VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketanest-S 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Ketanest-S 25 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ketanest-S 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
1 ml injektio-/infuusionestettä sisältää 5 mg esketamiinia esketamiinihydrokloridina (5,77 mg).
Yksi 5 ml:n ampulli injektio-/infuusionestettä sisältää esketamiinihydrokloridia 28,85 mg, joka vastaa 25 mg esketamiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 3,2 mg/ml.

Ketanest-S 25 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
1 ml injektio-/infuusionestettä sisältää 25 mg esketamiinia esketamiinihydrokloridina (28,83 mg).
Yksi 2 ml:n ampulli injektio-/infuusionestettä sisältää esketamiinihydrokloridia 57,66 mg, joka vastaa 50 mg esketamiinia.
Yksi 10ml:n ampulli injektio-/infuusionestettä sisältää esketamiinihydrokloridia 288,3 mg, joka vastaa 250 mg esketamiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 1,2 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.
Kirkas, väritön neste.
pH 3,0–5,0
Osmolaalisuus = 270–310 mosm/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- yleisanestesian induktio ja ylläpito, joko ainoana anestesia-aineena tai yhdistettynä toisiin anestesia-aineisiin
- anestesiaan ja kivunlievitykseen ensiaputilanteissa
- regionaalisen ja paikallispuudutuksen lisälääkityksenä

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

Vain sairaalakäyttöön tai ensihoitoyksiköiden käyttöön. Esketamiinia saa antaa vain anestesiologian erikoislääkäri tai muu terveydenhoidon ammattihenkilö hänen valvonnassaan. Elintoimintojen ylläpitoon tarvittava välineistö on pidettävä saatavilla.

Esketamiinin käytössä on mahdollisuuksien mukaan noudatettava tavanomaisia paastoamisohjeita, eli ennen anestesiaa on oltava syömättä 4–6 tuntia.

Vaikka esketamiinin vaikutus nielun ja hengitysteiden suojareflekseihin onkin hyvin vähäinen, nesteen tai kiinteän aineen aspiroimisen mahdollisuutta ei voida kokonaan sulkea pois. Suuret annokset tai liian nopea laskimonsisäinen anto voivat lamata potilaan hengityksen.

Esketamiinin käyttöön saattaa liittyä syljenerityksen lisääntyminen, joka voidaan estää antamalla potilaalle atropiinia tai muuta antikolinergia.

Esketamiini injisoidaan hitaasti laskimoon tai lihakseen. Injektio voidaan tarvittaessa toistaa tai valmiste antaa infuusiona.

Yleisanestesian induktiossa potilaalle annetaan esketamiinia 0,5–1 mg/kg laskimoon tai 2–4 mg/kg lihakseen.

Yleisanestesian ylläpidossa injisoidaan puolet aloitusannoksesta tarvittaessa, tavallisesti 10–15 minuutin välein.

Esketamiini voidaan antaa potilaalle myös jatkuvana infuusiona, jolloin annos on 0,5–3 mg/kg/h.

Annosta on pienennettävä monivammapotilaille sekä potilaille, joiden yleistila on huono. Esimerkiksi sokkipotilaille annos on pienennettävä noin puoleen normaaliannoksesta.

Regionaalisen ja paikallispuudutuksen lisälääkitykseksi analgeettina potilaalle annetaan esketamiinia 0,125–0,25 mg/kg/h laskimoinfuusiona.

Ensiaputilanteisiin liittyvässä analgesiassa esketamiiniannos on 0,25–0,5 mg/kg lihakseen tai 0,125–0,25 mg/kg laskimoon hitaana injektiona.

Kuten muidenkin yleisanesteettien käytössä yksilöllinen vaste esketamiinille vaihtelee jonkin verran riippuen annoksesta, antoreitistä, potilaan iästä ja muiden lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä. Tämän vuoksi suositeltua annostusta ei voida määrittää tarkalleen. Annos tulee määrittää potilaan vasteen mukaan.

Pediatriset potilaat
Esketamiinin annostusta eri-ikäisten lapsipotilaiden eri alaryhmissä ei ole tutkittu riittävästi. Saatavissa olevan niukan tiedon perusteella lapsipotilaiden annostuksen ei katsota eroavan olennaisesti aikuisten annostuksesta.

Huomautus:
Lastenkirurgiassa, samoin kuin ensihoidossa, esketamiinia käytetään useimmiten yksinään. Muissa käyttöaiheissa suositellaan sen antamista yhdessä unilääkkeiden kanssa.

Antotapa
Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Potilaat, joille verenpaineen tai aivopaineen kohoaminen muodostaa vakavan riskin.
Käyttö yksinomaisena anestesia-aineena potilaille, joilla on selvästi havaittavia iskeemisiä sydänvaivoja.
Eklampsia ja pre-eklampsia.
Samanaikainen ksantiinijohdoksien tai ergometriinin käyttö.
Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Esketamiinia on käytettävä varoen seuraavissa tapauksissa:
- sydämen kompensoitumaton vajaatoiminta ja hoitamaton verenpainetauti
- epästabiili angina pectoris
- kohonnut aivopaine sekä keskushermoston vauriot tai sairaudet, koska ketamiinianestesian yhteydessä on kuvattu aivopaineen kohoamista
- sellaisten silmätutkimusten tai -leikkausten yhteydessä, joissa silmänpaine ei saa kohota
- kroonisesti tai akuutisti alkoholin vaikutuksen alaiset potilaat
- potilaat, joilla on tai on ollut vakavia psyykkisiä häiriöitä
- riittämättömästi hoidettu kilpirauhasen liikatoiminta
- tilanteet, joissa kohtulihaksen on oltava rentoutuneena (esim. uhkaava kohdun repeämä tai prolapsoitunut napanuora).

Esketamiini metaboloituu maksassa ja maksapuhdistuma on välttämätön kliinisen vaikutuksen loppumiseksi. Esketamiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toimintakokeiden epänormaaleista tuloksista, erityisesti pitkäkestoisessa käytössä (>3 päivää) tai lääkkeiden väärinkäyttötapauksissa. Vaikutuksen kesto voi pidentyä potilailla, joilla on kirroosi tai muuntyyppinen maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentämistä on harkittava tällaisilla potilailla.

Hengityslamaa voi ilmetä, jos potilaalle on annettu suuri annos nopeana laskimonsisäisenä injektiona.

Koska aspiraatiota ei voida täysin poissulkea ja hengityslaman mahdollisuus on olemassa, intubaatio- ja ventilaatiovälineiden täytyy olla saatavilla.

Lisääntynyttä syljeneritystä on hoidettava profylaktisesti atropiinilla.

Ylähengitysteiden diagnostisissa ja hoidollisissa toimenpiteissä hyperrefleksia ja laryngospasmit ovat mahdollisia etenkin lapsipotilailla. Tämän vuoksi nieluun, kurkunpäähän ja keuhkoputkiin kohdistuvissa toimenpiteissä saattavat lihasrelaksantit ja kontrolloitu ventilaatio olla tarpeen.

Kirurgisissa toimenpiteissä, joihin saattaa liittyä viskeraalista kipua, on huolehdittava lihasrelaksaatiosta ja lisäanalgesiasta (kontrolloitu ventilaatio ja typpioksiduulin/hapen anto).

Polikliinisen anestesian jälkeen potilas tarvitsee kotimatkalle saattajan, eikä hänen pidä nauttia alkoholia lähimmän vuorokauden aikana.

<u>Pitkäaikaiskäyttö</u>
Raseemista ketamiinia pitkäaikaisesti (yhdestä kuukaudesta useaan vuoteen) käyttäneillä potilailla on raportoitu kystiittitapauksia, mukaan lukien hemorragista kystiittiä. Samanlaisia vaikutuksia voi ilmetä myös esketamiinin väärinkäytön jälkeen (ks. seuraava kappale). Myös maksatoksisuutta on raportoitu potilailla pitkäaikaisessa käytössä (yli 3 vuorokautta).

<u>Väärinkäyttö ja riippuvuus</u>
Raseemisen ketamiinin väärinkäyttötapauksia on ilmoitettu. Ilmoitusten mukaan raseeminen ketamiini aiheuttaa monenlaisia oireita, mm. takautumia, hallusinaatioita, epämiellyttävää oloa, ahdistuneisuutta, unettomuutta tai desorientaatiota. Myös kystiittitapauksia, mukaan lukien hemorragista kystiittiä, ja maksatoksisuustapauksia on raportoitu. Samanlaisia vaikutuksia ei siksi voida sulkea pois esketamiinin käytön jälkeen.

Esketamiiniriippuvuus ja toleranssi voivat kehittyä yksilöille, jotka ovat aiemmin olleet lääkkeiden väärinkäyttäjiä tai lääkeriippuvaisia. Siksi esketamiinia on määrättävä ja annosteltava varoen.

On huomattava, että tämä lääkevalmiste sisältää natriumia: 5 mg/ml:n vahvuus sisältää natriumia 3,2 mg/ml ja 25 mg/ml:n vahvuus 1,2 mg/ml.

Anestesiasta herättäessä ilmenevien psyykkisten reaktioiden vaaraa (ks. myös kohta 4.8) voidaan pienentää huomattavasti antamalla samanaikaisesti bentsodiatsepiinia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:
Kouristuskynnys saattaa madaltua samanaikaisen ksantiinijohdosten (esim. aminofylliini, teofylliini) käytön yhteydessä, ja näitä yhdistelmiä on vältettävä.

Valmistetta ei saa käyttää yhdessä ergometriinin kanssa.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta:
Sympatomimeetit (joko suoraan tai epäsuorasti vaikuttavat), kilpirauhashormonit ja vasopressiini saattavat nostaa verenpainetta ja nopeuttaa sykettä, mikä on otettava huomioon, kun niitä annetaan samanaikaisesti esketamiinin kanssa.

Yhdistäminen unilääkkeisiin, bentsodiatsepiineihin tai neurolepteihin vähentää haittavaikutuksia, mutta myös pidentää esketamiinin vaikutuksen kestoa.

Esketamiinin kanssa samanaikaisesti annetut barbituraatit ja opiaatit saattavat pidentää heräämisvaihetta.

Diatsepaami tunnetusti pidentää raseemisen ketamiinin puoliintumisaikaa ja sen farmakodynaamisia vaikutuksia. Tämän vuoksi myös esketamiiniannosta on ehkä muutettava.

Esketamiinin anto voimistaa halogenoitujen hiilivetyjen (esim. halotaani, isofluraani, desfluraani, sevofluraani) anestesiavaikutusta, minkä vuoksi halogenoitujen hiilivetyjen annoksia on ehkä pienennettävä.

Esketamiinin käyttö voi pidentää nondepolarisoivien (esim. pankuroni) ja depolarisoivien (esim. suksametoni) lihasrelaksanttien vaikutusta.

Adrenaliinin aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden riski saattaa suurentua, kun esketamiinia ja halogenoituja hiilivetyjä annetaan samanaikaisesti.

Verenpaineen nousua on havaittu annettaessa samaan aikaan esketamiinia ja vasopressiiniä.

CYP3A4-enstsyymin toimintaa estävät lääkkeet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa, jolloin tuloksena on CYP3A4-substraatin, kuten esketamiinin, suurentunut pitoisuus plasmassa. Kun esketamiinia annetaan yhtäaikaisesti CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden kanssa, esketamiinin annostelua voidaan joutua pienentämään halutun kliinisen lopputuloksen saavuttamiseksi.

CYP3A4-entsyymin toimintaa indusoivat lääkkeet yleensä suurentavat maksapuhdistumaa, jolloin tuloksena on CYP3A4-substraatin, kuten esketamiinin, pienentynyt pitoisuus plasmassa. Kun esketamiinia annetaan yhtäaikaisesti CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa, esketamiinin annostelua voidaan joutua suurentamaan halutun kliinisen lopputuloksen saavuttamiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

<u>Raskaus</u>
Esketamiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).
Esketamiinin käyttöä raskauden aikana on rajoitettava; sitä tulisi antaa vain, jos lääkkeen mahdolliset hyödyt äidille arvioidaan suuremmiksi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva haitta.

Esketamiini läpäisee istukan ja voi aiheuttaa synnytyksenaikaisessa käytössä vastasyntyneelle hengitysvajauksen.

<u>Imetys</u>

Esketamiini erittyy äidinmaitoon, mutta vaikutus lapseen on epätodennäköinen hoitoannoksia käytettäessä.

Hedelmällisyys
Esketamiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esketamiinihoito heikentää reaktiokykyä. Tämä on otettava huomioon erityistä tarkkaavaisuutta vaativien tehtävien, kuten autolla-ajon, yhteydessä.

Potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ainakaan 24 tuntiin esketamiinianestesian jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat useimmiten riippuvaisia annoksesta ja injektionopeudesta ja häviävät itsestään. Hermostoon ja psyykeen kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleisempiä, jos esketamiinia käytetään ainoana anestesia-aineena.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen	≥1/10
Yleinen	≥1/100 ja <1/10
Melko harvinainen	≥1/1 000 ja <1/100
Harvinainen	≥1/10 000 ja <1/1 000
Hyvin harvinainen	<1/10 000
Tuntematon	Koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Anafylaksia.
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Heräämisreaktiot[1]. Näitä ovat eläväntuntuiset unet, myös painajaiset, huimaus ja motorinen levottomuus[2].
Tuntematon	Hallusinaatiot, dysphoria, ahdistuneisuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen
Hermosto	
Melko harvinainen	Tooniset ja klooniset liikkeet, jotka voivat muistuttaa kouristeluja (lisääntyneen lihasjänteyden vuoksi) ja nystagmus.
Silmät	
Yleinen	Näön hämärtyminen
Melko harvinainen	Diplopia, silmänpaineen kohoaminen.
Sydän	
Yleinen	Ohimenevä takykardia, verenpaineen nousu ja sydämen sykkeen kiihtyminen (noin 20 % lähtöarvosta, on yleistä).
Harvinainen	Rytmihäiriöt, bradykardia.
Verisuonisto	
Harvinainen	Hypotensio (etenkin verenkiertosokin yhteydessä).
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Lisääntynyt keuhkoverenkiertovastus, limanerityksen lisääntyminen. Lisääntynyt hapenkulutus, kurkunpään spasmit ja ohimenevä hengitysvajaus. (Hengitysvajauksen riski riippuu tavallisesti annoksesta ja injektionopeudesta.)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi ja oksentelu, syljenerityksen lisääntyminen
Maksa ja sappi	

Tuntematon	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset Lääkkeen aiheuttama maksavaurio[3]
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Rokonkaltainen ihottuma, eksanteema.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Kipu ja punoitus pistoskohdassa.

[1] *Kun esketamiinia käytetään ainoana anestesia-aineena, heräämisvaiheeseen saattaa liittyä annoksesta riippuvaisia reaktioita jopa 30 %:lla potilaista.*
[2] *Näiden tapahtumien esiintyvyyttä voidaan vähentää merkittävästi antamalla potilaalle bentsodiatsepiinia.*
[3] *Pitkäaikainen käyttö (yli 3 vuorokautta) tai lääkkeen väärinkäyttö.*

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen kliinisiä oireita ovat kouristelu, sydämen rytmihäiriöt ja hengityspysähdys. Hengityspysähdystä hoidetaan avustamalla hengitystä tai kontrolloidulla ventilaatiolla, kunnes riittävä spontaani hengitys palautuu.
Kouristuksia hoidetaan laskimoon annettavalla diatsepaamilla. Jos diatsepaamihoidolla ei saada riittävää vastetta, fenytoiinin tai tiopentaalin antoa suositellaan.

Spesifistä antidoottia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut yleisanestesia-aineet, ATC-koodi: N01A X14

Vaikutusmekanismi
Esketamiini on kiraalinen sykloheksanonijohdos, jolla on analgeettinen vaikutus ja annoksen suuretessa anestesiavaikutus. Esketamiini saa aikaan nk. dissosiatiivisen anestesian. Esketamiini vaikuttaa aivojen assosiaatioratoihin, mikä aiheuttaa katalepsian kaltaisen tilan sekä tajunnan- ja muistinmenetyksen.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Raseemisen ketamiinin komponentit ovat esketamiini ja (R)-ketamiini. Analgeettinen vaikutus perustuu pääasiassa esketamiinin N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptoreita salpaavaan vaikutukseen. R- ja S-isomeerien analgeetti-anesteettivaikutuksen suhde on noin 1:3.

Kliininen teho ja turvallisuus
Esketamiinilla on huomattavan tehokas puuduttava vaikutus selkäytimeen ja ääreishermostoon.

Esketamiini ei aiheuta hengitys- eikä verenkiertolamaa ja vaikuttaa suojarefleksehin vain vähän: esketamiinianestesian aikana lihasjänteys säilyy samana tai lisääntyy, minkä vuoksi suojarefleksit eivät yleensä heikkene. Kouristuskynnys ei alene. Potilaan hengittäessä spontaanisti aivopaine lisääntyy, mutta tämä voidaan estää huolehtimalla riittävästä keuhkoventilaatiosta.

Sympatomimeettisen vaikutuksensa ansiosta esketamiini nostaa verenpainetta ja sykettä, minkä seurauksena sydänlihaksen hapenkulutus ja sepelvaltimoverenkierto lisääntyvät. Esketamiinilla on sydämen supistusvoimaa ja rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus. Toisensa kumoavien vaikutusten ansiosta ääreisvastus ei juurikaan muutu.
Esketamiinin annon jälkeen havaitaan kohtalaista hyperventilaatiota, joka ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi verikaasuihin.

Esketamiinilla on keuhkoputkia laajentava vaikutus, minkä johdosta sitä voidaan käyttää astman hoidossa ja status asthmaticuksen vuoksi tehtävän ventilaation yhteydessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Esketamiinin ja raseemisen (±)-ketamiinin farmakokinetiikka eroaa toisistaan vain hyvin vähän tai ei lainkaan. Siten voidaan viitata raseemisen ketamiinin farmakokinetiikkaan (alla mainittuna ketamiini). Ketamiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Imeytyminen
Ketamiini imeytyy nopeasti lihaksensisäisen annon jälkeen, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen
Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti. Rasvaliukoisuus on suuri.

Ketamiini jakautuu nopeasti kudoksiin, joiden perfuusio on suuri (esim. sydän, keuhkot ja aivot), minkä jälkeen se jakautuu lihaksiin ja ääreiskudoksiin ja sen jälkeen rasvaan. Ihmiselle boluksena laskimoon annetun 2,5 mg/kg ketamiiniannoksen jakautumisvaihe kestää noin 45 minuuttia ja puoliintumisaika on 10–15 minuuttia, mikä vastaa anestestesiavaikutuksen kestoa (noin 20 minuuttia). Esketamiinin pitoisuus plasmassa on 1 minuutin kuluttua boluksena laskimoon annetun 1 mg/kg esketamiiniannoksen jälkeen noin 2,6 mikrog/ml ja 5 minuutin kuluttua noin 0,9 mikrog/ml. Esketamiinin huippupitoisuus plasmassa on 25 minuuttia lihakseen annetun 0,5 mg/kg esketamiiniannoksen jälkeen noin 0,14 mikrog/ml.

Biotransformaatio
Ketamiini pilkkoutuu maksassa demetyloitumalla (sytokromi P450 -järjestelmän kautta) norketamiiniksi, joka on huomattavasti vähemmän aktiivinen päämetaboliitti, sekä muiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Ketamiinin N-demetylaatio norketamiiniksi ihmisen maksan mikrosomeissa tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin avulla; CYP2B6- ja CYP2C9-entsyymit vaikuttavat vähäisesti. Metabolia on nopea ja lähes täydellinen. Metabolinen puhdistuma on suuri, 1 200–1 500 ml/min.

Eliminaatio
Ketamiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika vaihtelee 79 minuutista (jatkuvan infuusion jälkeen) 186 minuuttiin (pienten laskimonsisäisten annosten jälkeen).
Ketamiinista ja sen metaboliiteista 98 % eliminoituu munuaisten kautta ja 2 % ulosteen mukana, vain pieni osa poistuu muuttumattomassa muodossa. Kaikkiaan noin 95 % eliminoituu ensimmäisten 24 tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Esketamiinin prekliinisiset tiedot genotoksisuudesta eivät osoittaneet erityisiä riskejä ihmiselle.

Julkaistut eläintutkimukset (myös kädellisillä) osoittivat että anesteettisten aineiden käyttö voimakkaan aivojen kasvun vaiheessa tai synaptogeneesin aikana lievän tai kohtalaisen anestesiavaikutuksen saavuttavilla annoksilla johti solutuhoon kehittyvissä aivoissa ja sillä näyttää olevan vaikutusta pitkäkestoisiin kognitiivisiin puutoksiin. Tämän ei-kliinisen löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

Esketamiinin ja raseemisen ketamiinin vertailevat tutkimukset viittaavat näiden aineiden samankaltaiseen toksikologiseen profiiliin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Esketamiini on kemiallisesti yhteensopimaton barbituraattien, diatsepaamin ja doksapraamin kanssa, koska ne saostuvat sekoitettuina. Niitä ei saa annostella samalla ruiskulla ja neulalla.
Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

25 mg/ml:
Kun valmiste on laimennettu joko 5 % glukoosiliuoksella (glukoosia 50 mg/ml) tai keittosuolaliuoksella (natriumkloridia 9 mg/ml), käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 48 tuntiin asti 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ampullit: lasi, tyyppi I (Ph.Eur.)

<u>Pakkauskoot</u>
5 mg/ml: 10 x 5 ml; 10 x (10 x 5 ml) ampullia, joissa on vihreä rengas.
25 mg/ml: 10 x 2 ml; 10 x (10 x 2 ml) ampullia, joissa on punainen rengas.
25 mg/ml: 1 x 10 ml; 5 x 10 ml; 5 x (5 x 10 ml) ampullia, joissa keltainen rengas.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle sekä muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkas- ja värimuutosten varalta ennen käyttöä, mikäli pakkaus sen mahdollistaa. Liuosta ei saa käyttää jos se on värjäytynyt tai samea tai jos hiukkasia on nähtävissä.

Kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Esketamiinin voi sekoittaa 50 mg/ml glukoosiliuoksen ja 9 mg/ml natriumkloridiliuoksen kanssa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg/ml: 13383
25 mg/ml: 13384

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.6.1999
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 30.11.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.5.2019