,125 bis 0,25 mg Esketamin/kg KG pro Stunde als intravenöse Infusion gegeben.

Für die Analgesie bei künstlicher Beatmung (intubierte Intensivpatienten) werden im Allgemeinen 0,25 mg Esketamin/kg KG als Bolus mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,2 bis 0,5 (bis 1,5) mg Esketamin/kg KG und Stunde bei gleichzeitiger Benzodiazepin-Gabe verabreicht.

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.

Zur Intubation im Status asthmaticus werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg KG intravenös, bei Bedarf bis 2,5 mg/kg KG injiziert.

Bei Anwendung als Dauerinfusion zur Analgesie bei künstlicher Beatmung sollte die Dauer der Anwendung 4 bis 6 Wochen nicht überschreiten.

Für die Dauerinfusion steht das Arzneimittel in Behältnissen mit größeren Füllmengen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) wird langsam intravenös oder intramuskulär injiziert. Nach Bedarf kann Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) nachinjiziert oder als Infusion verabreicht werden.

Zur Infusion kann entweder die unverdünnte Injektionslösung verwendet werden oder diese kann zuvor verdünnt werden. Als Trägerinfusionslösungen eignen sich isotonische Kochsalzlösung oder Glucose-5-%-Infusionslösung. Zur Analgosedierung werden z. B. 20 ml Ketanest S 25 mg/ml (500 mg Esketamin) mit 30 ml physiologischer Kochsalzlösung oder mit 30 ml Glucose-5-%-Infusionslösung verdünnt, sodass der

Perfusor vollständig gefüllt ist. Alternativ kann der Perfusor auch mit 50 ml der unverdünnten Ketanest S 25 mg/ml Injektionslösung (1.250 mg Esketamin) gefüllt werden. Die zu applizierende Esketamin-Menge wird über die Perfusor-Druckgeschwindigkeit gesteuert.

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) sollte als Narkotikum nur durch einen in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Hinweise auf Absetzphänomene bei Dauerinfusionsbehandlung liegen nicht vor.

Wenn Sie eine größere Menge von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) angewendet haben, als Sie sollten

Oberhalb der 25-fachen üblichen anästhetischen Dosis ist mit vital bedrohlichen Symptomen zu rechnen.

Als klinische Symptome einer Überdosierung sind zu erwarten: 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 Phenobarbital empfohlen.

Ein spezifisches Antidot ist bislang nicht bekannt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen sind normalerweise abhängig von der Dosierung und der Geschwindigkeit der Injektion und spontan reversibel.

Psychiatrische und das Nervensystem betreffende Nebenwirkungen sind häufiger, wenn Ketanest S als einziges Mittel zur Narkose verabreicht wird.

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) führt aufgrund der zentralen sympathomimetischen Wirkungen in den meisten Fällen zu Blutdruckanstieg und Herzfrequenzsteigerung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	durch das Immunsystem bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen). Bei Patienten im Schockzustand kann es auch zu einer weiteren Blutdrucksenkung kommen.
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Aufwachreaktionen[1], z. B. lebhafte Träume, inklusive Albträume, Schwindel und motorische Unruhe[2].
Nicht bekannt	Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Orientierungsstörung
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	tonisch-klonische Kontraktionen, die Krämpfen gleichen können (durch erhöhten Muskeltonus), Augenzittern (Nystagmus)
Augenerkrankungen	

Häufig	verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Doppeltsehen, Zunahme des Augeninnendrucks (intraokularen Drucks)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	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 Rachen, Kehlkopf und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein. Unter nicht adäquater Beatmung kommt es häufig zur Zunahme des Hirndrucks und zur Zunahme des Augeninnendrucks (intraokularen Drucks) und zu erhöhtem Muskeltonus.
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (ein Anstieg von 20 % über den Ausgangswert ist häufig)

Häufig	zeitweise stark beschleunigter Herzschlag (temporäre Tachykardie)
Selten	Herzrhythmusstörung (Arrhythmie), verlangsamter Herzschlag (Bradykardie)
Gefäßerkrankungen	
Selten	niedriger Blutdruck (Hypotonie, insbesondere in Verbindung mit Kreislaufschock)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve kommt es zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf und zu einer erhöhten Schleimsekretion (Mukussekretion); erhöhter Sauerstoffverbrauch, Stimmritzenkrampf (Laryngospasmus) und temporäre Atemdepression (das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Injektion)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit und Erbrechen, erhöhter Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	anormaler Leberfunktionstest, arzneimittelbedingter Leberschaden*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	masernähnliche (morbilliforme) Hautrötung, Hautausschlag (Exanthem)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Schmerzen und entzündliche Rötung der Haut (Erythem) an der Injektionsstelle

[1] Wenn Ketanest S als einziges Anästhetikum verabreicht wird, kann es bei bis zu 30 % der Patienten während des Erwachens zu dosisabhängigen Reaktionen kommen.

[2] Die Inzidenz dieser Ereignisse kann in hohem Maße durch die Verabreichung eines Benzodiazepins verringert werden.

* Bei längerer Anwendungsdauer (> 3 Tage) oder Arzneimittelmissbrauch.

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Bei Gabe von hohen Dosen und schneller i.v.-Injektion ist mit einem Atemstillstand zu rechnen, der durch assistierte Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer ausreichenden Spontanatmung überbrückt werden muss.

Die Gabe von Hypnotika, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, schwächt die Nebenwirkungen von Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) ab.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Ampulle nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen

Nicht einfrieren.

Hinweise auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Der Inhalt ist für eine einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Restmengen sind zu verwerfen.

Verwendet werden darf nur eine klare und farblose Lösung.

Bei Verdünnung der Injektionslösung vor Anwendung als i.v.-Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität von mittels isotonischer Kochsalzlösung oder Glucose-5-%-Infusionslösung hergestellten gebrauchsfertigen

Infusionslösungen wurde über 24 Stunden unter Lagerung bei 25 °C bewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht unmittelbarem Gebrauch liegen Lagerzeit und Lagerbedingung in der Verantwortung des Benutzers und sollten, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte, einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter **www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.**

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung enthält

Der Wirkstoff ist: Esketaminhydrochlorid. 1 ml Injektionslösung enthält 28,83 mg Esketaminhydrochlorid, entsprechend 25 mg Esketamin.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung entspricht 250 mg Esketamin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Salzsäure 0,36 %, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Injektionslösung aussieht und Inhalt der Packung

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml) ist eine klare, farblose Lösung.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

Klinikpackung mit 25 (25 x 1) Ampullen mit je 10 ml Injektionslösung

Pharmazeutischer Unternehmer

PFIZER PHARMA GmbH

Friedrichstr. 110

10117 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

Hersteller

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

2870 Puurs

Belgien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im November 2023.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakodynamische Eigenschaften

Esketamin ist ein chirales Cyclohexanonderivat mit starker analgetischer Wirkung. Gleichzeitig bewirkt es eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie.

Seit Ende der 1970er-Jahre ist bekannt, dass die Ketamin-Racemat-Komponenten Esketamin und (R)-Ketamin sind. Der analgetische Effekt von Esketamin ist hauptsächlich auf die Blockade der N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren zurückzuführen. Die analgetisch-anästhetische Potenz zwischen dem R- und S-Isomer entspricht etwa der Größenordnung 1:4. Die Potenz von Esketamin ist etwa doppelt so hoch wie racemisches (R)(S)-Ketamin in gleicher Dosis. Am Rückenmark und an peripheren Nerven wirkt Esketamin deutlich lokalanästhetisch.

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 nicht gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks ein, die bei adäquater Beatmung ausbleibt.

Aufgrund einer sympathikotonen Wirkung führt Esketamin zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitig gesteigerter Koronardurchblutung zunimmt. 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 beobachtet ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase. An der Bronchialmuskulatur übt Esketamin einen relaxierenden Effekt aus.

Stoffwechsel, Endokrinium, Nieren- und Darmfunktion sowie das Gerinnungssystem werden durch Esketamin nicht beeinflusst.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Gegensatz zu den pharmakodynamischen Differenzen sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der Enantiomere des Ketamins sehr ähnlich, d. h. es bestehen auch keine oder nur unwesentliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Esketamin und racemischem (±)-Ketamin. Somit kann man auf die pharmakokinetischen Erfahrungen mit dem (±)-Ketamin (im Folgenden „Ketamin“ genannt) zurückgreifen. Die Pharmakokinetik von Ketamin ist linear.

Ketamin verteilt sich nach intravenöser Bolusgabe schnell in stark durchblutete Gewebe (z. B. Herz, Lunge und Gehirn), gefolgt von Muskeln und periphere Gewebe und anschließend Fettgewebe; die Spitzenkonzentrationen werden innerhalb von 1 Minute erreicht. Dabei finden sich ca. 6,5-fach höhere Konzentrationen im Hirngewebe als im Plasma. Ketamin passiert die Plazentaschranke. Es wird nach intramuskulärer Gabe in den M. deltoideus rasch (Resorptionshalbwertszeit: 2 bis 17 Minuten) resorbiert. Nach

einer intravenösen Bolusgabe von 2,5 mg/kg an Menschen dauert die Verteilungsphase von Ketamin rund 45 Minuten bei einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten, welche mit der Dauer des anästhetischen Effekts (rund 20 Minuten) verbunden ist. Nach einer intravenösen Bolusgabe von 1 mg/kg Esketamin liegen die Plasmakonzentrationen bei rund 2,6 µg/ml nach 1 Minute und 0,9 µg/ml nach 5 Minuten. Nach einer intramuskulären Dosis von 0,5 mg/kg Esketamin liegt die Plasma-Esketamin-Peak-Konzentration bei rund 0,14 µg/ml nach 25 Minuten.

Ketamin ist nach i.m.-Applikation zu 93 % bioverfügbar. Es wird zu etwa 47 % an Plasmaprotein gebunden.

Der Metabolismus erfolgt rasch und weitgehend quantitativ. Die metabolische Clearance ist demzufolge hoch und beträgt 1.200 bis 1.500 ml/min. Dabei entstehen u. a. durch N-Demethylierung (±)-Norketamin (über das Cytochrom-P-450-System) und ein durch Dehydratisierung entstehendes (±)-Cyclohexenon-Derivat, die etwa 1/3 bis 1/10 bzw. 1/10 bis 1/100 der anästhetischen Wirkung von Ketamin haben. In humanen Lebermikrosomen ist das Enzym CYP3A4 das hauptsächlich verantwortliche Enzym für die N-Demethylierung von Ketamin zu Norketamin, mit geringen Beiträgen der Enzyme CYP2B6 und CYP2C9.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Ketamin liegt zwischen 79 Minuten (nach kontinuierlicher Infusion) und 186 Minuten (nach niedrig dosierter i.v.-Gabe), für (±)-Norketamin wurden 240 Minuten gemessen.

Ketamin und seine Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert. Nach Gabe von ^{3}H-Ketamin fand man im 120-h-Urin 91 bis 97 % der Gesamtradioaktivität im Urin und nur 3 % in den Faeces wieder. Im 72-h-Urin werden nur 2,3 % bzw. 1,6 % der Dosis als freies Ketamin bzw. als freies (±)-Norketamin und 16 % der Dosis als Dehydronorketamin ausgeschieden.

Im Rahmen einer klinisch-therapeutischen Studie (7 bis 8 Patienten pro Gruppe) wurden die Plasmaspiegelverläufe der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I (Norketamin) und II (Cyclohexenon-Derivat) nach i.v.-Gabe von 2 mg/kg Ketamin-Racemat, 1 mg/kg Esketamin bzw. 3 mg/kg (R)-Ketamin verfolgt. In allen Fällen verliefen die Plasmaspiegelkurven der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I und II weitgehend parallel, d. h. ohne erkennbare pharmakokinetische Unterschiede. Ebenso waren die Ausscheidungsprofile in allen drei Gruppen vergleichbar.

In zwei weiteren neueren Studien konnte die Ähnlichkeit des pharmakokinetischen Profils von Esketamin mit dem von Ketamin-Racemat und (R)-Ketamin bestätigt werden.

Esketamin wies lediglich die Tendenz zu einer schnelleren Elimination mit einer größeren totalen Clearance als (R)-Ketamin und Ketamin-Racemat auf, was eine verbesserte Steuerbarkeit in der klinischen Anwendung verspricht.

Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute und chronische Toxizität

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

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

b) 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.

c) Reproduktionstoxizität

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 F_1-Generation und deren Reproduktionsverhalten. Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergaben sich nicht.

Sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind immer, wenn es die Lösung und das Behältnis ermöglichen, vor Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen.

Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

palde-3v35kes-il-ap-25-10

PatientenInfo-Service /

PatienteninfoService /