

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketalar 50 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 50 mg ketamiinia (ketamiinihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas, väritön neste.

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.

Ketalar on tarkoitettu käytettäväksi sekä aikuisille että lapsille.

Ehto: Sairaalakäyttöön, anestesiologian erikoislääkäreiden käyttöön tai heidän valvonnassaan tapahtuvaan hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Ketalaria saa antaa ainoastaan anestesiologian erikoislääkäri tai hänen valvonnassaan. Elintoimintojen ylläpitoon tarvittava välineistö on pidettävä saatavilla.

Esilääkitys: Atropiinia tai glykopyrronia tulee antaa preoperatiivisesti estämään limaneritystä. Bentsodiatsepiinijohdokset, esimerkiksi midatsolaami (laskimoon tai peräsuoleen), esilääkityksenä hillitsevät alkuvaiheen hyperkineettistä verenkiertoa ja vähentävät levottomuuden esiintymistä heräämisen aikana.

Ketamiinin ylläpitoannoksesta synnyttävälle ei ole tietoja eikä annossuosituksia voida antaa.

Laskimoon: Bolus annetaan laskimoon hitaasti (vähintään 60 s), koska nopeampi anto voi aiheuttaa ohimenevän hengitysvajauksen.

i.v.- injektio	Annos (mg/kg)	Anestesian alkaminen (min)	Anestesian kesto (min)
Induktio	2,0 (1,0 - 4,5)	1	5 - 15

Ylläpito	Puolet induktioannoksesta, vaihtoehtoisesti siirtyminen infuusioon. Ks. jäljempänä.		
-----------------	--	--	--

Annostus obstetrisissa käyttöaiheissa:

Obstetrisissa käyttöaiheissa, alatiesynnytyksissä tai keisarinleikkauksissa, suositellaan 0,2–1,0 mg/kg annoksia laskimoon annettuna (ks. kohta 4.6). Ketamiinin ylläpitoinfuusiosta synnyttävälle ei kuitenkaan ole tietoja eikä annossuosituksia voida antaa.

50 mg/ml injektioneste

Lihakseen: Lihaksensisäisessä annostelussa käytetään Ketalar 50 mg/ml -injectionestettä annettavan volyymin minimoimiseksi.

i.m.-injektio	Annos (mg/kg)	Anestesian alkaminen (min)	Anestesian kesto (min)
Induktio	10,0 (6,5 - 13,5)	3 – 5	12 - 25
Ylläpito	Puolet induktio-annoksesta		

Muuntotaulukko: Annoksen mg/kg muuntaminen annokseksi ml/kg		
		Ketalar 50 mg/ml
mg/kg		ml/kg
1,0		0,02
2,0		0,04
4,5		0,09
6,5		0,13
10,0		0,20
13,5		0,27

Annos obstetrisissa käyttötilanteissa:

Lihaksensisäisestä injektioista synnyttävälle ei ole tietoja eikä annossuosituksia voida antaa. Saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot esitetään kohdassa 5.2.

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.

Infuusio	Annos
Induktio	2,0 - 6,0 mg/kg
Ylläpito	2,0 - 6,0 mg/kg/tunti

(Yllä mainittu ylläpitoannos vastaa 0,03 - 0,10 ml/kg/min ketamiini-infuusioliuosta 1 mg/ml.)

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

Induktio (i.v.-injektio)	
ketamiini	2 mg/kg

midatsolaami	0,15 mg/kg
Ylläpito (jatkuva infuusio)	
ketamiini	1 mg/kg/tunti
midatsolaami	0,075 mg/kg/tunti

Maksan vajaatoiminta

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

4.3 Vasta-aiheet

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

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ketalarin tulee käyttää varoen seuraavissa tiloissa:

- sydämen vajaatoiminta ja hoitamaton verenpainetauti
- kohonnut aivopaine sekä keskushermostovauriot tai -sairaudet, koska ketamiinianestesian yhteydessä on kuvattu aivo-selkäydinnesteen paineen kohoamista
- silmätutkimusten tai -leikkausten yhteydessä, joissa silmänpaine ei saa kohota
- kohonnut silmänpaine (esim. glaukooman vuoksi). Ketamiinin kerta-annos voi suurentaa silmänpainetta merkittävästi.
- kroonisesti tai akuutisti alkoholin vaikutuksen alaiset potilaat
- potilaat, joilla on neuroottisia luonteenpiirteitä tai psyykkisiä sairauksia (esim. skitsofrenia ja akuutti psykoosi)
- kirroosi tai muusta syystä heikentynyt maksan toiminta. Ketamiini metaboloituu maksassa ja maksapuhdistuma on välttämätön kliinisen vaikutuksen loppumiseksi. Ketalarin 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.
- akuutti intermittoiva porfyria
- potilaat, joilla esiintyy epileptisiä kohtauksia
- 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.

Heräämiseen liittyvät reaktiot

Heräämiseen liittyviä reaktioita on ilmennyt noin 12 prosentilla potilaista. Psyykkiset ilmenemismuodot vaihtelevat vaikeusasteeltaan miellyttävistä unenkaltaisista tiloista ja elävääntuntuisista mielikuvista aistiharhoihin, painajaisuniin ja heräämisen yhteydessä esiintyvään deliriumiin (joka koostuu usein dissosiativisista ja kellumista muistuttavista tuntemuksista). Joissakin tapauksissa näihin tiloihin on liittynyt sekavuutta, kiihtyneisyyttä ja irrationaalista käyttäytymistä, jotka osa potilaista muistavat jälkepäin epämiellyttävinä kokemuksina. Reaktiot kestävät tavallisesti pisimmillään muutaman tunnin. Joissakin tapauksissa reaktiot ovat kuitenkin uusiutuneet 24 tunnin kuluessa leikkauksesta. Ketamiinin käytön ei tiedetä aiheuttaneen mitään myöhempiä psyykkisiä vaikutuksia.

Tällaisia heräämiseen liittyviä reaktioita ilmenee vähiten nuorilla (enintään 15-vuotiailla) ja iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla. Reaktioita esiintyy myös vähemmän lihaksensisäisessä annossa.

Psyykkisten vaikutusten (erityisesti unenkaltaisten aistimusten ja heräämiseen liittyvän deliriumin) ilmaantuvuutta heräämisen yhteydessä voidaan vähentää käyttämällä ketamiinin pienempinä suositusannoksina yhdessä laskimonsisäisen diatsepaamin kanssa induktio- ja ylläpitoanestesian aikana. Näiden reaktioiden ilmaantuvuutta voidaan vähentää myös minimoimalla potilaan stimulointia puheella tai kosketuksella heräämisvaiheessa.

Stimulaation minimoiminen ei koske peruselintoimintojen seurantaa. Jotta vaikea heräämiseen liittyvä reaktio saadaan loppumaan, potilaalle voi olla tarpeen antaa pieni annos lyhyt- tai ultralyhytvaikutteista barbituraattia.

Sydän ja verenkiertoelimistö

Koska ketamiini lisää sydänlihaksen hapenkulutusta huomattavasti, varovaisuutta on noudatettava sen käytössä potilaille, joilla on hypovolemia, elimistön kuivumistila tai sydänsairaus, etenkin sepelvaltimotauti (esim. kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydänlihaskemia ja sydäninfarkti). Varovaisuutta ketamiinin käytössä on noudatettava myös potilailla, joilla on lievästi tai keskivaikeasti kohonnut verenpaine ja takyarytmioita.

Sydämen toimintaa on seurattava jatkuvasti toimenpiteen aikana, jos potilaan verenpaine on kohonnut tai hänen sydämensä on dekompensoitiossa.

Verenpaine alkaa nousta pian injektion jälkeen, ja enimmäispaine saavutetaan muutaman minuutin kuluessa. Verenpaine korjaantuu anestesiaa edeltäneelle tasolle tavallisesti 15 minuutin kuluessa injektioista. Kliinisissä tutkimuksissa verenpaine (mediaani) on noussut 20–25 % anestesiaa edeltäneestä tasosta. Potilaan yleisilasta riippuen voidaan verenpaineen kohoaminen katsoa haittavaikutukseksi tai ketamiinin suotuisaksi vaikutukseksi.

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

Pitkäaikaiskäyttö

Ketamiinia pitkäaikaisesti käyttäneillä potilailla on raportoitu kystiittitapauksia, mukaan lukien hemorragista kystiittiä, akuutteja munuaisvaurioita, hydronefroosia ja virtsanjohdinsairauksia, etenkin ketamiinin väärinkäytössä. (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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ketamiinin samanaikaista käyttöä *teofylliinin* ja *aminofylliinin* kanssa pitää välttää, koska kouristuskynnyksen on tällöin todettu madaltuvan kliinisesti merkittävästi. Kun näitä lääkeaineita on annettu samanaikaisesti, on ilmoitettu ennakoiduttomia ojentajatyypisiä kouristuskohdauksia.

Ketamiini saattaa pidentää *suksametonin* lihaksia relaksoivaa vaikutusta.

Diatsepaamin tiedetään pidentävän ketamiinin puoliintumisaikaa ja sen farmakodynaamisia vaikutuksia, minkä vuoksi annosta saattaa olla tarpeen säätää.

Barbituraatit, inhalaatioanesteetit ja/tai opiaattiagonistit voivat Ketalarin kanssa samanaikaisesti annettuina pidentää heräämistä.

Ketamiini voi voimistaa *atrakuriumin* ja *tubokurariinin* hermo-lihasliitosta salpaavia vaikutuksia, mukaan lukien hengitysvajausta ja siihen liittyvää apneaa.

Halogenoitujen anesteettien käyttö samanaikaisesti ketamiinin kanssa voi pidentää ketamiinin eliminaation puoliintumisaikaa ja viivästyttää anestesiasta toipumista. Ketamiinin samanaikainen käyttö (erityisesti suurina annoksina tai nopeasti annettuna) halogenoitujen anesteettien kanssa voi suurentaa riskiä, että potilaalla ilmenee bradykardiaa, hypotensiota tai sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä.

Ketamiinin käyttö muiden *keskushermostoa lamaavien aineiden* (esim. etanoli, fentiatsiinit, rauhoittavat H₁-salpaajat tai luustolihasrelaksantit) kanssa voi voimistaa keskushermostolamaa ja/tai suurentaa hengitysvajauksen riskiä. Ketamiiniannosta on ehkä pienennettävä, jos potilas saa samanaikaisesti muita anksiolyyttejä, rauhoittavia lääkkeitä tai unilääkkeitä.

Ketamiinin on ilmoitettu kumoavan *tiopentaalin* nukuttavan vaikutuksen.

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

Verenpainetta alentavien lääkeaineiden ja ketamiinin samanaikainen käyttö suurentaa hypotension riskiä.

Sympatomimeetit (suoraan tai epäsuoraan vaikuttavat) ja *vasopressiini* saattavat voimistaa ketamiinin sympatomimeettisiä vaikutuksia, esim. ketamiinin ja *vasopressiinin* samanaikaisessa annossa on havaittu verenpaineen nousua.

Ergometriinin samanaikainen käyttö saattaa nostaa verenpainetta.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä lääketutkimuksia. Ketamiinin turvallista käyttöä 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 $\geq 1,5$ 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.

Ketamiinin lihaksensisäisestä injektioista ja laskimoon annettavasta ylläpitoinfuusiosta synnyttävälle ei ole tietoja eikä annossuosituksia voida antaa. Saatavilla olevat lihaksensisäistä injektiota koskevat farmakokineettiset tiedot esitetään kohdassa 5.2.

Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. Kohta 5.3).

Imetys

Ketamiinin imetyksenaikaisen käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu, joten sen käyttöä imetysaikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ketamiinin annon jälkeen reaktiokyky saattaa olla heikentynyt. Tämä on otettava huomioon tarkkaavaisuutta vaativien tehtävien, kuten autolla-ajon yhteydessä. Potilas ei saa ajaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita ainakaan 24 tuntiin ketamiinianestesian jälkeen. Polikliinisen anestesian jälkeen potilas tarvitsee kotimatkalta saattajan, eikä hän saa nauttia alkoholia lähimmän vuorokauden aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat useimmiten riippuvaisia annoksesta ja injektionopeudesta ja häviävät itsestään. Keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleisempiä, jos Ketalar^{ia} käytetään ainoana nukutusaineena.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden (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 $< 1/10\,000$; tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) mukaan.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Hallusinaatiot, epänormaalit unet, painajaiset, sekavuus, kiihtyneisyys, epänormaali käyttäytyminen
	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
	Harvinainen	Delirium*, takauamat*, dysforia*, unettomuus, desorientaatio*
Hermosto	Yleinen	Nystagmus, lisääntynyt lihasjänteys, toonis-klooniset liikkeet
Silmät	Yleinen	Kaksoiskuvat

	Tuntematon	Silmänsisäisen paineen nousu
Sydän	Yleinen	Verenpaineen nousu, sydämen sykkeen nopeutuminen
	Melko harvinainen	Bradykardia, rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengityksen nopeutuminen
	Melko harvinainen	Hengityslama, kurkunpääkouristus
	Harvinainen	Ahtaava hengitystiesairaus*, apnea*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
	Harvinainen	Lisääntynyt syljeneritys*
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset Lääkkeen aiheuttama maksavaurio**
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Eryteema, tuhkarakomainen ihottuma
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Kystiitti*, hemorraginen kystiitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Kipu injektio kohdassa, ihottuma injektio kohdassa

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

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

Heti injektion 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.

Heräämisvaiheen aikana potilas voi kokea elävääntuntuja unia, joihin saattaa liittyä psykomotorista aktiiviteettia ja joille on luonteenomaista sekavuus ja järjenvastainen käyttäytyminen. Samanaikaisesti annettu bentsodiatsepiinijohdos vähentää näitä reaktioita.

Ohimenevää keskushermostovaikutusten aiheuttamaa hengityslamaa on esiintynyt laskimonsisäisen induktion jälkeen. Vaikutus riippuu annoksen koosta ja injektionopeudesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen klinisiä oireita ovat kouristelu, sydämen rytmihäiriöt ja hengityspysähdys.

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

Kouristuksia hoidetaan laskimoon annettavalla bentsodiatsepiinilla, esimerkiksi midatsolaamilla tai diatsepaamilla. Jos bentsodiatsepiinihoidolla ei saada riittävää vastetta, suositellaan fenytoiinin tai tiopentaalin antoa laskimoon.

Spesifistä antidoottia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet, muut yleisanestesia-aineet
ATC-koodi: N01A X03

Ketalarin vaikuttava aine on raseeminen ketamiini. Ketamiini saa aikaan niin sanotun dissosiatiivisen anestesian salpaamalla selektiivisesti aivojen assosiaatioreitoja. Subanesteettisena annoksena ketamiinilla on analgeettinen vaikutus, mikä todennäköisesti johtuu yhteisvaikutuksesta biogeenisen amiini- ja endogeenisen opiaattijärjestelmän kanssa. Ketamiini ei tavallisesti vaikuta nielun ja kurkunpään refleksiin. Lihasjänteys säilyy samana tai lisääntyy. Potilaille, joilla on suuri hypovoleemisen sokin vaara, annetaan ketamiinia sen sydäntä, verisuonia ja hengitystä stimuloivien vaikutustensa vuoksi. Ketamiinin keuhkoputkia laajentava vaikutus mahdollistaa sen käytön astmapotilailla ja status asthmaticuksen respiraattorihoidossa. Vaikutuksia limaneritykseen ja maha-suolikanavaan 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 mg/kg aikaansaa kirurgisen anestesian minuutin sisällä injektion antamisesta, ja anestesia kestää noin 5–15 minuuttia. Lihaksensisäinen annos 10 mg/kg aikaansaa kirurgisen anestesian 3–5 minuutin sisällä injektion antamisesta, ja vaikutus kestää 12–25 minuuttia. Anesteettisen tai analgeettisen vaikutuksen pidentämiseksi Ketalar voidaan infusoida joko tippoina tai injektioautomaatilla, jolloin annostelusta saadaan tasainen. Laskimon- ja lihaksensisäiset injektiot voidaan toistaa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Parenteraalisen annon jälkeen ketamiini imeytyy nopeasti.

Lihakseen annetun ketamiinihydrokloridin biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen:

Ketamiinihydrokloridi sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti. Ketamiinin rasvaliukoisuus on suuri. Ketamiini läpäisee istukan helposti ja jakautuu nopeasti helposti perfusoituviin kudokseen (esim. sydän, keuhkot ja aivot) ja sen jälkeen lihaskudokseen ja perifeerisiin kudoksiin ja lopuksi rasvakudokseen.

Kun laskimoon annettava bolusannos on 2,5 mg/kg ketamiinin jakautumisvaihe kestää noin 45 minuuttia ja puoliintumisaika on 10–15 minuuttia, tällä on yhteyttä anestesiavaikutuksen keston (noin 20 minuuttia). Ketamiinin huippupitoisuudet plasmassa aikuisilla ja lapsilla ovat noin 1,8–2,0 µg/ml 5 minuutin kohdalla kun laskimoon on annettu bolusinjektiona 2 mg/kg annos, ja noin 1,7–2,2 µg/ml 15 minuutin kohdalla, kun lihakseen on annettu injektiona 6 mg/kg.

Ketamiinin kulkeutumisnopeus istukan läpi äidin valtimosta napalaskimoon oli synnytysketkellä 47 % (1,72 vs 0,75 µg/ml) niillä synnyttäjillä, jotka olivat saaneet lihakseen 250 mg annoksen (noin 4,2 mg/kg). Näiden synnyttäjien synnytyksen kesto ketamiini-injektiosta alatesynnytykseen oli keskimäärin 12 minuuttia.

Biotransformaatio:

Ketamiini hajoaa maksassa kolmeksi anestesiologisesti inaktiiviseksi metaboliitiksi. Puoliintumisaika plasmassa on noin 80 minuuttia aikuisilla ja jonkin verran lyhyempi lapsilla.

Ketamiini metaboloituu N-demetylaation (sytokromi P450 -järjestelmän kautta) ja sykloheksanonirenkaan hydroksylaation kautta, jolloin muodostuu vesiliukoisia konjugaatteja, jotka erittyvät virtsaan. Ketamiinin N-demetylaatio norketamiiniksi ihmisen maksan mikrosomeissa tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien 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:

Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa annoksesta erittyi keskimäärin 91 % virtsaan ja 3 % ulosteeseen. Vain pieni osa erittyy muuttumattomana. Suurin osa annoksesta erittyy virtsaan ensimmäisten 24 tunnin aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Akuuttia toksisuutta koskevassa kokeessa rotan LD₅₀-arvo ketamiinille oli 35 mg/kg.

Krooninen toksisuus

Kun rotille annettiin ketamiinihydrokloridia toistuvasti laskimoon 13 viikon ajan, eläinten paino alkoi laskea annostasolla 16 mg/kg/vrk. Lisäksi havaittiin hengityksen nopeutumista ja etukumarainen asento, joita seurasivat hengityksen hidastuminen ja ataksia.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsetoniumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ketalarin ja barbituraatteja ei tule sekoittaa ennen injektiota, koska ne ovat kemiallisesti yhteensopimattomia ja saostuvat sekoitettuna. Niitä ei saa annostella samalla ruiskulla ja neulalla. Ketalarin voi sekoittaa glukoosi 50 mg/ml- ja natriumkloridi 9 mg/ml -infuusionesteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika on 5 vuotta.
Valmis infuusioliuos säilyy korkeintaan 12 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen injektio pullo, bromobutyyli tulppa ja alumiinisuljin, jossa repäisykorkki (PP).
50 mg/ml injektioneste: 10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ketalarin voi sekoittaa glukoosi 50 mg/ml- ja natriumkloridi 9 mg/ml -infuusionesteiden kanssa.

Kertakäyttöön.

Avaamisen jälkeen: mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Hävitä käyttämättä jäänyt valmiste annostelun jälkeen.

Parenteraaliset valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkas- ja värimuutosten varalta ennen käyttöä, mikäli pakkaus sen mahdollistaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mg/ml injektioneste: 9176

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.9.2019