

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketamin-hameln 50 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzneilich wirksamer Bestandteil: Ketaminhydrochlorid

1 ml Injektionslösung enthält 57,7 mg Ketaminhydrochlorid, entsprechend 50,0 mg Ketamin.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 500 mg Ketamin.

1 Durchstechflasche mit 20 ml enthält 1000 mg Ketamin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mittel zur Narkosedurchführung

- 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 Behandlung von häufigen und dauerhaften Anfällen von Atemnot (therapieresistenter Status asthmaticus),
- zur Schmerzbekämpfung bei künstlicher Beatmung (Intubation).

Hinweis:

In der Kinderchirurgie sowie in der Notfallmedizin wird meist nur Ketamin-hameln allein verwendet; bei den anderen Indikationen wird die Kombination mit Schlafmitteln empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden i. v. 1,0 bis 2,0 mg Ketamin pro kg KG, i. m. 4 bis 8 mg Ketamin pro kg KG verabreicht; zur Aufrechterhaltung wird die halbe Initialdosis bei Bedarf nachinjiziert, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Alternativ kann Ketamin-hameln als Dauerinfusion in einer Dosierung von 1 bis 6 mg Ketamin pro kg KG und Stunde verabreicht werden. Bei Mehrfachverletzung (Polytrauma) und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Zur Ergänzung (Supplementierung) einer Regionalanästhesie werden nach Bedarf 0,25 bis 0,5 mg Ketamin pro kg KG gegeben.

Für die Analgesie bei künstlicher Beatmung (intubierte Intensivpatienten) werden im Allgemeinen 0,5 mg Ketamin pro kg KG als Bolus mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,4 bis 1,0 (bis 3) mg Ketamin pro kg KG und Stunde bei gleichzeitiger Gabe eines Benzodiazepins verabfolgt.

4 bis 6 Wochen Behandlungsdauer sollten nicht überschritten werden.

Zur Anästhesie in der Notfallmedizin werden 0,5 bis 1,0 mg Ketamin pro kg KG intramuskulär bzw. 0,25 bis 0,5 mg Ketamin pro kg KG intravenös appliziert.

Zur Behandlung einer häufig und dauerhaft auftretenden Atemnot (therapieresistenter Status asthmaticus) werden 1 bis 2 mg Ketamin pro kg KG intravenös, bei Bedarf bis 5 mg Ketamin pro kg KG injiziert.

Ketamin-hameln sollte nur durch einen in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arzt eingesetzt werden. Hinweise auf Absetzphänomene bei Dauerinfusion liegen nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Ketamin-hameln darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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 die 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 (Uterusrup-tur), Nabelschnurvorfal,
- wenn es als einziges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen angewendet wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ketamin-hameln darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Herzschmerzen aufgrund unzureichender Durchblutung der Herzkranzgefäße (instabile Angina pectoris) oder bei Herzmuskelfarkt (Myokardinfarkt) in den letzten sechs Monaten,
- Herzinsuffizienz,
- gesteigertem Hirndruck, außer unter angemessener Beatmung, und bei Verletzungen oder Erkrankungen des ZNS, da die Erhöhung des zerebrospinalen Drucks in Zusammenhang mit der Ketaminanästhesie beschrieben worden ist,
- Patienten mit schweren psychischen Störungen, auch in der Anamnese,
- erhöhtem Augeninnendruck (Glaukom) und perforierenden Augenverletzungen sowie in Verbindung mit Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf,
- Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege,
- Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss.

Im Falle einer hohen Dosierung und schnellen intravenösen Injektion kann Atemdepression auftreten.

Da eine Aspiration nicht vollständig ausgeschlossen werden kann und die Möglichkeit einer Atemdepression besteht, müssen Intubations- und Ventilationsgeräte verfügbar sein.

Erhöhter Speichelfluss sollte prophylaktisch 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 viszeralem Schmerzen ist Muskelrelaxation und zusätzliche Analgesie (entsprechende Beatmung und Lachgas/Sauerstoff) angezeigt.

Bei Alkoholintoxikation ist für die Anwendung von Ketamin-hameln Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit bekannten schweren Angina-pectoris-Anfällen in der Anamnese ist für die Anwendung von Ketamin-hameln Vorsicht geboten.

Beim Einsatz von Ketamin-hameln beim Schockpatienten sind selbstverständlich die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, O₂-Zufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist bei Verwendung von Ketamin-hameln besondere Vorsicht geboten.

Nach Anästhesie sollte der Patient innerhalb der nächsten 24 Stunden keinen Alkohol konsumieren.

Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei **Kindern** mit Reflexsteigerung (Hyperreflexie) und Stimmritzenkrampf (Laryngospasmus) zu rechnen. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein.

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die Ketamin als Langzeittherapie (1 Monat bis zu mehrere Jahre) angewendet hatten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, berichtet. Bei einem Arzneimittelmisbrauch mit Ketamin können ähnliche Wirkungen auch auftreten.

Arzneimittelmisbrauch und Abhängigkeit

Es gibt Berichte über Arzneimittelmisbrauch mit Ketamin. Diese Berichte legen nahe, dass Ketamin eine Reihe von Symptomen einschließlich Flashbacks, Halluzinationen, Dysphorien, Angst, Schlaflosigkeit oder Desorientierung verursacht. Weitere Symptome könnten auftreten. Ketamin-Abhängigkeit und Toleranz können von einzelnen Personen mit Arzneimittelmisbrauch oder Abhängigkeit in ihrer Anamnese entwickelt werden. Daher sollte Ketamin-hameln mit Vorsicht verschrieben und verabreicht werden.

Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, wurden darüber hinaus berichtet.

Das Risiko, dass während des Erwachens aus der Anästhesie psychische Reaktionen auftreten, kann in hohem Maße durch die Komedikation von Benzodiazepinen verringert werden (siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Ketamin-hameln sollte nicht in Kombination mit Ergometrin gegeben werden.

In Kombination mit Schlafmitteln, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es unter Anwendung von Ketamin-hameln zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer, aber auch zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen.

Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Ketamin-hameln die Aufwachphase verlängern.

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

Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen und direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika und Vasopressin kann in Zusammenhang mit der Gabe von Ketamin-hameln zum Auftreten einer Blutdrucksteigerung (arterielle Hypertonie) und einer Herzfrequenzbeschleunigung (Tachykardie) führen. Dies sollte bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ketamin-hameln berücksichtigt werden.

Von Diazepam ist bekannt, dass es die Halbwertszeit von Ketamin erhöht und dessen pharmakodynamische Wirkung verlängert.

Die anästhetische Wirkung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Halothan, Isofluran, Desfluran, Sevofluran) wird durch Gabe von Ketamin-hameln verstärkt, so dass niedrigere Dosierungen halogenierter Kohlenwasserstoffe ausreichend sein können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketamin-hameln und Halothan kann sich das Risiko erhöhen, durch die zusätzliche Gabe von Epinephrin Herzrhythmusstörungen auszulösen.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Über eine Anwendung von Ketamin-hameln in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen

bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Schwangerschaft

Die Aussagekraft der tierexperimentellen Studien ist unzureichend, jedoch deuten die verfügbaren Daten nicht auf unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder auf die postnatale Entwicklung hin. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ketamin-hameln 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.

Ketamin passiert die Plazenta. Bei Dosen von mehr als 2 mg Ketaminhydrochlorid pro kg KG i. v. muss mit einer Atemdepression des Neugeborenen gerechnet werden.

Stillzeit

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit Ketamin-hameln 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 Ketamin-hameln darf der Patient mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder ohne sicheren Halt arbeiten.

Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

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 Ketamin als einziges Anästhetikum verwendet wird.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 suffizienten Spontanatmung überbrückt werden muss.

Die Gabe von Hypnotika, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, schwächt die Nebenwirkungen von Ketamin-hameln ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Oberhalb der 25fachen 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 Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer suffizienten 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Anästhetika
ATC-Code: N01AX03

Ketaminhydrochlorid ist ein razemisches Cyclohexanon-Derivat mit starker analgetischer Wirkung. Gleichzeitig bewirkt es eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Sie wird teilweise durch Naloxon aufgehoben. Die sedativen und hypnotischen Eigenschaften von Ketaminhydrochlorid sind eher von untergeordneter Bedeutung. Am Rückenmark und an peripheren Nerven zeigt Ketaminhydrochlorid einen deutlichen lokalanästhetischen Effekt.

Im EEG lassen sich unter Ketaminhydrochlorid-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, so dass die Schutzreflexe im Allgemeinen nicht beeinträchtigt werden. Die Krampfschwelle wird nicht gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes ein, die bei adäquater Beatmung ausbleibt.

Aufgrund einer sympathikotonen Wirkung führt Ketaminhydrochlorid zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei reaktiv gesteigerter Koronardurchblutung zunimmt. Am Herzen selbst zeigt Ketamin-

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktion
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	Tonische und klonische Kontraktionen, die Krämpfen gleichen können (durch erhöhten Muskeltonus), Nystagmus
Augenerkrankungen	
Häufig	verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Doppeltsehen, Zunahme des intraokularen Drucks
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (Ein Anstieg von 20 % über den Ausgangswert ist häufig.)
Häufig	Temporäre Tachykardie
Selten	Arrhythmie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Selten	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 Mucussekretion; erhöhter Sauerstoffverbrauch, 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, erhöhte Salivation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Morbilliforme Hautrötung, Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle
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 Pharynx, Larynx 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 intraokularen Drucks und zu erhöhtem Muskeltonus.

¹ Wenn Ketamin-hameln 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.

hydrochlorid eine negativ inotrope und antiarrhythmische Wirkung. Der periphere Widerstand ändert sich bei koronargesunden Patienten aufgrund gegensätzlicher Einflüsse kaum.

Nach Ketaminhydrochloridgabe wird eine mäßige Hyperventilation beobachtet ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase. An der Bronchialmuskulatur übt Ketaminhydrochlorid einen relaxierenden Effekt aus.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ketaminhydrochlorid löst sich in Wasser im Verhältnis 1 zu 4 und zeigt einen pK_a -Wert von 7,5.

Der Verteilungsquotient Heptan/Wasser beträgt 5,5. Als lipophile Substanz weist

Ketaminhydrochlorid ein scheinbares Verteilungsvolumen von 200 l auf.

Ketaminhydrochlorid flutet nach intravenöser Bolusgabe im Gehirn rasch an; die Spitzenkonzentrationen werden innerhalb 1 Minute erreicht. Dabei finden sich ca. 6,5fach höhere Konzentrationen im Hirngewebe als im Plasma. Die Dauer der anästhetischen Wirkung wird nach einmaliger Bolusgabe durch die Verteilungshalbwertszeit von 5,5 bis 18 Minuten bestimmt. Ketaminhydrochlorid passiert die Plazentaschranke.

Ketaminhydrochlorid wird nach intramuskulärer Gabe rasch (Resorptionshalbwertszeit 2 bis 17 Minuten) resorbiert. Nach Gabe von 0,5 mg Ketaminhydrochlorid pro kg wurden nach einer „lag-time“ von weniger als 4 Minuten maximale Plasmakonzentrationen von 243 ng/ml (100 bis 425 ng/ml) nach 22 Minuten (5 bis 30 Minuten) gemessen (6 Probanden).

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

Die Metabolisierung erfolgt rasch und weitgehend quantitativ. Dabei entstehen u.a. durch N-Demethylierung Norketamin und ein durch Dehydratisierung entstehendes Cyclohexanon-Derivat, die etwa 1/3 bis 1/10 bzw. 1/10 bis 1/100 der anästhetischen Wirkung von Ketaminhydrochlorid haben.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Ketaminhydrochlorid liegt zwischen 79 min (nach kontinuierlicher Infusion) und 186 min (nach niedrigdosierter i.v.-Gabe), für Norketamin wurden 240 min gemessen.

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

Nach vorliegenden vereinzelten Befunden dürfte sich die Pharmakokinetik bei Dauerinfusionsbehandlung nicht wesentlich ändern.

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 (Cyclohexanon-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 2 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 Steuer-

barkeit in der klinischen Anwendung verspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an den Tierarten Maus, Ratte, Meerschweinchen, Huhn und Affe durchgeführt. Klinische Symptome der Überdosierung sind Krämpfe, Herzarrhythmien und Atemlähmung.

Diskutiert wird ein psychotoxisches und neurotoxisches Potential von Ketaminhydrochlorid im Zusammenhang mit der Bindung an Phencyclidin(PCP)-Rezeptoren. In höheren i. v. Dosierungen kann Ketaminhydrochlorid hepatotoxisch wirken.

Marmosets zeigten nach einer Verabreichung von 20 bis 30 mg Ketaminhydrochlorid pro kg KG i.m. zur Narkose einen Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST). Genauere Untersuchungen dieses Effekts lassen den Schluss zu, dass es nach einer i.m. Injektion von Ketaminhydrochlorid zu einer lokalen myotoxischen Antwort, ausgehend von der Injektionsstelle, kommt. Nach vergleichender i. v. Verabreichung wurde kein AST-Anstieg festgestellt. Histologisch zeigte sich ein Verlust der Querstreifung in der Muskulatur.

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung (3 bis 6 Wochen) wurden an Ratte, Kaninchen, Hund und Affe durchgeführt. Nach wiederholter Verabreichung (7 Tage) an Mäuse bzw. Ratten (i. p.) entwickelte sich eine signifikante Toleranz in Bezug auf den analgetischen Effekt.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Ketaminhydrochlorid ist nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisherige Testergebnisse ergeben keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung, sie basieren jedoch auf einer mangelhaften Methode.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kanzerogenität von Ketaminhydrochlorid liegen nicht vor. Ein kanzerogenes Potential von Ketaminhydrochlorid kann daher nicht ausreichend beurteilt werden.

d) Reproduktionstoxizität

Ketaminhydrochlorid ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Bei Ratten ergaben sich Hinweise auf embryotoxische Wirkungen (Gewichtsretardierung, histologische Veränderungen an Herz, Leber und Nieren der Feten) nach Dosen ab 25 mg/kg/Tag. Erfahrungen mit der Anwendung in der Frühschwangerschaft und in der Stillzeit liegen für den Menschen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzethoniumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ketamin-hameln darf nicht mit Barbituraten, Benzodiazepinen (z. B. Diazepam), 4-Hydroxybuttersäure (Natriumsalz), Theophyllin, Furosemid-Natrium oder Natriumhydrogencarbonat gemischt werden, da sie

chemisch unverträglich sind und es zur Ausfällung kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit des ungeöffneten Behältnisses: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage bei 20–25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht kann das Produkt nach erstmaligem Öffnen maximal 28 Tage bei 20–25 °C aufbewahrt werden. Bei anderen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen trägt der Anwender die Verantwortung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ketamin-hameln 50 mg/ml Injektionslösung steht in folgenden Packungsgrößen zur Verfügung:

5 Durchstechflaschen N 2, 10 ml
10 Durchstechflaschen N 3, 10 ml
5 Durchstechflaschen N 2, 20 ml
10 Durchstechflaschen N 3, 20 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des auf dem Behältnis und äußerer Umhüllung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Nur klare und farblose Injektionslösung anwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharmaceuticals gmbh
Langes Feld 13,
31789 Hameln,
Deutschland

Im Vertrieb der:
hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln,
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

32265.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.04.1996/13.12.2004

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt