

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketamin Abcur 10 mg/ml injektioneste, liuos

Ketamin Abcur 50 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektionestettä sisältää ketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 10 mg:aa ketamiinia.

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää ketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 50 mg:aa ketamiinia.

Yksi ml injektionestettä sisältää ketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 50 mg:aa ketamiinia.

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää ketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 250 mg:aa ketamiinia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää ketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 500 mg:aa ketamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anestesian induktio ja ylläpito diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä, joko ainoana anesteettina tai yhdistettynä toisiin anesteetteihin. Ennen alueellisen puudutuksen aloittamista tai sen lisälääkityksenä.

Ketamin Abcur on tarkoitettu lapsille ja aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Ketamin Abcur -valmistetta saa antaa ainoastaan anestesiologian erikoislääkäri tai hänen valvonnassaan. Elintoimintojen ylläpitoon tarvittava välineistö on pidettävä saatavilla.

Aikuiset, iäkkäät (yli 65-vuotiaat) ja lapset:

Esilääkitys: Atropiinia tai glykopyrironia pitää antaa preoperatiivisesti estämään limaneritystä.

Bentsodiatsepiinijohdoksia, esimerkiksi midatsolaamia (laskimoon tai peräsuoleen), voidaan antaa esilääkityksenä hillitsemään alkuvaiheen hyperkineettistä verenkiertoa ja vähentämään levottomuuden esiintymistä heräämisen aikana.

Annostus

Lihakseen: Lihaksensisäisessä annostelussa valitaan suurempi vahvuus, Ketamin Abcur 50 mg/ml, annettavan volyymin minimoimiseksi.

<i>i.m.-injektio</i>	<i>Annos (mg/kg)</i>	<i>Anestesian alkaminen (min)</i>	<i>Kesto (min)</i>
Induktio	10,0 (6,5–13,5)	3–5	12–25
Ylläpito	puolet induktioannoksesta		

Laskimoon: Bolusannos annetaan laskimoon hitaasti (vähintään 60 sekuntia). Nopeampi anto voi aiheuttaa ohimenevän hengityslaman.

<i>i.v.-injektio</i>	<i>Annos (mg/kg)</i>	<i>Anestesian alkaminen (min)</i>	<i>Kesto (min)</i>
Induktio	2,0 (1,0–4,5)	1	5–15
Ylläpito	puolet induktioannoksesta tai siirtyminen infuusioon. Ks. alla.		

Muuntotaulukko: Annoksen mg/kg muuntaminen annokseksi ml/kg

<i>Annos mg/kg</i>	<i>Annos ml/kg</i> <i>Ketamin Abcur 10 mg/ml</i>	<i>Annos ml/kg</i> <i>Ketamin Abcur 50 mg/ml</i>
1,0	0,10	0,02
2,0	0,20	0,04
4,5	0,45	0,09
6,5	0,65	0,13
10,0	1,00	0,20
13,5	1,35	0,27

Infuusio: Infuusiotekniikkaa käyttämällä saadaan tasaisempi anestesia. Ketamiinin kokonaisannos jää usein pienemmäksi kuin toistuvilla injektioilla ja potilas herää nopeammin. Kun ketamiini annetaan yhdessä happi-ilokaasuseoksen kanssa, voidaan käyttää pienempää ketamiiniannosta.

<i>Infuusio</i>	<i>Annos</i>
Induktio	2,0–6,0 mg/kg
Ylläpito	2,0–6,0 mg/kg/tunti

Yllä mainittu annos vastaa noin 1 tippaa/kg/min ketamiini-infusioliuosta 1 mg/ml.

Annustus obstetrisissa käyttöaiheissa: Obstetrisissa käyttöaiheissa, alatiesynnytyksissä tai keisarileikkauksissa, suositellaan annoksia 0,2–1,0 mg/kg laskimoon annettuna, ks. kohta 4.6.

Annustus maksan vajaatoiminnan yhteydessä: Annoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaalla on kirroosi tai maksan toiminta on jostain muusta syystä heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Annustus munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä: Annoksen pienentäminen ei yleensä ole tarpeen.

Yhdistelmäänestesia: Ketamiini soveltuu käytettäväksi yhdessä bentsodiatsepiinijohdosten, esimerkiksi midatsolaamin kanssa. Ketamiinin ja midatsolaamin voi sekoittaa samaan infuusioon (10 ml Ketamin Abcur 50 mg/ml + 7,5 ml midatsolaamia 5 mg/ml, 500 ml infuusionestettä kohti).

<i>Induktio (i.v.-injektio)</i>	
ketamiini	2 mg/kg
midatsolaami	0,15 mg/kg

<i>Ylläpito (jatkuva infuusio)</i>	
ketamiini	1 mg/kg/tunti
midatsolaami	0,075 mg/kg/tunti

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla verenpaineen kohoaminen muodostaa vakavan riskin.
Eklampsia ja pre-eklampsia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ketamin Abcur -valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on:

- hypovolemia, elimistön kuivumistila tai sydänsairaus, etenkin sepelvaltimotauti (esim. kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydänlihaskemia ja sydäninfarkti) merkittävästi lisääntyneen sydänlihaksen hapenkulutuksen vuoksi.
- lievästi tai keskivaikeasti kohonnut verenpaine ja takyarytmioita.
- kohonnut aivo-selkäydinnesteen paine sekä keskushermostovauriot tai -sairaudet, koska ketamiinianestesian yhteydessä on kuvattu aivo-selkäydinnesteen paineen kohoamista.
- kohonnut silmänpaine (esim. glaukooman vuoksi) sekä silmätutkimusten tai -leikkausten yhteydessä, joissa silmänpaine ei saa kohota.
- krooninen tai akuutti alkoholimyrkytys.
- neuroottisia luonteenpiirteitä tai anamneesissa psyykkisiä sairauksia (esim. skitsofrenia ja akuutti psykoosi).
- akuutti intermittoiva porfyria.
- kilpirauhasen liikatoiminta tai kilpirauhashormonin korvaushoito (suurentunut kohonneen verenpaineen ja takykardian riski).
- keuhko- tai ylähengitystieinfektio (ketamiini herkistää kakomisrefleksiä, mistä voi seurata laryngospasmi).
- aivovamma, päävamma, silmävaurio tai hydrokefalus.

Anestesian induktion jälkeen potilaalla ilmenee ohimenevä takykardia, hänen verenpaineensa nousee ja sydämen minuuttitilavuutensa suurenee. Nämä reaktiot korjaantuvat 15 minuutissa injektion antamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa verenpaine (mediaani) on noussut 20–25 % anestesiaa edeltäneestä tasosta. Potilaan yleisilasta riippuen voidaan verenpaineen kohoaminen katsoa haittavaikutukseksi tai ketamiinin suotuisaksi vaikutukseksi.

Päiväkirurgisen anestesian jälkeen potilaalla on oltava saattaja kotimatalle, ja potilas ei saa nauttia alkoholia 24 tuntiin.

Ketamiini metaboloituu maksassa ja maksapuhdistuma on välttämätön kliinisen vaikutuksen loppumiseksi. Vaikutuksen kesto voi pidentyä potilailla, joilla on kirroosi tai muuntyyppinen maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentämistä on harkittava tällaisilla potilailla.

Pelkän ketamiinin anto on ollut turvallista, vaikka potilaan mahalaukku ei olekaan tyhjennetty. Koska lisäanesteettien tai lihasrelaksanttien tarvetta ei kuitenkaan aina voida ennakoida, on suositeltavaa, että potilas paastoo 4–6 tuntia ennen leikkausta aspiraation välttämiseksi. Koska nielun refleksit yleensä toimivat ketamiini-anestesian aikana, nielun mekaanista ärsyttämistä on vältettävä, ellei samanaikaisesti anneta valvotusti lihasrelaksanteja.

Pitkäaikaiskäyttö

Ketamiinia pitkäaikaisesti käyttäneillä potilailla on raportoitu kystiittitapauksia, mukaan lukien hemorragista kystiittiä, akuutteja munuaisvaurioita, hydronefroosia ja virtsanjohtimen sairauksia, etenkin ketamiinin väärinkäytössä (nykyisen käyttöaiheen ulkopuolisessa käytössä). Näitä haittavaikutuksia esiintyy yhdestä kuukaudesta useaan vuoteen kestäneen ketamiinin pitkäaikaisen käytön jälkeen.

Myös maksatoksisuutta on raportoitu potilailla pitkäaikaisessa käytössä (yli 3 vuorokautta).

Väärinkäyttö ja riippuvuus

Ketamiinia on raportoitu käytetyn väärin. Ketamiinin on esitetty aiheuttaneen monenlaisia oireita, muun muassa takautumia, hallusinaatioita, dysforiaa, ahdistuneisuutta, unettomuutta ja sekavuutta.

Myös haittavaikutuksia on raportoitu: ks. ”Pitkäaikaiskäyttö”.

Ketamiini voi aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia potilaille, joilla on esiintynyt lääkeaineiden väärinkäyttöä tai riippuvuutta. Siksi ketamiinin määräämisessä ja annostelussa on noudatettava varovaisuutta

Ketamin Abcur sisältää natriumia

Yksi ampulli 10 mg/ml sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg), eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ketamiini saattaa suurentaa samanaikaisesti annettujen opioidien vaikutusta ja voimistaa keskushermostolamaa ja/tai hengityslamaa.

Teofylliini

Koska kliinisesti ja kokeellisesti on osoitettu, että ketamiinin ja teofylliinin yhteiskäyttö alentaa kouristuskyynnystä, teofylliinin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Kun näitä lääkeaineita on annettu samanaikaisesti, ennakoimattomia ojentajatyyppejä kouristuskohtauksia on raportoitu.

Suksametoni

Ketamiini saattaa pidentää suksametoniin lihaksia relaksoivaa vaikutusta. Yhteiskäyttö voi edellyttää annoksen muuttamista.

Atrakurium

Ketamiini saattaa voimistaa atrakuriumin hermo-lihasliitosta salpaavia vaikutuksia mukaan lukien hengityslamaa ja siihen liittyvää apneaa.

Diatsepaami

Esilääkitys diatsepaamilla pidentää ketamiinin puoliintumisaikaa voimistaen ketamiinin vaikutusta. Yhteiskäyttö saattaa edellyttää annoksen muuttamista.

Vasopressiini

Ketamiinin ja vasopressiinin samanaikaisessa annossa on havaittu verenpaineen nousevan synergeettisesti.

Sympatomimeetit (suoraan tai epäsuoraan vaikuttavat) ja vasopressiini saattavat voimistaa ketamiinin sympatomimeettisiä vaikutuksia.

Ergometriinin samanaikainen käyttö saattaa nostaa verenpainetta.

Barbituraatit, narkoottiset aineet, inhalaatioanesteesit, alkoholi, lihasrelaksantit

Viivästynyttä toipumista anestesiasta saattaa esiintyä, jos barbituraatteja, narkoottisia aineita tai inhalaatioanesteesetteja käytetään samanaikaisesti ketamiinin kanssa. Ketamiinin samanaikainen käyttö (erityisesti suurina annoksina tai nopeasti annettuna) halogenoitujen anesteesien kanssa voi suurentaa riskiä, että potilaalla ilmenee bradykardiaa, hypotensiota tai sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä.

Ketamiinin käyttö muiden rauhoittavien lääkkeiden (esim. *etanoli, fentiatsiinit, rauhoittavat H₁-salpaajat tai luustolihasrelaksantit*) kanssa voi voimistaa keskushermostolamaa ja/tai suurentaa hengityslaman riskiä. Ketamiiniannosta on ehkä pienennettävä, jos potilas saa samanaikaisesti muita anksiolyyttejä, rauhoittavia lääkkeitä tai unilääkkeitä. Ketamiinin on ilmoitettu kumoavan tiopentaalin nukuttavan vaikutuksen.

Kilpirauhashormonit

Kohonneen verenpaineen ja takykardian riski on suurentunut potilailla, jotka saavat ketamiinia kilpirauhashormonihoidon aikana.

Verenpainetta alentavat lääkkeet

Verenpainetta alentavien lääkeaineiden ja ketamiinin samanaikainen käyttö suurentaa hypotension riskiä.

CYP3A4-entsyymien toimintaa estävät lääkkeet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa, jolloin tuloksena voi olla CYP3A4:n substraatin, kuten ketamiinin, suurentunut pitoisuus plasmassa. Ketamiinin annosta voidaan joutua pienentämään, jos sitä annetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden kanssa (esim. itrakonatsoli, flukonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini, verapamiili, diltiatseemi), toivotun kliinisen vasteen saamiseksi.

CYP3A4-entsyymien toimintaa indusoivat lääkkeet yleensä suurentavat maksapuhdistumaa, jolloin tuloksena voi olla CYP3A4:n substraatin, kuten ketamiinin, pienentynyt pitoisuus plasmassa. Ketamiinin annosta voidaan joutua suurentamaan, jos sitä annetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä indusoiden lääkkeiden kanssa (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, mäkikuisma), toivotun kliinisen vasteen saamiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Raskaana oleville naisille ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä lääketutkimuksia. Ketamiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu eikä käyttöä siksi suositella, lukuun ottamatta käyttöä keisarinleikkauksen ja alatiesynnytyksen yhteydessä. Ketamiini läpäisee istukan helposti. Kun äidille on annettu laskimoon synnytyksen aikana ketamiinia > 1,5 mg/kg annoksina, osa ketamiinille altistuneista vastasyntyneistä on saanut elvytystä vaativan hengityslaman ja matalan Apgar-pistemäärän. Äidillä on havaittu huomattavaa verenpaineen nousua ja kohdun tonuksen kasvua, kun laskimoon annettu ketamiiniannos on ollut suurempi kuin 2 mg/kg.

Imetys

Ketamiini erityy rintamaitoon, mutta imeväiseen kohdistuva riski on epätodennäköinen hoitoannoksilla. Koska tarvittavat tiedot puuttuvat, käyttöä ei voida suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Reaktiokyky voi olla heikentynyt ketamiinin käytön jälkeen. Tämä on otettava huomioon tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten autolla ajossa.

Potilas ei saa ajaa moottoriajoneuvoa tai käyttää koneita ainakaan 24 tuntiin ketamiinilla tapahtuneen anestesian jälkeen. Päiväkirurgisen anestesian jälkeen potilaalla on oltava saattaja kotimatalle.

Alkoholia ei saa nauttia 24 tuntiin.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat useimmiten riippuvaisia annoksesta ja injektionopeudesta ja häviävät itsestään.

Keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleisempiä, jos Keta min Abcur -valmistetta käytetään ainoana nukutusaineena.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu ketamiinia käytettäessä seuraavin esiintymistiheyksin: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä-luokitus	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä			anafylaktinen reaktio*	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt	hallusinaatiot, epänormaalit unet, painajaiset, sekavuus, kiihtyneisyys, epänormaali käyttäytyminen	ahdistuneisuus	delirium*, takaumat*, dysforia*, unettomuus, desorientaatio	
Hermosto	nystagmus, toonisklooniset liikkeet			
Silmät	kaksoiskuvat	silmänsisäisen paineen nousu		
Sydän	verenpaineen nousu, sydämen sykkeen nopeutuminen	bradykardia, rytmihäiriöt		
Verisuonisto		hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengityksen nopeutuminen	hengityslama, kurkunpääkouristus	ahtauttava hengitystiesairaus*, apnea*	
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, oksentelu, lisääntynyt syljeneritys*			
Maksa ja sappi				maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, lääkkeen aiheuttama maksavaurio**
Iho ja ihonalainen kudokset	eryteema, tuhkarakkomainen ihottuma	eksanteema		
Luusto, lihakset ja sidekudokset		lisääntynyt lihasjänteys		
Yleisoireet ja antopaikassa		kipu injektio kohdassa,		

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
todettavat haitat		ihottuma injektiokohdassa		

* Haittavaikutuksen esiintymistiheyden arviointi perustuu haittavaikutustietokantaan, johon on kerätty tietoa valmisteen tultua markkinoille.

** Pitkäaikainen käyttö (yli 3 vuorokautta) tai lääkkeen väärinkäyttö

Heräämisvaiheen aikana esiintyy usein elävääntunneita, joihin saattaa liittyä psykomotorista aktiivisuutta. Tämä voi ilmetä painajaisina tai aistiharhoina, sekavuutena, heräämiseen liittyvänä deliriumina (joka koostuu usein dissosiativisista ja kellumista muistuttavista tuntemuksista) ja irrationaalisen käytöksenä. Näiden reaktioiden ilmaantuvuutta voidaan vähentää antamalla Ketamin Abcur -valmisteen kanssa bentsodiatsepiinijohdosta. Ohimenevää keskushermostovaikutusten aiheuttamaa hengityslamaa on esiintynyt laskimonsisäisen induktion jälkeen. Vaikutus riippuu annoksesta ja injektioopeudesta.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostuksen kliinisiä oireita ovat kouristelu, sydänpysähdys ja hengityslama.

Hoito:

Hengityslama hoidetaan avustamalla hengitystä tai kontrolloidulla ventilaatiolla, kunnes riittävä spontaani hengitys palautuu.

Kouristuksia hoidetaan laskimoon annettavalla diatsepaamilla. Jos tällä hoidolla ei saada riittävä vastetta, suositellaan fenytoiinin tai tiopentaalin antoa laskimoon.

Spesifistä vastalääkettä ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yleisanesteetit, ATC-koodi: N01AX03

Ketamin Abcur -valmisteen vaikuttava aine on raseeminen ketamiini. Ketamiini saa aikaan niin sanotun dissosiativisen anestesian salpaamalla selektiivisesti aivojen assosiaatio ratoja. Subanesteettisena

annoksena ketamiinilla on analgeettinen vaikutus, mikä todennäköisesti johtuu yhteisvaikutuksesta biogeenisen amiini- ja endogeenisen opiaattijärjestelmän kanssa. Ketamiini ei tavallisesti vaikuta nielun ja kurkunpään refleksiin. Lihaskäntä säilyy samana tai lisääntyy. Potilaille, joilla on suuri hypovolemisen sokin vaara, voidaan antaa ketamiinia sen sydäntä, verisuonia ja hengitystä stimuloivien vaikutustensa vuoksi. Ketamiinin keuhkoputkia laajentava vaikutus mahdollistaa sen käytön astmapotilailla ja status asthmaticuksen respiraattorihoidossa. Vaikutuksia limaneritykseen ja mahasuolikanavaan voidaan hillitä antamalla esilääkityksenä antikolinergisiä aineita. Analgeettista vaikutusta voidaan hyödyntää alueellisen puudutuksen täydentämisessä tai suuronnettomuus- ja katastrofitilanteissa. Ketamiinia voidaan kliinisesti käyttää muiden tavallisimmin käytettyjen anesteettien ja lihasrelaksanttien kanssa sillä edellytyksellä, että potilaan hengitystä ylläpidetään. Laskimonsisäinen annos 2,0 mg/kg aikaansaa kirurgisen anestesian minuutin sisällä injektion antamisesta, ja anestesia kestää noin 5–15 minuuttia. Lihaksensisäinen annos 10,0 mg/kg aikaansaa kirurgisen anestesian 3–5 minuutin sisällä injektion antamisesta, ja vaikutus kestää 12–25 minuuttia. Anesteettisen tai analgeettisen vaikutuksen pidentämiseksi Ketamin Abcur voidaan infusoida joko tippoina tai injektioautomaatilla, jolloin annostelusta saadaan tasainen. Laskimon- ja lihaksensisäiset injektiot voidaan toistaa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ketamiini imeytyy nopeasti parenteraalisen annon jälkeen. Biologinen hyötyosuus lihakseen annon jälkeen on 90 %.

Jakautuminen

Ketamiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti. Ketamiinin rasvaliukoisuus on suuri. Ketamiini läpäisee istukan helposti ja jakautuu nopeasti runsaan verenkierron kudoksiin (esim. sydän, keuhkot ja aivot), sen jälkeen lihaskudokseen ja perifeerisiin kudoksiin ja lopuksi rasvakudokseen. Ketamiinilla on kaksivaiheinen profiili plasmassa. Jakautumisvaihe kestää noin 45 minuuttia jakautumisen puoliintumisaikana ollessa 10–15 minuuttia, mikä kliinisesti vastaa lääkkeen anesteettista vaikutusta. Ketamiinin huippupitoisuudet plasmassa aikuisilla ja lapsilla ovat noin 1,8–2,0 µg/ml 5 minuuttia laskimoon annetun 2 mg/kg bolusinjektion jälkeen, ja noin 1,7–2,2 µg/ml 15 minuuttia lihakseen onnetun 6 mg/kg injektion jälkeen.

Biotransformaatio

Ketamiini hajoaa maksassa. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 80 minuuttia aikuisilla ja jonkin verran lyhyempi lapsilla.

Ketamiini metaboloituu N-demetylaation (sytokromi P450 -järjestelmän kautta) ja sykloheksaanirenkaan hydroksylaation kautta, jolloin muodostuu vesiliukoisia konjugaatteja, jotka erittyvät virtsaan. Ketamiinin N-demetylaatio norketamiiniksi ihmisen maksan mikrosomeissa tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin avulla; CYP2B6- ja CYP2C9-entsyymit vaikuttavat vähäisesti. Lisäksi oksidaatiota tapahtuu sykloheksanonin johdannaisen muodostumisessa. Konjugoitumattoman N-demetyloituneen metaboliitin tehon todettiin olevan alle kuudesosa ketamiinin tehosta. Konjugoitumaton demetyloitunut sykloheksanonin johdannainen oli teholtaan alle kymmenesosa ketamiinin tehosta.

Eliminaatio

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa annoksesta erittyi noin 91 % virtsaan ja 3 % ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä (myös kädellisillä) tehdyt julkaistut tutkimukset, joissa käytetyt annokset saivat aikaan kevyen tai kohtalaisen anestesian, osoittavat anestesia-aineiden käytön aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeneesin aikana aiheuttavan kehittyvissä aivoissa solukatoa, joka voi olla yhteydessä pitkäkestoisiin kognitiivisiin puutoksiin. Näiden ei-kliinisten havaintojen merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

10 mg/ml:
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

50 mg/ml:
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ketamin Abcur on kemiallisesti yhteensopimaton barbituraattien ja diatsepaamin kanssa, koska ne saostuvat sekoitettuna. Niitä ei sen vuoksi saa sekoittaa samaan ruiskuun tai infuusionesteeseen.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta

Avaamisen jälkeen: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on 48 tuntia 25 °C:ssa säilytettynä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon/laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa

6.4 Säilytys

Ei erityisvaatimuksia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Ketamin Abcur 10 mg/ml:	5 ml:n lasiampulli (tyypin I lasia) kotelossa, jossa on 5, 10, 20, 50 tai 100 ampullia.
Ketamin Abcur 50 mg/ml:	5 ml:n lasiampulli (tyypin I lasia) kotelossa, jossa on 5, 10, 20, 50 tai 100 ampullia.
	10 ml:n lasiampulli (tyypin I lasia) kotelossa, jossa on 5, 10, 20, 50 tai 100 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ketamin Abcur voidaan laimentaa 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella ja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg/ml: 32769
50 mg /ml 32770

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<[täytetään kansallisesti]>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2-7-2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketamin Abcur 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
Ketamin Abcur 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg/ml

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 10 mg ketamin.
En ampull med 5 ml innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 50 mg ketamin.

50 mg/ml

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 50 mg ketamin.
En ampull med 5 ml innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 250 mg ketamin.
En ampull med 10 ml innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 500 mg ketamin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Induktion och underhåll av anestesi vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, som enda anestetikum eller i kombination med andra anestesimedel. Före anläggandet av eller som komplement till regional anestesi.

Ketamin Abcur är indicerat för barn och vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ketamin Abcur ska endast administreras av eller under ledning av anesthesiologiskt utbildad läkare. Utrustning för att säkerställa livsviktiga funktioner ska finnas tillgänglig.

Vuxna, äldre (över 65 år) och barn:

Premedicinering: Atropin eller glykopyrron ska ges preoperativt för att hämma slemsekretionen. Bensodiazepinderivat, t ex midazolam, kan ges som premedicinering (intravenöst eller rektalt) för att dämpa den initiala hyperkinetiska cirkulationen och minska frekvensen av oro under uppvaknandet.

Dosering

Intramuskulärt: Vid intramuskulär administrering bör man välja den högre styrkan, Ketamin Abcur 50 mg/ml, för att minimera volymen.

<i>i.m. injektion</i>	<i>Dos (mg/kg kroppsvikt)</i>	<i>Tillslagstid (min)</i>	<i>Duration (min)</i>
Induktion	10,0 (6,5–13,5)	3–5	12–25
Underhåll	Halva induktionsdosen		

Intravenöst: Administrering av intravenös bolusdos bör ske långsamt (minst 60 sekunder), då snabbare tillförsel kan resultera i övergående andningsdepression.

<i>i.v. injektion</i>	<i>Dos (mg/kg kroppsvikt)</i>	<i>Tillslagstid (min)</i>	<i>Duration (min)</i>
Induktion	2,0 (1,0–4,5)	1	5–15
Underhåll	Halva induktionsdosen, alternativt övergång till infusionsteknik. Se nedan.		

Omvandlingstabell: Dos i mg/kg kroppsvikt till dos i ml/kg kroppsvikt

<i>Dos mg/kg kroppsvikt</i>	<i>Dos ml/kg kroppsvikt</i> <i>Ketamin Abcur 10 mg/ml</i>	<i>Dos ml/kg kroppsvikt</i> <i>Ketamin Abcur 50 mg/ml</i>
1,0	0,10	0,02
2,0	0,20	0,04
4,5	0,45	0,09
6,5	0,65	0,13
10,0	1,00	0,20
13,5	1,35	0,27

Infusion: Infusionsteknik ger ett jämnare narkosförlopp, den totala ketamindosen blir ofta lägre än vid intermittenta injektioner och uppvaknandet sker snabbare. Vid ventilation med syrgas/lustgas kan en ketamindos i det lägre intervallet räcka.

<i>Infusion</i>	<i>Dos</i>
Induktion	2,0–6,0 mg/kg kroppsvikt
Underhåll	2,0–6,0 mg/kg kroppsvikt och timme

Ovan angivna dos motsvaras ungefär av 1 droppe per kg kroppsvikt och minut av ketamininfusionslösning 1 mg/ml.

Dosering inom obstetrik: Inom obstetrik, vid vaginal förlossning eller kejsarsnitt, rekommenderas en intravenös dos i intervallet 0,2–1,0 mg/kg (se avsnitt 4.6).

Dosering vid nedsatt leverfunktion: Dosreduktion bör övervägas för patienter med cirrhos eller nedsatt leverfunktion av annat skäl (se avsnitt 4.4).

Dosering vid nedsatt njurfunktion: Vanligen krävs ingen dosreduktion.

Kombinationsanestesi: Ketamin kan med fördel kombineras med benzodiazepinderivat, t ex midazolam. Ketamin och midazolam kan blandas i samma infusion (10 ml Ketamin Abcur 50 mg/ml + 7,5 ml midazolam 5 mg/ml per 500 ml infusionsvätska).

<i>Induktion (i.v. injektion)</i>	
-----------------------------------	--

ketamin	2 mg/kg kroppsvikt
midazolam	0,15 mg/kg kroppsvikt

<i>Underhåll (kontinuerlig infusion)</i>	
ketamin	1 mg/kg kroppsvikt och timme
midazolam	0,075 mg/kg kroppsvikt och timme

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Patienter hos vilka en höjning av blodtrycket utgör en allvarlig risk.
Eklampsi och pre-eklampsi.

4.4 Varningar och försiktighet

Ketamin Abcur ska användas med försiktighet hos patienter med

- hypovolemi, dehydrering eller hjärtsjukdom, särskilt koronarartärsjukdom (t ex kongestiv hjärtsvikt, myokardischemi och hjärtinfarkt) pga den betydande ökningen av myokardiell syrekonsumtion
- mild till måttlig hypertension och takyarytmier
- förhöjt cerebrospinalt tryck samt skador eller sjukdomar i det centrala nervsystemet, eftersom ökat cerebrospinalt tryck har rapporterats under ketaminanestesi
- förhöjt intraokulärt tryck (t ex glaukom) och vid undersökningar eller operationer i ögat, där en höjning av det intraokulära trycket är olämpligt
- kronisk eller akut alkoholintoxikation
- neurotiska drag eller psykiatrisk anamnes (t ex schizofreni och akut psykos)
- akut intermitterent porfyri
- hypertyreoidism eller patienter som står på substitutionsbehandling med tyreoideapreparat (ökad risk för hypertension och takykardi)
- pulmonell infektion eller övre luftvägsinfektion (ketamin sensibiliserar kräkreflexen vilket kan leda till laryngospasm)
- intrakraniell lesion, skallskada, skada på ögonglob eller hydrocefalus

Inledningen av anestesi åtföljs av tillfällig takykardi, höjning av blodtrycket och hjärtminutvolymen, vilka återgår till utgångsvärdena inom 15 minuter efter injektion. I kliniska studier har medianvärdet av blodtryckshöjningen varit mellan 20 till 25 % över utgångsvärdet. Beroende på patientens allmäntillstånd kan blodtryckshöjningen betraktas som en biverkan eller som en gynnsam effekt av ketamin.

Efter öppenvårdsanestesi bör patienten ledsagas hem och bör avstå från alkohol under de närmaste 24 timmarna.

Ketamin metaboliseras i levern varför hepatiskt clearance krävs för att de kliniska effekterna ska upphöra. Förlängning av effekten kan inträffa hos patienter med cirrhos eller nedsatt leverfunktion av annat skäl. Dosreduktion bör övervägas för dessa patienter.

Ketamin har givits som enda medel med god säkerhet då ventrikeln ej varit tömd. Då behovet av kompletterande anestetika eller muskelrelaxerande medel inte alltid kan förutses, rekommenderas emellertid att patienten fastar 4–6 timmar före operation för att undvika aspiration. Eftersom reflexerna

i farynx vanligen bibehålls, bör mekanisk stimulering av farynx undvikas, såvida inte patienten samtidigt ges muskelrelaxerande medel under adekvat övervakning.

Långtidsanvändning

Fall av cystit, inklusive hemorragisk cystit, akut njurskada, hydronefros och uretära sjukdomar, har rapporterats hos patienter som använt ketamin under lång tid, i synnerhet när ketamin missbrukats (utanför rådande indikation). Dessa biverkningar utvecklas inom en tidsperiod mellan 1 månad upp till flera år hos patienter som långtidsbehandlas med ketamin.

Levertoxicitet har också rapporterats hos patienter vid långvarig användning (>3 dagar).

Läkemedelsmissbruk och beroende

Det finns rapporter om missbruk av ketamin. Rapporterna pekar på att ketamin orsakar en rad symtom, inkluderande men inte begränsade till, flashbacks, hallucinationer, nedstämdhet, ångest, sömnlöshet eller förvirring. Biverkningar har också rapporterats: se ”Långtidsanvändning”.

Ketaminberoende och -tolerans kan utvecklas hos individer med läkemedelsmissbruk eller beroende i anamnesen. Av denna anledning bör ketamin förskrivas och administreras med försiktighet.

Ketamin Abcur innehåller natrium

En ampull med 10 mg/ml innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), per dos d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ketamin kan öka effekten av opioider som administreras samtidigt och leda till ökad CNS- och/eller andningsdepression.

Teofyllin

Kombination med teofyllin bör undvikas, då kliniska och experimentella belägg finns för sänkt krampröskel vid kombination av teofyllin och ketamin. Oförutsägbara krampanfall med extensoraktivitet har rapporterats vid samtidig administrering av dessa medel.

Suxametonium

Ketamin kan förlänga den muskelrelaxerande effekten av suxametonium. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Atracurium

Ketamin kan potentiella den neuromuskulärt blockerande effekten av atracurium inklusive andningsdepression med apné.

Diazepam

Premedicinering med diazepam förlänger halveringstiden av ketamin med förstärkt effekt som följd. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Vasopressin

Vid samtidig administrering av ketamin och vasopressin har synergistisk blodtryckshöjande effekt iakttagits.

Sympatomimetika (direkt eller indirekt verkande) och vasopressin kan förstärka de sympatomimetiska effekterna av ketamin.

Samtidig användning av ergometrin kan leda till blodtrycksstegring.

Barbiturater, narkotika, inhalationsanestetika, alkohol, muskelrelaxerande medel

Barbiturater, narkotika och inhalationsanestetika kan, om de används samtidigt med ketamin, förlänga uppvaknandet. Samtidig användning av ketamin (särskilt vid höga doser eller om det administrerats snabbt) med halogenerade anestetika kan öka risken för utveckling av bradykardi, hypotension eller minskad hjärtminutvolym.

Samtidig administrering av ketamin och andra sedativa (t ex *etanol, fentiaziner, sederande H₁-blockerare eller muskelrelaxerande medel*) kan potentiella CNS-depression och/eller öka risken för andningsdepression. Vid samtidig administrering av andra anxiolytika, sedativa eller hypnotika kan det vara nödvändigt att reducera ketamindosen. Ketamin har rapporterats antagonisera tiopentals hypnotiska effekt.

Tyroideahormoner

Patienter som tar tyroideahormoner löper ökad risk att utveckla hypertension och takykardi när de får ketamin.

Antihypertensiva medel

Vid samtidig administrering av antihypertensiva medel och ketamin ökar risken för hypotension.

Läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymaktivitet minskar vanligtvis hepatisk clearance, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substrat, som t ex ketamin. Vid samtidig administrering av ketamin med läkemedel som hämmar CYP3A4-enzym (t ex itrakonazol, flukonazol, klaritromycin, erytromycin, verapamil, diltiazem) kan minskad dosering av ketamin krävas för att få önskat kliniskt resultat.

Läkemedel som inducerar CYP3A4-enzymaktivitet ökar vanligtvis hepatisk clearance, vilket kan leda till minskade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substrat, som t ex ketamin. Vid samtidig administrering av ketamin med läkemedel som inducerar CYP3A4-enzym (t ex fenytoin, karbamazepin, johannesört) kan ökad dosering av ketamin krävas för att få önskat kliniskt resultat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Inga kontrollerade kliniska studier har utförts på gravida kvinnor. Säkerheten vid användning under graviditet har inte fastställts, och därför är sådan användning inte rekommenderad, med undantag för administrering vid kejsarsnitt och vaginal förlossning. Ketamin passerar lätt genom placenta. Några nyfödda barn som har exponerats för ketamin när modern har fått intravenösa doser på >1,5 mg/kg under förlossningen har drabbats av andningsdepression och låga Apgar-poäng, vilket har krävt återupplivning av det nyfödda barnet. Påtaglig ökning av blodtryck och muskeltonus i livmodern har observerats hos modern vid intravenösa doser på mer än 2 mg/kg.

Amning

Ketamin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Erforderliga data saknas dock, varför användning ej kan rekommenderas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter behandling med ketamin kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

Patienten bör avstå från att framföra motorfordon och använda maskiner under minst 24 timmar efter anestesi med ketamin. Efter öppenvårdsanestesi bör patienten ledsagas hem och bör avstå från alkohol under det närmaste dygnet.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är mestadels relaterade till dos och injektionshastighet samt är reversibla. Biverkningar på det centrala nervsystemet är vanligare om Ketamin Abcur ges som enda anestetikum.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med ketamin med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			anafylaktisk reaktion*	
Metabolism och nutrition		anorexi		
Psykiska störningar	hallucinationer, onormala drömmar, mardrömmar, förvirring, agitation, onormalt beteende	ångest	delirium*, flashback*, dysfori*, sömnlöshet, desorientering	
Centrala och perifera nervsystemet	nystagmus, tonisk-kloniska rörelser			
Ögon	diplopi	förhöjt intraokulärt tryck		
Hjärtat	förhöjt blodtryck, ökad hjärtfrekvens	bradykardi, arytm		
Blodkärl		hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	ökad andningsfrekvens	andnings-depression, laryngospasm	obstruktiv lungsjukdom*, apné*	
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar, hypersalivation*			
Lever och gallvägar				onormala leverfunktionstester, läkemedelsinducerad leverskada**
Hud och subkutan vävnad	erytem, morbilliforma utslag	exantem		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ökad muskeltonus		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		smärta vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället		

* Biverkningsfrekvens beräknad utifrån säkerhetsdata insamlad efter lansering

** Vid långvarig användning (>3 dagar) eller läkemedelsmissbruk

Uppvaknandet ur anestesin åtföljs ofta av livliga drömmar, med eller utan psykomotorisk aktivitet, som kan manifesteras av mardrömmar eller hallucinationer, förvirring, delirium vid uppvaknande (ofta med dissociativ eller svävande förnimmelse) och irrationellt beteende. Incidensen av dessa reaktioner minskas genom att Ketamin Abcur kombineras med bensodiazepinderivat. Övergående respiratorisk depression på grund av CNS-påverkan kan ses vid intravenös induktion och är beroende av dosstorlek och injektionshastighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Kliniska tecken på överdosering är kramper, hjärtstillestånd och andningsdepression.

Behandling

Andningsdepression ska behandlas med assisterad eller kontrollerad ventilation tills tillfredsställande spontan andning har återställts.

Kramper ska behandlas med intravenös tillförsel av diazepam. Om denna behandling inte ger önskat resultat rekommenderas intravenös tillförsel av fenytoin eller tiopental.

Ingen specifik antidot finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: allmänanestetika, ATC-kod: N01AX03

Ketamin Abcur innehåller som verksamt substans ketamin i racemform. Ketamin ger en så kallad dissociativ anestesi genom selektivt avbrott av associationsbanor i hjärnan. I subanestetiska doser har ketamin analgetisk effekt som sannolikt beror på interaktion med biogena amin- och endogena opiatsystem. Ketamin påverkar vanligen inte reflexerna i farynx och larynx och muskeltonus förblir normal eller ökar något. Kardiovaskulärt och respiratoriskt stimulerande effekter medger att ketamin ges till högriskpatienter i hypovolemisk chock. Ketamins bronkdilaterande effekt möjliggör användning på patienter med bronkialastma samt vid respiratorbehandling av status asthmaticus. Påverkan på sekretion och mag-tarmkanalen dämpas genom premedicinering med antikolinergikum. Den analgetiska effekten kan utnyttjas som komplement till regional anestesi eller i masskadesituationer/katastrofsammanhang. Ketamin är kliniskt kompatibelt med de vanligaste anestetika och muskelrelaxerande medel under förutsättning att respirationen upprätthålls.

En intravenös dos av 2,0 mg/kg kroppsvikt ger kirurgisk anestesi inom en minut efter injektion och den anestetiska effekten kvarstår i 5–15 minuter. Intramuskulär dosering 10,0 mg/kg kroppsvikt ger kirurgisk anestesi inom 3–5 minuter efter injektion med en duration av 12–25 minuter. För att

åstadkomma förlängd anestesi eller analgesi kan Ketamin Abcur ges i infusion via dropp eller sprutpump för jämn administrering. Intravenös eller intramuskulär injektion kan upprepas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ketamin absorberas snabbt efter parenteral administrering. Biotillgängligheten vid intramuskulär administrering är 90 %.

Distribution

Bindningen till plasmaproteiner är cirka 50 %. Lipidlösligheten är hög. Ketamin har lätt för att passera placenta och distribueras snabbt till vävnad med hög perfusion (t ex hjärta, lungor och hjärna), följt av muskelvävnad och perifer vävnad och därefter fett. Ketamin har en bifasisk plasmaprofil med en distributionsfas som varar i cirka 45 minuter och en distributionshalveringstid på 10–15 minuter, vilket kliniskt motsvarar läkemedlets anestetiska effekt. Maximal plasmakoncentration för ketamin är cirka 1,8–2,0 mikrog/ml 5 minuter efter en intravenös bolusinjektion på 2 mg/kg och cirka 1,7-2,2 mikrog/ml 15 minuter efter en intramuskulär injektion på 6 mg/kg hos vuxna och barn.

Metabolism

Nedbrytning av ketamin sker i levern. Den terminala eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 80 minuter för vuxna och något kortare för barn.

Ketamin genomgår N-demetylering i levern (via cytokrom P450-systemet) och hydroxylering av cyklohexanringen med bildning av vattenlösliga konjugat som utsöndras i urinen. CYP3A4-enzymet är det enzym som i huvudsak ansvarar för N-demetylering av ketamin till norketamin i humana levermikrosomer, och enzymerna CYP2B6 och CYP2C9 bidrar i mindre omfattning. Ytterligare oxidation sker också med bildning av cyklohexanonderivat. Den okonjugerade N-demetylerade metaboliten har visat sig vara mindre än en sjättedel så potent som ketamin. Det okonjugerade demetylcyklohexanonderivatet har visat sig vara mindre än en tiondel så potent som ketamin.

Eliminering

Resultat från studier på vuxna människor visade att i genomsnitt 91 % av dosen återfinns i urin och 3 % i faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Publicerade djurstudier (inklusive primater) med doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesimedel under perioden med snabb hjärntillväxt eller synaptogenes resulterar i cellförlust under utvecklingen av hjärnan som kan associeras med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

10 mg/ml:

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

50 mg/ml:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ketamin Abcur är kemiskt inkompatibelt med barbiturater och diazepam på grund av att fällningar bildas. Dessa läkemedel ska inte blandas i samma spruta eller infusionsvätska.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 3 år

Efter öppnande: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats under 48 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ketamin Abcur 10 mg/ml:	5 ml glasampuller (typ I) i kartonger med 5, 10, 20, 50 eller 100 ampuller.
Ketamin Abcur 50 mg/ml:	5 ml glasampuller (typ I) i kartonger med 5, 10, 20, 50 eller 100 ampuller. 10 ml glasampuller (typ I) i kartonger med 5, 10, 20, 50 eller 100 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ketamin Abcur kan spädas med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/ml: 32769
50 mg/ml: 32770

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Ska fyllas i nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2-7-2021