

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Sinmelan 5 mg/ml, injektionsvätska, lösning
Sinmelan 25 mg/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sinmelan 5 mg/ml, injektionsvätska, lösning
1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 5 mg esketamin som esketaminhydroklorid.
1 ampull med 5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 mg esketamin som esketaminhydroklorid.
1 ampull med 20 ml injektionsvätska, lösning innehåller 100 mg esketamin som esketaminhydroklorid.

Sinmelan 25 mg/ml, injektionsvätska, lösning
1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 mg esketamin som esketaminhydroklorid.
1 ampull med 10 ml injektionsvätska, lösning innehåller 250 mg esketamin som esketaminhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar lösning, färglös eller svagt färgad, praktiskt taget fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sinmelan är avsett för barn och vuxna.

Sinmelan är ett anestesimedel som används

- för induktion och underhåll av generell anestesi och i kombination med annat anestesimedel,
- i kortvariga diagnostiska procedurer och små kirurgiska ingrepp som inte kräver muskelavslappning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sinmelan bör endast administreras av eller under ledning av behörig narkosläkare eller akutläkare. Utrustning för att säkerställa vitala funktioner bör finnas tillgänglig.

Premedicinering: Atropin eller glykopyrrolat bör ges före operationen för att hämma salivutsöndringen. Benzodiazepinderivat, t.ex. midazolam, kan ges som premedicering (intravenöst eller rektalt) för att förhindra initial hyperkinetisk cirkulation och sänka ångestfrekvensen vid uppvaknandet.

Dosering

Det individuella svaret på Sinmelan kan variera beroende på dosen, administreringsväg, samtidig användning av andra läkemedel och patientens ålder. Dosen ska individanpassas baserat på klinisk effekt.

Den rekommenderade dosen av Sinmelan i kombination med andra anestesimedel är i regel den som rekommenderas nedan. Användningen av andra anestesimedel kan eventuellt föranleda en minskad dos av Sinmelan.

Narkos:

Intravenös administrering

Vid induktion av anestesi ges 0,5 till 1,0 mg esketamin/kg kroppsvikt. Den intravenösa administreringen ska ske långsamt under 60 sekunder. Vid underhåll ges halva dosen vid behov normalt var 10:e till 15:e minut.

Intramuskulär administrering

Vid induktion av anestesi ges 3,3 till 6,5 mg esketamin/kg kroppsvikt. Vid underhåll ges halva dosen vid behov normalt var 10:e till 15:e minut.

Hos patienter med multipla skador (polytrauma) och patienter med dåligt allmäntillstånd krävs dosreducering.

Leverinsufficiens

När otillräcklig leverfunktion har beskrivits, ska en dosminskning övervägas hos patienter med cirros eller andra typer av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4)

Pediatrisk population

Dosering för subgrupper av pediatrika patienter i olika åldrar har inte studerats tillräckligt. Baserat på den begränsade information som är tillgänglig, förväntas doseringen till barn/ungdomar inte skilja sig väsentligt från doseringen för vuxna.

Administreringssätt

Intravenös administrering eller infusion som injektionsvätska eller infusionsvätska.

Intramuskulär administrering som injektionsvätska.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före användning finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Sinmelan är inte avsett för personer

- för vilka en höjning av blodtrycket eller det intrakraniella trycket utgör en allvarlig risk (se avsnitt 4.8),
- som har högt blodtryck och proteinuri (preeklampsi) och kramper (eklampsi) till följd av graviditet.

Sinmelan ska inte användas

- som enda anestesiläkemedel hos patienter med manifesta ischemiska hjärtsjukdomar,
- i kombination med xantinderivat, t.ex. aminofyllin, teofyllin (se avsnitt 4.5),
- i kombination med ergometrin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Sinmelan bör användas med försiktighet till patienter med

- hypovolemi, dehydrering eller hjärtsjukdom, framför allt kranskärslsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtischemi och hjärtinfarkt), pga. betydligt ökad myokardiell syreförbrukning,
- instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna,

- mild till måttlig hypertoni och takykardi,
- kronisk eller akut alkoholpåverkan,
- neurotiska drag eller en sjukdomshistoria med psykiska störningar (t.ex. schizofreni och akut psykos) (se avsnitt 4.8),
- akut intermitterent porfyri (pga. risken att aktivera en porfyrireaktion),
- hypertyreos eller patienter som får sköldkörtelhormonersättning (ökad risk för hypertoni och takykardi),
- infektion i lungorna eller i de övre luftvägarna (esketamin sensibiliserar reflexen i svalget och kan potentiellt orsaka laryngospasm),
- situationer som kräver en avslappnad livmodermuskel (t.ex. vid hotande livmoderuptur eller navelsträngsframfall),
- hjärtinsufficiens,
- ökat intrakraniellt tryck utom vid lämplig ventilation, och skador eller sjukdomar i centrala nervsystemet, eftersom en höjning av det cerebrospinala trycket har rapporterats i samband med esketamin som anestesiläkemedel,
- ökat intraokulärt tryck (t.ex. glaukom), penetrerande ögonskada och i samband med ögonundersökning eller ögonkirurgi, då det intraokulära trycket inte bör höjas,
- stroke eller traumatisk hjärnskada,
- otillräckligt behandlad eller obehandlad hypertoni (arteriell hypertoni, systoliskt/diastoliskt blodtryck över 180/100 mmHg i vila).

Vid höga doser eller snabb intravenös administrering kan andningsdepression uppkomma.

Även om reflexerna i svalg och struphuvud normalt inte påverkas kan risken för aspiration (av flytande eller fast material) inte uteslutas helt. Eftersom aspiration inte kan uteslutas och eftersom höga doser eller snabb intravenös administrering kan leda till andningsdepression, måste utrustning för intubation och ventilation av patienten finnas tillgängliga.

Ökad salivutsöndring kan förekomma vid användning av esketamin, vilket kan förebyggas genom att ge patienten profylaktisk atropin.

Induktionen av anestesi orsakar tillfällig takykardi, blodtryckshöjning och ökad hjärtminutvolym, som återgår till baslinjen inom 15 minuter efter injektionen. I kliniska studier har medianen för blodtryckets maximala ökning legat på 20–25 procent av initialvärdet. Beroende på patientens tillstånd kan blodtrycksökningen betraktas som en biverkning eller en positiv effekt av esketamin.

Om esketamin används polikliniskt bör patienten ledsagas hem och avstå från alkohol under de närmaste 24 timmarna.

Esketamin metaboliseras i levern och leverclearance krävs för att de kliniska effekterna ska avklinga. Avvikande leverfunktionsvärden i samband med användning av esketamin har rapporterats, särskilt vid långvarig användning (> 3 dagar) eller missbruk. Förlängd effektduration kan förekomma hos patienter med cirros eller andra typer av leverfunktionsnedsättning. Dosminskning ska övervägas hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Vid otillräcklig ventilation ökar det intrakraniella trycket, det intraokulära trycket och muskeltonus regelmässigt. I sällsynta fall kan huden bli röd. Några få fall av överkänslighetsreaktioner (anafylaxi) har rapporterats. Patienter i chocktillstånd kan ha ett extra lågt blodtryck.

Vid diagnostiska och terapeutiska ingrepp i de övre luftvägarna kan hyperreflexi och laryngospasm förekomma, i synnerhet hos barn. Administrering av muskelavslappnande medel och kontrollerad ventilation kan vara nödvändigt vid ingrepp i svalg, struphuvud och luftrör.

Vid kirurgiska ingrepp där visceral smärta kan uppstå bör esketamin kombineras med muskelavslappnande medel, tilläggsanalgesi, kontrollerad ventilation och administrering av lustgas/syrgas.

Användning av esketamin kan förlänga effekten av icke-depolariserande (till exempel pankuron) och depolariserande (till exempel suxameton) muskelavslappnande medel.

Kontinuerlig övervakning av hjärtfunktion under operation krävs för patienter med hypertoni eller hjärtdekompensation.

Risken för psykiska reaktioner vid uppvaknandet kan minskas kraftigt genom extra administrering av bensodiazepiner (se avsnitten 4.8 och 4.2).

Om esketamin används till patienter i chock måste principerna för chockbehandling (volymersättning, syreförsörjning) beaktas. Särskild försiktighet krävs vid allvarliga chocktillstånd då det är svårt eller omöjligt att mäta blodtrycket.

Eftersom behovet av ytterligare anestesiläkemedel eller muskelavslappnande medel inte alltid kan förutsägas, är det rekommenderat att patienten fastar 4–6 timmar före operation för att förhindra aspiration. Eftersom reflexerna i svalget i regel fortfarande är aktiva bör mekanisk stimulering av svalget undvikas, såvida inte muskelavslappnande medel används på korrekt sätt.

Missbruk och beroende

Missbruk av racemiskt ketamin har rapporterats. Enligt rapporterna orsakar racemiskt ketamin en rad symtom, bland annat (men inte begränsat till) flashbacks, hallucinationer, dysfori, oro, sömnlöshet och desorientering. Fall av cystit, inklusive hemorragisk cystit, och fall av levertoxicitet har också rapporterats. Liknande effekter till följd av klinisk esketaminanvändning kan därför inte uteslutas. Beroende och tolerans kan utvecklas, framför allt hos personer med pågående eller tidigare missbruk eller drogberoende.

Därför bör användningen övervakas noga och esketamin bör ordinerats och administreras med särskild försiktighet.

Långtidsanvändning

Fall av cystit, inklusive hemorragisk cystit, har rapporterats vid långtidsanvändning (en månad till flera år) av racemiskt ketamin. Liknande effekter kan också förekomma efter missbruk av esketamin. Levertoxicitet har också rapporterats hos patienter vid långvarig användning (> 3 dagar).

Detta läkemedel innehåller natrium

Sinmelan 5 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 3,2 mg (0,14 mmol) natrium per ml och Sinmelan 25 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 1,2 mg (0,05 mmol) natrium per ml. Detta ska tas i beaktande för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Esketamin kan öka effekten av samtidigt administrerade opioider, vilket förstärker CNS- och/eller andningsdepression.

Samtidig administrering som är kontraindicerad

Xantinderivat

Det finns kliniska och experimentella belägg för sänkt kramptröskel i kombination med teofyllin och därför bör esketamin inte kombineras med teofyllin. Oförutsägbara anfall i sträckmusklerna har rapporterats vid samtidig administrering av dessa medel.

Samtidig administrering där försiktighet ska iakttas

Uterotonika

Esketamin bör inte användas tillsammans med ergometrin.

Neuromuskulära blockerare

Esketamin kan öka och förlänga effekten av neuromuskulära blockerare (t.ex. suxameton och atrakurium) vilket orsakar förlängd muskelavslappning och/eller andningsdepression.

Hypnotika, bensodiazepiner, neuroleptika

Premedicinering med diazepam ökar halveringstiden för esketamin med förstärkt effekt som följd. Kombinationen kan kräva en dosjustering.

Vasopressin

Förhöjt blodtryck har observerats vid samtidig administrering av esketamin och vasopressin.

Halogenerade kolväten

Den anestetiska effekten av halogenerade kolväten (t.ex. isofluran) kan förstärkas i kombination med esketamin. Doseringen av dessa halogenerade kolväten kan behöva minskas. Risker för arytmier efter administrering av adrenalin kan öka vid samtidig administrering av esketamin och halogenerade kolväten.

Barbiturater, narkotika, inhalede anestesimedel, alkohol, muskelavslappande medel

Barbiturater, narkotika och inhalede anestesimedel som ges samtidigt med esketamin kan förlänga uppvakningstiden. Samtidig användning av esketamin (särskilt i höga doser eller snabb administrering) och halogenerade anestesimedel kan öka risken för bradykardi, hypotoni eller minskad hjärtminutvolym.

Samtidig administrering av esketamin och andra sedativa läkemedel (t.ex. etanol, fenotiaziner, sederande H₁-blockerare eller muskelavslappande medel) kan förstärka CNS-depression och/eller öka risken för andningsdepression. Lägre doser av esketamin kan krävas vid samtidig administrering av andra anxiolytika, sedativa läkemedel och hypnotika.

Sympatomimetika, tyroidhormoner, vasopressin

Patienter som tar sympatomimetika (direkt eller indirekt verkande), sköldkörtelhormoner eller vasopressin har en ökad risk att utveckla hypertoni och takykardi vid samtidig administrering av esketamin.

Blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av blodtryckssänkande läkemedel och esketamin ökar risken för hypotoni.

Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar vanligtvis hepatisk clearance, vilket leder till ökade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratläkemedel, t.ex. esketamin. Minskad dosering av esketamin kan krävas vid samtidig administrering av esketamin och CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, flukonazol, klaritromycin, erythromycin, verapamil, diltiazem).

Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar vanligtvis hepatisk clearance, vilket leder till sänkta plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratläkemedel, t.ex. esketamin. En ökad dosering av esketamin kan krävas vid samtidig administrering av esketamin och läkemedel som inducerar CYP3A4-enzym (t.ex. fenytoin, karbamazepin, äkta johannesört).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data om användningen av esketamin hos gravida kvinnor. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Användning av esketamin ska begränsas under graviditet och inte administreras förrän man har bedömt att den potentiella nyttan för modern är större än den möjliga risken för barnet.

Esketamin passerar över placentabarriären och kan leda till andningsdepression hos det nyfödda barnet om det ges under förlossning.

Amning

Esketamin utsöndras i bröstmjolk men påverkan på barnet är osannolik är vid terapeutiska doser.

Fertilitet

Det finns inga data om esketamins effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandling med esketamin kan sänka reaktionsförmågan. Detta bör tas i beaktande i situationer då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

Patienten bör inte köra bil eller använda maskiner inom minst 24 timmar efter administrering av anestesiläkemedel med esketamin.

4.8 Biverkningar

Biverkningar beror normalt på dosen och injektionshastigheten och är oftast reversibla. Biverkningar som påverkar centrala och perifera nervsystemet förekommer oftare om Sinmelan ges som enda anestesiläkemedel.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med esketamin.

Frekvensbeskrivning: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-systemets organklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Anafylaxi	
Psykiska störningar	Onormala drömmar, mardrömmar, yrsel, rastlöshet			Hallucinationer, dysfori, oro, desorientering
Nervsystemet	Nystagmus, toniska och kloniska rörelser			
Ögon	Dimsyn	Diplopi, förhöjt intraokulärt tryck		
Hjärtat	Förhöjt blodtryck, ökad puls, tillfällig takykardi		Bradykardi, arytmier	
Blodkär			Hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ökat vaskulärt motstånd i lungkretsloppet och ökad slemutsöndring Ökad syreförbrukning, laryngospasm och tillfällig andningsdepression (Risken för			

MedDRA-systemets organklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	andningsdepression beror normalt på dosen och injektionshastigheten)			
Magtarmkanalen	Illamående och kräkningar, ökad salivutsöndring			
Lever- och gallvägar				Avvikande leverfunktionsvärden Läkemedelsinducerad leverskada*
Hud och subkutan vävnad		Erytem, morbilliforma hudutslag och exantem		
Allmänna symtom eller symtom vid administrerings- stället		Smärta och rodnad vid injektionsstället		

* Långvarig användning (> 3 dagar) eller missbruk.

När esketamin används som enda anestesiläkemedel kan dosberoende reaktioner uppstå under uppvakningsskedet hos upp till 30 % av patienterna. I samband med uppvaknandet från anestesi förekommer ofta drömmar som känns verkliga, med eller utan psykomotorisk aktivitet. De kan yttra sig som mardrömmar eller hallucinationer, förvirring, uppvakningsdelirium (ofta med dissociation eller en känsla av att flyta) och irrationellt beteende. Frekvensen av sådana händelser kan minskas med en kombination av Sinmelan och ett benzodiazepinderivat. Övergående andningsdepression pga. störningar som påverkar centrala och perifera nervsystemet kan förekomma och beror på dosen och injektionshastigheten.

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 symtom på överdosering är kramper, hjärtstillestånd och andningsdepression.

Andningsdepression behandlas genom assisterad eller kontrollerad ventilation till dess att adekvat spontan andning återställts.

Kramper behandlas genom intravenös administrering av diazepam. Om behandling med diazepam inte ger ett tillräckligt svar rekommenderas administrering av fenytoin eller tiopental.

Det finns för närvarande inga kända antidoter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: allmänna anestesiläkemedel, ATC-kod: N01AX14

Esketamin är ett snabbverkande anestesimedel och analgetikum. Det ger dissociativ anestesi. Den analgetiska effekten uppträder vid lägre doser än vad som krävs för dissociativ anestesi och varar längre. Dessa farmakologiska effekter kommer främst av att esketamin blockerar NMDA-receptorerna (N-metyl-D-aspartat).

Ketamin-racematet består av enantiomererna esketamin (S-ketamin) och (R)-ketamin. Den analgetiska/anestetiska potensen mellan R- och S-isomeren är 1: 4. S-ketaminets effekter jämfört med racemiskt ketamin är 1,5:1.

Vid användning av esketamin som anestesiläkemedel kan man med EEG observera tecken på att den bioelektriska aktiviteten i hjärnan hämmas, framför allt i frontala områden, samt att de subkortikala strukturerna aktiveras. Skyddsreflexerna försämras normalt inte eftersom muskeltonus bibehålls eller ökas. Kramptröskeln sänks. Vid spontan andning sker en höjning av det intrakraniella trycket, vilken kan undvikas med hjälp av mekanisk ventilation.

Till följd av en sympatomimetisk effekt ger esketamin förhöjt blodtryck och ökad puls, vilket leder till att hjärtats syreförbrukning och blodflödet i kranskärlet ökar. Det vaskulära motståndet förändras knappt på grund av motsatta (reflex-) mekanismer.

Efter administrering av esketamin kan måttlig hyperventilation observeras utan betydande effekt på blodgaserna. Esketamin verkar avslappnande på musklerna runt luftrören.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Esketamin tas upp snabbt efter intramuskulär administrering och är biotillgängligt till cirka 93 %. Ketamin kan detekteras i plasma efter 4 min och de högsta plasmakoncentrationerna uppnås inom 5–30 min efter administreringen med t_{max} på 22 min. C_{max} 243 ng/ml efter en dos på 0,5 mg/kg.

Efter intravenös infusion på 40 mg/tim/70 kg, är T_{max} 110 min, C_{Max} 305 ng/ml med AUC på 142 ng*tim/ml.

Distribution

Bindningen till plasmaproteiner är cirka 10–30 %. Esketamin har en bifasisk plasmaprofil med en distributionsfas som varar i cirka 45 minuter och en distributionshalveringstid på 10–15 minuter, vilket kliniskt motsvarar läkemedlets anestetiska effekt. Hos en standardiserad individ på 70 kg observeras en central distributionsvolym på 38,7 l/70 kg och en perifer distributionsvolym på 102 l/70 kg.

Metabolism

Esketamin metaboliseras främst i levern. Esketamin genomgår N-demetylering och hydroxylering i cyklohexanringen. CYP2B6 är det enzym som i huvudsak ansvarar för N-demetylering av esketamin till norketamin. Norketamin demetyleras vidare till dehydronorketamin via CYP2B6. Norketamin har påvisats vara en tredjedel så potent som esketamin.

CYP3A5 och CYP2A6 är inblandade i hydroxyleringen av esketamin. De N-demetylerade och hydroxylerade metaboliterna konjugeras vidare via UGT och utsöndras i urinen.

Eliminering

Elimineringen uppmättes efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 2,5 timmar för esketamin och cirka 4 timmar för norketamin. Clearance är 60–147 liter/tim/70 kg. Esketamin och dess metaboliter elimineras i huvudsak efter glukuronidering via njurarna i urinen.

Pediatrik population

Hos 20 barn (1–7 år) var C_{max} 1860 ± 883 ng/ml efter intravenös administrering (bolusdos 2 mg/kg under 10 sekunder). Det verkar som om fler norketaminmetaboliter påträffas hos barn.

I en andra studie (4 barn, 5–9 år) konstaterades inga signifikanta skillnader i koncentrationer mellan barn och vuxna i intervallet upp till 3 timmar efter intravenös injektion av 2 mg/kg. Koncentrationerna efter 5 timmar var dock lägre hos barn efter intravenös injektion av ketamin och skillnaden var signifikant. Uppenbara distributionsvolymen efter intravenös injektion var likartade hos barn och vuxna. Halveringstiden var dock kortare (100 respektive 153 min) och plasmaclearance större (16,8 respektive 12,6 ml/min/kg) hos barn än hos vuxna. Dessutom vid 5 minuter efter intramuskulär ketamininjektion (6 mg/kg) på 5 barn (4–9 år) jämfört med vuxna efter både intravenös och intramuskulär administrering. Dessa skillnader var signifikanta under upp till 1 timme efter intravenös och intramuskulär injektion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Publicerade djurstudier (inklusive primater) i doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesiläkemedel under perioden med snabb hjärntillväxt eller synaptogenes leder till förluster av celler i hjärnan under utveckling som kan förknippas med långvariga kognitiva svårigheter. Den kliniska signifikansen av dessa icke-kliniska resultat är inte känd.

I studier med en enda och upprepad intravenös administrering berodde toxicitetssymtom på överdriven farmakodynamisk effekt av esketamin.

In vitro- och *in vivo*-studier avseende genotoxicitet visade ingen genotoxisk potential. Inga långtidsstudier avseende karcinogenicitet genomfördes.

I studier avseende reproduktionstoxicitet påvisades en ökad postnatal dödlighet upp till dag 4 efter födseln i en peri/postnatal studie i råtta för alla dosgrupper, vilket troligen beror på att moderdjuren gav otillräcklig omvårdnad.

Andra reproduktionsparametrar påverkades inte i någon dosgrupp. Föräldrarna i F1-generationen och deras reproduktionsbeteende påverkades heller inte. Det fanns inga tecken på teratogena egenskaper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Sinmelan är kemiskt inkompatibelt med barbiturater och diazepam på grund av att fällningar bildas. De får därför inte blandas i samma spruta eller infusionsvätska.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 48 timmar vid 25° C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart, såvida inte öppnings-/spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sinmelan 5 mg/ml, injektionsvätska, lösning

- 5 ml (25 mg) i ampull (glas typ I), förpackade i en kartong med 10
- 20 ml (100 mg) i ampull (glas typ I), förpackade i en kartong med 10

Sinmelan 25 mg/ml, injektionsvätska, lösning

- 10 ml (250 mg) i ampull (glas typ I), förpackade i en kartong med 10

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Sinmelan kan spädas med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Blanda 10 ml Sinmelan 25 mg/ml med 500 ml 5 % glukos- eller 0,9 % natriumkloridlösning för att få en lösning med 0,5 mg esketamin/ml. Denna lösning kan användas under högst 24 timmar om den bereds under aseptiska förhållanden och förvaras i en temperatur under 25° C. Om den inte bereds under aseptiska förhållanden, kan den användas under högst 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2–8° C) eller under högst 12 timmar vid förvaring under 25° C.
Spädning av Sinmelan 5 mg/ml rekommenderas inte.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på onormala partiklar eller överdriven färgning före administrering. Endast en klar, färglös eller svagt färgad lösning som är praktiskt taget fri från synliga partiklar ska användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/ml: 56395
25 mg/ml: 56396

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-07-31
Förnyat godkännande: 2023-06-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-25