

UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju esketamin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego se počne s primjenom ovog lijeka jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Esgamda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego se počne s primjenom lijeka Esgamda
3. Kako se primjenjuje lijek Esgamda
4. Moguće nuspojave
5. Kako se čuva lijek Esgamda
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Esgamda i za što se koristi

Esgamda sadrži esketamin, anestetik (koji se koristi za uspavljivanje tijekom operacije) s učinkom ublažavanja boli.

Esgamda se koristi:

- za uvođenje i održavanje opće anestezije (potpuna narkoza), prema potrebi u kombinaciji s lijekovima za spavanje (hipnotici)
- kao dodatak lokalnoj ili regionalnoj anesteziji (lokalno umrtvljivanje)
- za anesteziju i za ublažavanje boli (analgezija) u hitnoj pomoći
- za intubaciju u slučaju akutne astme (*status asthmaticus*) u kombinaciji s lijekom za opuštanje mišića kada druge specifične mjere nisu bile uspješne
- za uklanjanje bolova tijekom umjetnog disanja (intubacija).

Napomena

U dječjoj kirurgiji i hitnoj medicinskoj pomoći esketamin se obično primjenjuje samostalno, a u ostalim indikacijama preporučuje se kombinacija s lijekovima za spavanje).

2. Što morate znati prije nego se počne s primjenom lijeka Esgamda

Nemojte primjenjivati lijek Esgamda

- ako ste alergični na esketaminklorid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- u bolesnika kojima povišeni krvni tlak ili povišeni tlak u mozgu predstavlja ozbiljan rizik
- u slučaju loše kontroliranog ili neliječenog visokog krvnog tlaka (arterijska hipertenzija: sistolički/dijastolički krvni tlak iznad 180/100 mmHg u mirovanju)
- u slučaju visokog krvnog tlaka uzrokovanog trudnoćom s izlučivanjem bjelančevina kroz mokraću (preeklampsija) i grčevima (eklampsija)
- u slučaju neliječene ili nedovoljno liječene pretjerane aktivnosti štitnjače (hipertireoza)
- u situacijama koje zahtijevaju opušteni miometriji maternice (uterus), npr. opasnost od puknuća maternice (ruptura uterusa), prolaps pupkovine
- kao jedini anestetik ako imate bolest srca sa smanjenom opskrbom krvlju

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije primjene lijeka Esgamda.

Esketamin treba koristiti s posebnim oprezom:

- ako su se u prethodnih 6 mjeseci javili bolovi u prsima zbog nedovoljnog protoka krvi u koronarnim žilama (nestabilna angina pektoris) ili infarkt srčanog mišića (infarkt miokarda)
- u slučaju nesposobnosti srca da količinu krvi koja je potrebna tijelu pumpa u pretkljetke srca bez porasta krvnog tlaka uzrokovano bolešću (srčana insuficijencija)
- ako imate povišeni tlak u mozgu, osim uz odgovarajuće umjetno disanje i/ili ozljedu ili bolesti središnjeg živčanog sustava
- ako ste imali ili trenutno imate ozbiljnih psihičkih problema
- ako imate povišeni intraokularni tlak (glaukom) ili perforirajuće ozljede očiju, te pri pregledima ili operacijama oka, tijekom kojih ne smije porasti očni tlak
- u slučaju zahvata u području gornjih dišnih putova
- u bolesnika pod kroničnim ili akutnim utjecajem alkohola

Esketamin se metabolizira u jetri. Prolongirano trajanje djelovanja može se pojaviti u bolesnika s cirozom ili drugim vrstama oštećenja jetre. Za te bolesnike treba razmotriti smanjenje doze.

Tijekom primjene visoke doze i brzog ubrizgavanja u venu može doći do plitkog disanja ili zastoja disanja.

Aspiracija (tekućina ili kruti materijal koji ulazi u dišni put) se ne može u potpunosti isključiti. Stoga, i zbog potencijalne respiratorne depresije, na raspolaganju moraju biti oprema i prostori neophodni za intubaciju i ventilaciju pacijenta.

Kako bi se spriječilo pojačano lučenje sline dobiti ćete lijek atropin.

U slučaju ambulantnih operacija, mora se osigurati primjeren stalan nadzor bolesnika sve do otpuštanja iz ambulante.

Stalno praćenje srčane funkcije provodit će se tijekom operacije ako imate visok krvni tlak (hipertenzija) ili zatajenje srca (srčana dekompenzacija).

U kirurškim zahvatima s visceralnom boli, esketamin će biti nadopunjen mišićnim relaksansom i dodatnom analgezijom (odgovarajuće umjetno disanje i primjena dušikovog oksida/kisika).

U slučaju trovanja alkoholom potreban je oprez pri davanju ovog lijeka.

U bolesnika s poznatim teškim napadajima angine pektoris u anamnezi potreban je oprez pri davanju ovog lijeka.

Ako se esketamin koristi u bolesnika koji su podvrgnuti terapiji elektrošokovima, moraju se slijediti osnovna načela šok terapije (nadmještanje volumena, dovod kisika). Poseban oprez potreban je u teškim stanjima šoka gdje se krvni tlak teško može izmjeriti ili se ne može izmjeriti.

U dijagnostičkim ili terapijskim zahvatima gornjih dišnih putova potrebno je, posebno u **djece**, računati na pojačane reflekse (hiperrefleksija) i nekontrolirane kontrakcije mišića glasnica (laringospazam). Stoga tijekom zahvata u ždrijelu, na grkljanu i bronhijalnom stablu može biti potrebo opuštanje mišića s odgovarajućim umjetnim disanjem.

Nakon ambulantno izvršene anestezije, morate se vratiti kući u pratnji druge osobe i u sljedeća 24 sata ne smijete konzumirati alkohol.

Dugotrajna primjena

U bolesnika koji su koristili esketamin kao dugotrajnu terapiju (1 mjesec do nekoliko godina), posebice kada su ga zlouporabljivali, zabilježeni su slučajevi cistitisa, uključujući hemoragijski cistitis, akutno oštećenje bubrega, širenje bubrežne nakapnice i bubrežnih čašica (hidronefroza) i bolesti mokraćovoda. Slični učinci mogu se javiti i kod zlouporabe esketamina. Također je zabilježen štetni utjecaj na vašu jetru u bolesnika koji su dulje primjenjivali lijek (više od 3 dana).

Zlouporaba lijekova i ovisnost

Postoje izvješća o zlouporabi lijekova s ketaminom koja upućuju na to da ketamin uzrokuje niz poteškoća, uključujući ponovno proživljavanje prijašnjih emocionalnih stanja, halucinacije, loše raspoloženje, strah, nesanicu ili dezorijentiranost. Mogu se javiti i druge poteškoće opisane u poglavlju „Dugoročna primjena”. Slični učinci mogu se javiti i pri zloupotrebi lijekova s esketaminom. Ako zlouporabljavate ili ste zlouporabljivali lijekove ili ste ovisni o njima ili ste to bili, možete razviti ovisnost ili toleranciju na esketamin.

Drugi lijekovi i Esgamda

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Istovremena primjena kontraindicirana je u sljedećim slučajevima:

U kombinaciji s derivatima ksantina (npr. aminofilin, teofilin) može doći do snižavanja praga napadaja. Istodobnu primjenu treba izbjegavati.

Esketamin se ne smije koristiti u kombinaciji s ergometrinom (uzima se za sprečavanje proizvodnje mlijeka i u primaljstvu za zaustavljanje krvarenja nakon uklanjanja posteljice).

Tijekom istovremene primjene potreban je poseban oprez u sljedećim slučajevima:

uzimanje hormona štitnjače s izravnim ili neizravnim simpatomimeticima i vazopresina može u kombinaciji s esketaminom dovesti do povišenog krvnog tlaka (arterijska hipertenzija) i ubrzanog rada srca (tahikardija). To treba uzeti u obzir prilikom istodobne primjene s esketaminom.

Kombinacija esketamina sa lijekovima za spavanje, npr. s benzodiazepinima ili neurolepticima, nuspojave se smanjuju, ali se učinci esketamina produžuju.

Barbiturati i opijati mogu u kombinaciji s esketaminom produljiti fazu buđenja.

Esketamin pojačava anestetički učinak halogeniranih ugljikovodika (npr. halotan, izofluran, desfluran, sevofluran), što znači da će možda biti dovoljne niže doze halogeniranih ugljikovodika.

Pri istovremenog primjeni esketamina i halotana može postojati povećani rizik od poremećaja srčanog ritma uz dodatno davanje epinefrina.

Djelovanje određenih lijekova koji opuštaju mišiće (depolarizirajući ili nedepolarizirajući miorelaksansi, npr. suksametonij, pankuronij) može se produljiti.

Poznato je da diazepam produljuje poluvijek racemičnog ketamina i njegovo farmakodinamičko djelovanje. Stoga će možda biti potrebno prilagoditi dozu esketamina.

Rizik od srčanih aritmija s epinefrinom (adrenalinom) može se povećati istodobnom primjenom esketamina i halogeniranih ugljikovodika.

Pri istovremenoj primjeni esketamina i vazopresina primijećen je povišeni krvni tlak.

Općenito, inhibitori određenog enzima za metabolizam lijekova (inhibitori CYP3A4) mogu uzrokovati povećanu koncentraciju ovih lijekova u plazmi, poput esketamina.

Kod istodobne primjene esketamina s lijekovima koji inhibiraju enzim CYP3A4 može biti potrebna niža doza esketamina kako bi se postigao željeni klinički učinak.

Općenito, induktori određenog enzima u jetri koji metabolizira lijekove (induktori CYP3A4) mogu dovesti do smanjene razine lijekova poput esketamina u krvi. U slučaju istovremene primjene esketamina i lijekova koji induciraju enzim CYP3A4 može biti potrebna viša doza esketamina kako bi se postigao željeni klinički učinak.

Inkompatibilnosti

Esgamda se ne smije miješati s barbituratima, diazepamom, 4-hidroksibutiričnom kiselinom (natrijeva sol), teofilinom, furosemid natrijem ili natrijevim hidrogenkarbonatom jer su kemijski nekompatibilni i može doći do taloženja.

Esgamda s hranom, pićem i alkoholom

Esketamin se primjenjuje kao anestetik ako bolesnik prethodna 4 sata do 6 sati nije uzimao hranu i piće osim vode.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primjene ovoga lijeka.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni esketamina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksične učinke tijekom embrionalnog razvoja, što može dovesti do trajnih deficita u mentalnom razvoju. Mogući rizik za ljude nije poznat.

Ovaj lijek se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim kad liječnik pomno razmotri koristi za majku i zaključi da su veće od moguće štete za dijete.

Ako se esketamin koristi tijekom poroda, prolazi kroz posteljicu i može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčadi.

Dojenje

Esketamin može prijeći u majčino mlijeko, no nije vjerojatno da će djelovati na dijete kada se koristi u preporučenim terapijskim dozama.

Upravljanje vozilima i strojevima

Esgamda može smanjiti sposobnost reagiranja. To treba uzeti u obzir u situacijama koje zahtijevaju posebnu pozornost, poput sudjelovanja u prometu.

U prva 24 sata nakon anestezije, ne smijete voziti, rukovati strojevima ili raditi bez sigurnog uporišta. Idite kući samo u pratnji druge osobe.

Esgamda sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po mililitru, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Esgamda

Za uvođenje opće anestezije daje se 0,5 do 1 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase intravenski (i.v.) tj. 2 do 4 mg po kilogramu tjelesne mase intramuskularno (i.m.). Za održavanje anestezije po potrebi se ubrizgava pola početne doze, obično svakih 10 do 15 minuta.

Osim u obliku injekcije, djelatna tvar može se dati i kao trajna infuzija u dozi od 0,5 do 3 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase unutar sata. U slučaju višestrukih ozljeda (politrauma) i bolesnika lošeg općeg zdravstvenog stanja potrebno je smanjiti dozu.

Za nadopunu (suplementaciju) regionalne anestezije po potrebi se u satu daje 0,125 do 0,25 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase u obliku intravenske infuzije.

Za analgeziju uz umjetno disanje (intubirani bolesnici na intenzivnoj skrbi) općenito se daje 0,25 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase u obliku bolusa s naknadnom trajnom infuzijom od 0,2 do 0,5

(do 1,5) mg esketamina po kilogramu tjelesne mase unutar sata uz istovremeno davanje benzodiazepina.

Za analgeziju u hitnoj medicini daje se 0,25 do 0,5 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase intramuskularno tj. 0,125 do 0,25 mg po kilogramu tjelesne mase polako intravenski.

Za intubaciju u slučaju teške akutne astme (*status asthmaticus*) treba ubrizgati 0,5 do 1 mg, po potrebi 2,5 mg esketamina po kilogramu tjelesne mase intravenski.

Kad se esketamin primjenjuje kao trajna infuzija za analgeziju pri umjetnom disanju, trajanje primjene ne smije prekoračiti 4 do 6 tjedana.

Način primjene

Esgamda se ubrizgava polako u venu ili u mišić (intravenski ili intramuskularno). Esgamda se može po potrebi naknadno ubrizgati ili dati u obliku infuzije.

Za infuziju se koristi nerazrijeđena otopina za injekcije ili se može prethodno razrijediti. Kao osnovna otopina za infuziju prikladna je izotonična otopina natrijevog klorida ili 5 %-tna infuzijska otopina glukoze. Za analgosedaciju se daje npr. 20 ml lijeka Esgamda 25 mg/ml (500 mg esketamina) razrijeđeno fiziološkom otopinom natrijevog klorida od 30 ml ili 5 %-tnom infuzijskom otopinom glukoze od 30 ml kako bi infuzijska pumpa (perfuzor) bila potpuno napunjena.

U infuzijsku pumpu se alternativno može staviti 50 ml nerazrijeđene Esgamda 25 mg/ml otopine za injekcije (1250 mg esketamina). Količinom esketamina koju treba primijeniti upravlja se pomoću infuzijske pumpe.

Lijek Esgamda 5 mg/ml (5 ml) kao narkotik smije upotrebljavati samo liječnik s iskustvom o anesteziji ili hitnoj medicini.

Nema dokaza o reakcijama na prestanak uzimanja lijeka nakon liječenja trajnom infuzijom.

Ako je primijenjeno više lijeka Esgamda nego što je trebalo

Ako je primijenjeno više od 25-struke uobičajene doze za anesteziju, treba računati na simptome koji upućuju na ugrožavanje vitalnih funkcija.

Mogu se očekivati sljedeći klinički simptomi predoziranja: grčevi, poremećaji srčanog ritma i zastoj disanja.

Zastoj disanja treba ukloniti potpomognutim ili kontroliranim umjetnim disanjem do povrata dovoljnog spontanog disanja.

Grčeve treba liječiti intravenskim davanjem diazepamom. Ako liječenje diazepamom ne dovede do uspješne terapije, preporučuje se davanje fenitoina ili fenobarbitala.

Zasad nije poznat specifičan antidot.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su obično ovisne o dozi i brzini te su spontano reverzibilne.

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava češće su kada se esketamin daje kao jedini anestetik.

Esketamin dovodi do povišenog krvnog tlaka i ubranog otkucaja srca u većini slučajeva zbog svojih središnjih simpatomimetičkih učinaka.

Podaci o učestalosti nuspojava definirani su kako slijedi:

Vrlo često: mogu se javiti u $\geq 1/10$ osoba

Često: mogu se javiti u $<1/10$ osoba

Manje često: mogu se javiti u $<1/100$ osoba

Rijetko: mogu se javiti u $<1/1\ 000$ osoba

Vrlo rijetko: mogu se javiti u $<1/10\ 000$ osoba

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	rijetko	reakcije preosjetljivosti uvjetovane imunskim sustavom (anafilaktičke reakcije)
	vrlo rijetko	reakcije preosjetljivosti (anafilaktoidne reakcije); u bolesnika u stanju šoka, može se pojaviti sniženje krvnog tlaka
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	vrlo često	reakcije kod buđenja ¹ , npr. intenzivni snovi, uključujući noćne more, vrtoglavica i motorički nemir ²
	nepoznato	halucinacije, disforija, strah, dezorijentacija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	manje često	toničko-kloničke kontrakcije koje mogu nalikovati grčevima (zbog povećanog mišićnog tonusa); trzanje očiju (nistagmus)
<i>Poremećaji oka</i>	često	zamućen vid
	manje često	dvostruka slika, porast unutarnjeg očnog tlaka (intraokularni tlak)
<i>Srčani poremećaji</i>	vrlo često	porast krvnog tlaka i srčanog ritma (čest je porast od 20 % iznad početne vrijednosti)
	često	povremeno snažno ubrzani otkucaji srca (privremena tahikardija)
	rijetko	poremećaji srčanog ritma (aritmija), usporeni srčani ritam (bradikardija)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	rijetko	nizak krvni tlak (hipotenzija, posebno povezana sa cirkulacijskim šokom)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>	često	naročito u bolesnika s ograničenom koronarnom rezervom dolazi do povećanja krvožilnog otpora u krvotoku pluća, pojačanog lučenja sluzi (sekrecija mukusa), povećane potrošnje kisika, grčenja glotisa (laringospazam) i privremene respiratorne depresije (rizik respiratorne depresije obično ovisi o dozi i brzini injekcije)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	često	mučnina, povraćanje, povećana količina sline
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	nepoznato	abnormalni rezultati testa rada jetre, oštećenje jetre izazvano lijekovima*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	manje često	morbiliformno crvenilo kože (nalik ospicama), osip kože (egzantem)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	manje često	bol na mjestu injekcije, upalno crvenilo kože (eritem) na mjestu injekcije
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	često	u slučaju dijagnostičkog i terapijskog zahvata na području gornjih dišnih putova (osobito u djece) može doći do pojačanih refleksa (hiperrefleksija) i grčeva glotisa (laringospazam) (stoga, tijekom zahvata na ždrijelu, grkljanu ili bronhijalnom stablu, može biti potrebno opuštanje mišića

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
		odgovarajućim umjetnim disanjem; u slučaju neodgovarajućeg umjetnog disanja često dolazi do porasta tlaka u mozgu i unutarnjeg očnog tlaka (intraokularni tlak) te povećanja tonusa mišića)
¹ Ako se esketamin daje kao jedini anestetik, do 30% bolesnika može razviti reakciju ovisnu o dozi. ² Incidencija tih događaja može se znatno smanjiti davanjem benzodiazepina. * Nakon duže upotrebe (više od 3 dana) ili zlouporabe lijekova		

Protumjere u slučaju nuspojava

Ako se daju visoke doze i brza intravenska injekcija, treba računati na zastoj disanja, koji treba ukloniti potpomognutim umjetnim disanjem sve dok se ne vrati dovoljno spontano disanje.

Davanje hipnotika, konkretno benzodiazepina ili neuroleptika, ublažava nuspojave ovog lijeka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ESGAMDA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne zamrzavati.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina bez taloga.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe dokazana je tijekom 48 sati na 25° C.

S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme čuvanja i uvjete čuvanja prije primjene odgovoran je korisnik i obično ne može biti dulje od 12 sati na temperaturi od 2 do 8° C, osim ako se razrjeđivanje odvija u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ESGAMDA sadrži

- Djelatna tvar je esketamin.

ESGAMDA 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 5 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

1 ampula od 2 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 10 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

1 ampula od 5 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 25 mg esketamina u obliku esketaminklorida.
1 ampula od 10 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

ESGAMDA 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 25 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

1 ampula od 2 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg esketamina u obliku esketaminklorida.
1 ampula od 5 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 125 mg esketamina u obliku esketaminklorida.
1 ampula od 10 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 250 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

Drugi sastojci su: natrijev klorid; razrijeđena kloridna kiselina (za podešavanje pH); natrijev hidroksid (za podešavanje pH); voda za injekcije

Kako ESGAMDA izgleda i sadržaj pakiranja

ESGAMDA je bistra, bezbojna otopina za injekciju/infuziju.

Kutija s 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, ili 100 ampula koje sadrže po 2 ml, 5 ml ili 10 ml otopine za injekciju/infuziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
Zagreb, Hrvatska

Proizvođač

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria

Način i mjesto izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u svibnju 2022.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Farmakološka svojstva

Farmakodinamička svojstva

Esketamin je kiralni derivat cikloheksanona s jakim analgetičkim djelovanjem. Istovremeno izaziva takozvanu disocijativnu anesteziju. Analgetičko djelovanje javlja se već pri subdisocijativnim dozama i traje dulje od anestezije.

Od kraja 1970-ih godina poznato je da su sastojci ketaminskog racemata esketamin i (R)-ketamin. Analgetički učinak esketamina većinom se svodi na blokadu receptora N-metil-D-aspartata (NMDA).

Analgetičko-anestetička potencija između R-izomera i S-izomera jednaka je otprilike 1 : 4. Potencija esketamina otprilike je dvostruko veća od racemičnog (R)(S)-ketamina u istoj dozi. Esketamin na leđnoj moždini i na perifernim živcima ima jasno lokalno anestetičko djelovanje.

U elektroencefalografiji (EEG) mogu se pod anestezijom postignutom esketaminom opaziti znakovi prigušenja bioelektrične aktivnosti kore velikog mozga, prvenstveno u prednjim područjima, i aktivacija subkortikalnih struktura. Mišićni je tonus očuvan ili pojačan kako općenito ne bi bili ugroženi zaštitni refleksi. Ne snižava se konvulzivni prag. Uz spontano disanje dolazi do povišenja tlaka u mozgu (intrakranijalni tlak), koje se ne javlja uz primjereno umjetno disanje.

Esketamin na temelju simpatikotoničnog djelovanja povećava krvni tlak i srčani ritam, uslijed čega raste i miokardijalna potrošnja kisika uz istovremeno povećanje koronarne prokrvljenosti. Na sâmo srce esketamin ima negativan inotropni i antiaritmički učinak. Periferni otpor praktički se ne mijenja pod oprečnim utjecajima.

Nakon davanja esketamina dolazi do umjerene hiperventilacije bez bitnog negativnog utjecaja na plinove u krvi. Esketamin opuštajuće utječe na mišićnu strukturu bronha.

Esketamin ne utječe na metabolizam, endokrini sustav, rad bubrega i crijeva te koagulacijski sustav.

Farmakokinetička svojstva

Unatoč farmakodinamičkim razlikama, farmakokinetička svojstva enantiomera ketamina vrlo su slična, tj. ne postoje razlike ili postoje samo neznatne razlike u farmakokinetici esketamina i racemičnog (\pm)-ketamina. Dakle, moguće je osloniti se na farmakokinetička iskustva s (\pm)-ketaminom (u daljnjem tekstu: „ketamin”). Ketamin ima linearnu farmakokinetiku.

Ketamin se nakon davanja intravenskog bolusa brzo širi po dobro prokrvljenom tkivu (npr. srce, pluća i mozak), zatim po mišićima i perifernom tkivu te naposljetku po masnom tkivu, a vršne koncentracije postižu se unutar 1 minute. Pritom se u moždanom tkivu nalaze otprilike 6,5 puta veće koncentracije nego u plazmi. Ketamin prolazi kroz placentarnu barijeru. Brzo se resorbira nakon intramuskularnog davanja u *m. deltoideus* (poluvijek resorpcije: 2 do 17 minuta). Nakon davanja intravenskog bolusa od 2,5 mg po kilogramu tjelesne težine, faza raspodjele ketamina traje otprilike 45 minuta pri poluvijeku od 10 do 15 minuta, koji je povezan s anestetičkim učinkom (otprilike 20 minuta). Nakon davanja intravenskog bolusa od 1 mg/kg esketamina, koncentracije u plazmi iznose otprilike 2,6 $\mu\text{g/ml}$ nakon 1 minute i 0,9 $\mu\text{g/ml}$ nakon 5 minuta. Nakon davanja intramuskularne doze od 0,5 mg/kg esketamina, vršna koncentracija esketamina u plazmi iznosi otprilike 0,14 $\mu\text{g/ml}$ nakon 25 minuta.

Ketamin je 93 % bioraspoloživ nakon intramuskularne primjene. Otprilike 47 % veže se na bjelančevine plazme.

Metabolizam se održava brzo i većinom kvantitativno. Metabolički klirens stoga je visok: od 1200 do 1500 ml/min. Pritom nastaju, među ostalim kao posljedica N-demetilacije, (\pm)-norketamin (putem sustava citokrom P-450) i derivat (\pm)-cikloheksenona nastao dehidratizacijom, koji imaju otprilike 1/3 do 1/10 tj. 1/10 do 1/100 anestetičkog djelovanja ketamina. U mikrosomima ljudske jetre, enzim CYP3A4 glavni je odgovorni enzim za N-demetilaciju ketamina u norketamin uz male doprinose enzima CYP2B6 i CYP2C9.

Terminalni poluvijek eliminacije ketamina iznosi između 79 minuta (nakon stalne infuzije) i 186 minuta (nakon intravenskog davanja niske doze). Za (\pm)-norketamin izmjereno je 240 minuta.

Ketamin i njegovi metaboliti većinom se izlučuju kroz bubrege. Nakon davanja 3H-ketamina za 120 sati u mokraći se nalazilo 91 do 97 % radioaktivnosti, a u stolici samo 3 %. U mokraći za 72 sata izlučuje se samo 2,3 % tj. 1,6 % doze u obliku slobodnog ketamina tj. u obliku slobodnog (\pm)-norketamina i 16 % doze u obliku dehidronorketamina.

U kliničko-terapijskom ispitivanju (7 do 8 ispitanika po skupini) praćen je tijekom koncentracije u plazmi za nepromijenjenu tvar i za metabolite I (norketamin) i II (derivat cikloheksenona) nakon intravenskog davanja 2 mg/kg ketaminskog racemata, 1 mg/kg esketamina tj. 3 mg/kg (R)-ketamina. U većini

slučajeva, vršne krivulje koncentracije u plazmi za nepromijenjene metabolite te metabolite I i II većinom su bile paralelne, tj. bez prepoznatljivih farmakokinetičkih razlika. Profili izlučivanja u svim trima skupinama također su bili usporedivi.

U dvama novijim ispitivanjima potvrđena je sličnost farmakokinetičkog profila esketamina s ketaminskim racematom i (R)-ketaminom.

Esketamin je pokazivao samo sklonost bržoj eliminaciji s većim ukupnim klirensom nego (R)-ketamin i ketaminski racemat, što obećava bolju sposobnost kontroliranja u kliničkoj primjeni.

Neklinički podaci o sigurnosti primjene

a) Akutna i kronična toksičnost

U ispitivanjima s jednokratnom ili višestrukom intravenskom dozom, simptomi toksičnosti bili su uvjetovani prekomjernim farmakodinamičkim učincima esketamina.

Ispitivanja na životinjama (uključujući primata) s dozama koje dovode do blage do umjerene anestezije pokazala su da primjena anestetika tijekom faze brzog rasta mozga ili sinaptogeneze uzrokuje gubitak stanica u mozgu u razvoju koji je povezan s trajnim kognitivnim nedostacima. Klinička relevantnost ovih nekliničkih rezultata nije poznata.

b) Mutageni i tumorogeni potencijal

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genotoksičnosti nije bilo dokaza genotoksičnog potencijala. Nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenosti.

c) Reproductivna toksičnost

U kontekstu ispitivanja reproductivne toksičnosti, u perinatalnom/postnatalnom ispitivanju na štakorima utvrđena je povećana postnatalna smrtnost do 4 dana nakon okota u svim dozirnima skupinama, a uzrok je vjerojatno činjenica da su se majke nedovoljno brinule za leglo.

Ni u jednoj dozirnoj skupini nisu utvrđeni drugi reproductivni parametri. Također nije bilo utjecaja na životinje roditelje generacije F1 i njihovo reproductivno ponašanje. Nije bilo dokaza o teratogenim svojstvima.

Ostale napomene o upotrebi

Prije davanja parenteralnih lijekova uvijek treba vizualno provjeriti ima li čestica ili promjene boje, ako otopina i spremnik to dopuštaju.