

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELTS NAMN

Ketalar 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

Ketalar 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 10,0 mg respektive 50,0 mg ketamin

Hjälpämne med känd effekt

Ketalar 10 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 53 mg natrium per 20 ml injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Ketalar är indicerat för barn och vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Ketalar bör endast administreras av eller under ledning av anesthesiologiskt utbildad läkare. Utrustning för att säkerställa livsviktiga funktioner bör finnas tillgänglig.

Ketalar är inte indicerat eller rekommenderat för långtidsanvändning (se avsnitt 4.1 och 4.4).

Vuxna, äldre (över 65 år) och barn:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Ovan angivna dos motsvaras ungefär av 1 droppe per kg kroppsvikt och minut av ketamin infusionslösning 1 mg/ml).

Dosering inom obstetrik:

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

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

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

<i>Induktion (i.v. injektion)</i>	
ketamin	2 mg/kg kroppsvikt
midazolam	0,15 mg/kg kroppsvikt

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

4.3 Kontraindikationer

Patienter hos vilka en höjning av blodtrycket utgör en allvarlig risk. Eklampsi och pre-eklampsi.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ketalar ska användas med försiktighet hos patienter med

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

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

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

Ketalar har givits som enda medel med god säkerhet då ventrikeln ej varit tömd. Då behovet av kompletterande anestetika eller muskelrelaxantia inte alltid kan förutses, rekommenderas emellertid att patienten fastar 4-6 timmar före operation för att undvika aspiration. Eftersom reflexerna i farynx vanligen bibehålls, bör mekanisk stimulering av farynx undvikas, såvida inte adekvata muskelrelaxantia används.

Långtidsanvändning

Ketalar är inte indicerat eller rekommenderat för långtidsanvändning (se avsnitt 4.1 och 4.2).

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

Levertoxicitet, såsom leverskada av blandform, kolestatisk leverskada och gallvägsdilatation, har också rapporterats hos patienter vid långvarig användning (>3 dagar), se avsnitt 4.8.

Läkemedelsmissbruk och beroende

Det finns rapporter om att ketamin har använts som en missbruksdrog. Rapporterna pekar på att ketamin orsakar en rad symtom, inkluderande men inte begränsade till, flashbacks, hallucinationer, nedstämdhet, ångest, sömnlöshet eller förvirring (se avsnitt 4.8). Andra biverkningar har också rapporterats: se "Långtidsanvändning". Ketaminberoende och tolerans kan utvecklas hos individer med drogmissbruk eller beroende i anamnesen. Av denna anledning bör ketamin förskrivas och administreras med försiktighet.

Information om hjälpämne

Ketalar 10 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 53 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 2,65% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Teofyllin

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

Suxameton

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

Atracurium

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

Diazepam

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

Vasopressin

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

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

Samtidig användning av ergometrin kan leda till blodtrycksstegring.

Barbiturater, narkotika, inhalationsanestetika, alkohol, muskelrelaxantia m fl

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

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

Tyreoideahormoner

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

Antihypertensiva medel

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kontrollerade kliniska studier har utförts under graviditet. Säkerheten vid användning under graviditet har inte fastställts, och därför är sådan användning inte rekommenderad, med undantag för administrering vid kejsarsnitt och vaginal förlossning. Ketamin passerar lätt genom placenta. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Några nyfödda barn som har exponerats för ketamin när modern har fått intravenösa doser på $\geq 1,5$ mg/kg under förlossningen har drabbats av andningsdepression och låg Apgar-poäng, vilket har krävt återupplivning av det nyfödda barnet.

Påtaglig ökning av blodtryck och muskeltonus i livmodern har observerats hos modern vid intravenösa doser på mer än 2 mg/kg.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar är mestadels relaterade till dos och injektionshastighet samt är reversibla.

CNS-biverkningar är vanligare om Ketalar ges som enda anestetikum.

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

Biverkningsfrekvens				
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion*	
Metabolism och nutrition			Anorexia	
Psykiska störningar		Hallucinationer, onormala drömmar, mardrömmar, förvirring, agitation, onormalt beteende	Ångest, oro	Delirium*, flashback*, dysfori*, sömnlöshet, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet		Nystagmus, tonisk kloniska rörelser		
Ögon		Diplopi		
Hjärtat		Bradykardi, arytm		
Blodkär		Hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andningsdepression, laryngospasm	Obstruktiv lungsjukdom*, apné*	
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar, Hypersalivation*		

Lever och gallvägar			Läkemedelsinducerad leverskada*, **
Hud och subkutan vävnad			
	Erytem, morbilliforma utslag	Exantem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
		Ökad muskeltonus	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
		Smärta vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället	
Undersökningar			
	Förhöjt blodtryck, förhöjd hjärtrytm, ökad andningsfrekvens	Förhöjt intraokulärt tryck	Onormala leverfunktionstester*

* Biverkningsfrekvens beräknad utifrån säkerhetsdata insamlad efter lansering

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

Uppvaknandet ur anestesin åtföljs ofta av livliga drömmar, med eller utan psykomotorisk aktivitet, som kan manifesteras av mardrömmar eller hallucinationer, förvirring, emergence dilirium (ofta med dissociativ eller svävande förnimmelse) och irrationellt beteende.

Incidensen av dessa reaktioner minskas genom att Ketalar kombineras med benzodiazepinderivat.

Övergående respiratorisk depression på grund av CNS-påverkan kan ses vid intravenös induktion och är beroende av dosstorlek och injektionshastighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Kliniska tecken på överdosering är kramper, hjärtarytmier och andningsstillestånd.

Andningsstillestånd skall behandlas med assisterad eller kontrollerad ventilation tills tillfredsställande spontan andning har återkommit.

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

Ingen specifik antidot finns.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allmänanestetika

ATC-kod: N01AX03

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

En intravenös dos av 2,0 mg/kg kroppsvikt ger kirurgisk anestesi inom en minut efter injektion och den anestetiska effekten kvarstår i 5-15 minuter. Intramuskulär dosering 10,0 mg/kg kroppsvikt ger kirurgisk anestesi inom 3-5 minuter efter injektion med en duration av 12-25 minuter. För att åstadkomma förlängd anestesi eller analgesi kan Ketalar ges i infusion via dropp eller sprutpump för jämn administrering. Intravenös eller intramuskulär injektion kan upprepas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Ketamin genomgår N-demetylering i levern (via cytokrom P450-systemet) och hydroxylering av cyklohexanonringen med bildning av vattenlösliga konjugat som utsöndras i urinen.

CYP3A4-enzymet är det enzym som i huvudsak ansvarar för N-demetylering av ketamin till norketamin i humana levermikrosomer, och enzymerna CYP2B6 och CYP2C9 bidrar i mindre omfattning. Ytterligare oxidation sker också med bildning av cyklohexanonderivat. Den okonjugerade N-demetylerade metaboliten har visat sig vara mindre än en sjättedel så potent som ketamin. Det okonjugerade demetylcyklohexanonderivatet har visat sig vara mindre än en tiondel så potent som ketamin.

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

10 mg/ml: Natriumklorid, benzetoniumklorid, vatten till injektionsvätskor.

50 mg/ml: Benzetoniumklorid, vatten till injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Ketalar är kemiskt inkompatibelt med barbiturater (fällning), varför dessa ej får administreras genom samma kanyl.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning är hållbar i 5 år.

Hållbarhet efter tillsats till infusionslösning högst 12 timmar.

Efter öppnande av injektionsflaska: Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas.

Förpackningsstorlek

10 mg/ml: 1x20 ml

50 mg/ml: 1x10 ml, 10x10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ketalar är blandbart med glukos 50 mg/ml och med natriumklorid 9 mg/ml.

Oanvänd produkt ska kasseras efter dosering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Parenterala läkemedel ska kontrolleras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering när detta är möjligt.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/ml: 8710

50 mg/ml: 8711

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1973-03-02

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-02-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-30