

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketamin-hameln 50 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ketamin-hameln 50 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei Kindern und Erwachsenen.

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.

Art der Anwendung

Zur intravenösen und intramuskulären Anwendung.

Nur klare und farblose Lösung anwenden.

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 (Uterusruptur), 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.

Ketamin wird in der Leber verstoffwechselt, und für ein Abklingen der klinischen Wirkungen ist hepatische Clearance erforderlich. Es liegen Berichte über anormale Leberfunktionstests im Zusammenhang mit der Anwendung von Ketamin vor, insbesondere bei längerer Anwendung (> 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch. Eine verlängerte Wirkungsdauer kann bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen von Leberfunktionsstörung auftreten. Bei diesen Patienten sollten Dosisreduktionen in Erwägung gezogen werden.

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.

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.

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

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die Ketamin über einen längeren Zeitraum erhielten, wurden Fälle von

Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Hydro-nephrose und Harnleiterstörungen berichtet, insbesondere bei Ketaminmissbrauch. (Diese unerwünschten Reaktionen entwickelten sich bei Patienten mit Langzeitbehandlung mit Ketamin nach einem Zeitraum von 1 Monat bis mehrere Jahre).

Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde auch über das Auftreten von Hepatotoxizität berichtet.

Arzneittelmisbrauch und -abhängigkeit
Es liegen Berichte über Arzneittelmisbrauch mit Ketamin vor. Diese Berichte legen nahe, dass Ketamin zu einer Reihe von Symptomen führen kann, wie u.a. das Wiedererleben früherer Gefühlszustände, Halluzinationen, Dysphorien, Angst, Schlaflosigkeit und Desorientierung. Unerwünschte Wirkungen wurden ebenfalls berichtet: siehe „Langzeitanwendung“.

Personen mit Arzneittelmisbrauch oder -abhängigkeit in der Anamnese können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Ketamin entwickeln. Besondere Vorsicht ist daher sowohl für das Verordnen als auch für die Verabreichung von Ketamin geboten.

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 halogenierten Kohlenwasserstoffen 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.

Arzneitteln, die die CYP3A4-Aktivität hemmen, vermindern im Allgemeinen die hepatische Clearance, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führt, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Ketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine verringerte Dosierung von Ketamin erforderlich machen, um das erwünschte klinische Ergebnis zu erreichen.

Arzneitteln, die die CYP3A4-Aktivität induzieren, erhöhen im Allgemeinen die hepatische Clearance, was zu verringerten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führt, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Ketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 induzieren, kann eine erhöhte Dosierung von Ketamin erforderlich machen, um das erwünschte klinische Ergebnis zu erreichen.

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.

Fertilität

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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 Alpträume, 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 Mucossekretion; 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
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	anomaler Leberfunktionstest, arzneimittelbedingter Leberschaden*
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.

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

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 racemisches 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. Die analgetisch-anästhetische Potenz zwischen dem (R)- und (S)-Isomer entspricht etwa der Größenordnung 1:4. Die Potenz von (S)-Ketamin ist etwa doppelt so hoch wie racemisches (R)(S)-Ketamin in gleicher Dosis. 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 Ketaminhydrochlorid 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.

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

Nach einer intravenösen Bolusgabe von 2,5 mg/kg an Menschen dauert die Verteilungsphase von Ketamin rund 45 Minuten bei einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten, welche mit der Dauer des anästhetischen Effekts (rund 20 Minuten) verbunden ist. Ketaminhydrochlorid ist nach i. m. Applikation zu 93 % bioverfügbar. Es wird zu etwa 47 % an Plasmaprotein gebunden.

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

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) wur-

den die Plasmaspiegelverläufe der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I (Norketamin) und II (Cyclohexenon-Derivat) nach i. v.-Gabe von 2 mg/kg Ketamin-Racemat, 1 mg/kg Esketamin bzw. 3 mg/kg (R)-Ketamin verfolgt. In allen Fällen verliefen die Plasmaspiegelkurven der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I und II weitgehend parallel, d. h. ohne erkennbare pharmakokinetische Unterschiede. Ebenso waren die Ausscheidungsprofile in allen drei Gruppen vergleichbar. In 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 Steuerbarkeit in der klinischen Anwendung verspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute und chronische Toxizität

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

Publizierte Studien an Tieren (einschließlich Primaten) mit Dosen die zu einer leichten bis mäßigen Anästhesie führen, zeigten dass ein während der Periode des schnellen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese eingesetztes Anästhetikum zu einem Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn führt, welcher mit längeren kognitiven Defiziten verbunden sein kann. Die klinische Signifikanz dieser nichtklinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial. Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

c) Reproduktionstoxizität

In den Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte sich in einer Peri-/Postnatalstudie an Ratten in allen Dosisgruppen eine erhöhte postnatale Mortalität bis Tag 4 post partum, die wahrscheinlich auf eine mangelnde Brutpflege durch die Muttertiere zurückzuführen ist. Sonstige Reproduktionsparameter waren in keiner Dosisgruppe beeinflusst. Ebenso zeigte sich kein Einfluss auf die Elterntiere der F₁-Generation und deren Reproduktionsverhalten. Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergaben sich nicht.

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 Natriumhydro-

gencarbonat 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

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ketamin-hameln ist erhältlich in 10 ml- und 20 ml-Durchstechflaschen aus farblosem Typ-1-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kappe.

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

- 5 Durchstechflaschen, 10 ml
- 10 Durchstechflaschen, 10 ml
- 5 Durchstechflaschen, 20 ml
- 10 Durchstechflaschen, 20 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 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

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt