

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

ESGAMDA 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju  
ESGAMDA 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Esgamda 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 5 mg esketamina što odgovara 5,77 mg 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.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 3,1 mg natrija.

### Esgamda 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 25 mg esketamina što odgovara 28.83 mg 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.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 1,2 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Bistra, bezbojna otopina.

pH 3,5 – 4,5

Osmolalnost: 275 do 320 mOsm/kg

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

- Za uvođenje i održavanje opće anestezije, u kombinaciji s hipnoticima, gdje je to prikladno.
- Kao dodatak lokalnoj ili regionalnoj anesteziji
- Za anesteziju i analgeziju u hitnoj medicinskoj pomoći.
- Kod intubacije zbog teškog napadaja astme (*status asthmaticus*) u kombinaciji s mišićnim relaksansom, ako druge određene mjere nisu bile uspješne.
- Za analgeziju kod umjetne ventilacije (intubacija).

*Napomena:*

U dječjoj kirurgiji i hitnoj medicinskoj pomoći esketamin se obično koristi kao monoterapija. U ostalim indikacijama preporučuje se kombinacija s hipnoticima.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Za indukciju opće anestezije daje se 0,5 do 1 mg esketamina/kg tjelesne mase intravenski ili 2 do 4 mg esketamina/kg tjelesne mase intramuskularno. Za održavanje anestezije po potrebi se ubrizgava pola početne doze, obično svakih 10-15 minuta.

Osim u obliku injekcije, esketamin se može primijeniti u obliku kontinuirane infuzije u dozi od 0,5-3 mg/kg tjelesne mase na sat. U slučaju višestrukih ozljeda (politrauma) i u bolesnika s lošim općim stanjem potrebno je smanjenje doze.

U svrhu dopune regionalnoj anesteziji po potrebi se daje 0,125 do 0,25 mg esketamina/kg tjelesne mase na sat, u obliku intravenske infuzije.

U svrhu analgezije kod umjetnog disanja (intubirani bolesnici na intenzivnoj skrbi) obično se daje 0,25 mg esketamina/kg tjelesne mase u obliku bolus injekcije, s naknadnom kontinuiranom infuzijom u dozi od 0,2 - 0,5 (do 1,5) mg esketamina/kg tjelesne mase na sat uz istodobnu primjenu benzodiazepina.

U svrhu analgezije u hitnoj medicinskoj pomoći daje se 0,25 - 0,5 mg esketamina/kg tjelesne mase i.m., odnosno 0,125 - 0,25 mg esketamina/kg tjelesne mase polako i.v.

Prilikom intubacije u slučaju teške akutne astme (*Status asthmaticus*) intravenski se ubrizgava 0,5 do 1 mg/kg, po potrebi 2,5 mg esketamina/kg tjelesne mase.

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 primjenjuje u obliku spore injekcije intravenski ili intramuskularno. Esgamda se može po potrebi naknadno ubrizgati ili dati u obliku infuzije.

Za infuziju se može koristiti nerazrijeđena ili prethodno razrijeđena otopina. Za razrjeđivanje otopine za infuziju prikladna je izotonična otopina natrijevog klorida ili otopina za infuziju s 5% glukoze. Za analgesodaciju se primjenjuje npr. 20 ml lijeka Esgamda 25 mg/ml (500 mg esketamina) razrijeđenog s 30 ml fiziološke otopine ili 30 ml 5% otopine glukoze za infuziju tako da se infuzijska pumpa (perfuzor) potpuno napuni.

Alternativno, infuzijska pumpa se može napuniti s 50 ml nerazrijeđene Esgamda 25 mg/ml otopine za injekcije (1 250 mg esketamina). Količinom esketamina koju treba primijeniti upravlja se pomoću infuzijske pumpe.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Lijek Esgamda kao narkotik smije primjenjivati samo liječnik s iskustvom u području anestezije ili hitne medicine.

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

Ne postoje zapažanja u vezi s reakcijama na prestanak primjene nakon kontinuirane infuzije.

## 4.3 Kontraindikacije

Esgamda se ne smije primjenjivati:

- kada postoji preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;

- kod bolesnika u kojih bi povišenje krvnog tlaka ili intrakranijalnog tlaka predstavljalo ozbiljan rizik;
- ako je hipertenzija loše regulirana ili se ne liječi (arterijska hipertenzija - sistolički/dijastolički krvni tlak iznad 180/100 mmHg u mirovanju);
- u slučajevima preeklampsije i eklampsije
- u bolesnika s neliječenom ili nedovoljno liječenom hipertireozom
- u situacijama koje zahtijevaju opuštene miometrije maternice (npr. moguća ruptura maternice, prolaps pupčane vrpce);
- kada se primjenjuje kao jedini anestetik u bolesnika s manifestnim ishemijskim srčanim bolestima.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Esketamin se treba koristiti s posebnim oprezom:

- u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris ili infarktom miokarda u posljednjih 6 mjeseci
- u bolesnika sa srčanom insuficijencijom
- u bolesnika s povišenim intrakranijalnim tlakom, osim uz primjereno umjetno disanje, te ozljedama ili bolestima središnjeg živčanog sustava, budući da je zabilježen porast cerebrospinalnog tlaka tijekom primjene ketamina
- u bolesnika s teškim mentalnim poremećajima uključujući i poremećajima u anamnezi
- u bolesnika s povišenim očnim tlakom (npr. glaukom), perforirajućim ozljedama očiju te u vezi s pregledima ili operacijama oka, gdje ne smije doći do povišenog očnog tlaka
- kod operacije gornjih dišnih putova
- u bolesnika pod kroničnim ili akutnim utjecajem alkohola.

Esketamin se metabolizira u jetri i za prestanak kliničkih učinaka potreban je klirens jetre. Prijavljeni su abnormalni testovi funkcije jetre u vezi s esketaminom, posebno u bolesnika nakon dulje uporabe (> 3 dana) ili zlouporabe. Produljeno vrijeme djelovanja može se pojaviti u bolesnika s cirozom ili drugim vrstama poremećaja jetre. U ovih bolesnika treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Visoke doze i brza i.v. injekcija može rezultirati respiratornom depresijom.

Pri ruci moraju biti uređaji za intubaciju i ventilaciju jer nije moguće u potpunosti isključiti aspiraciju i postoji mogućnost respiratorne depresije.

Atropin treba primijeniti profilaktički kako bi se spriječilo povećano lučenje slina.

Ako se esketamin koristi ambulantno, potrebno je osigurati stalni nadzor pacijenta sve do otpuštanja iz ambulante.

Stalno praćenje srčane funkcije tijekom operacije potrebno je u bolesnika s hipertenzijom ili srčanom dekompenzacijom.

U kirurškim zahvatima koji uključuju visceralne bolove, esketamin treba nadopuniti mišićnim relaksansom, dodatnom analgezijom, kontroliranom ventilacijom i primjenom dušikovog oksida/kisika.

U slučaju trovanja alkoholom, pri primjeni lijeka Esgamda potreban je poseban oprez.

Kod bolesnika s poznatim teškim napadima angine pektoris u anamnezi, potreban je poseban oprez pri primjeni lijeka Esgamda.

Ako se esketamin koristi kod pacijenta koji su podvrgnuti terapiji elektrošokovima, moraju se slijediti osnovna načela te terapije (nadomještanje volumena, dovod kisika). Poseban oprez potreban je u teškim stanjima šoka s teško mjerljivim ili nemjerljivim krvnim tlakom.

U dijagnostičkim i terapijskim zahvatima u području gornjih dišnih putova mogu se pojaviti hiperrefleksija i laringospazam, osobito u **djece**. Stoga tijekom zahvata na farinksu, larinksu ili bronhijalnom stablu može biti potrebno opuštanje mišića s odgovarajućim umjetnim disanjem.

Ako se esketamin koristi ambulantno, bolesnik treba ići kući isključivo u pratnji i sljedeća 24 sata ne smije konzumirati alkohol.

Rizik od psihičkih reakcija tijekom razdoblja oporavka može se značajno smanjiti dodatnom primjenom benzodiazepina (vidjeti dijelove 4.8).

#### Dugoročna primjena

U bolesnika koji su uzimali ketamin tijekom duljeg razdoblja zabilježeni su slučajevi cistitisa, uključujući hemoragijski cistitis, akutnog oštećenja bubrega, hidronefroze i poremećaja mokraćovoda, posebice u slučaju zloupotrebe ketamina. (Te neželjene reakcije razvile su se u bolesnika dugoročno liječenih ketaminom tijekom razdoblja od 1 mjeseca do nekoliko godina). Slični učinci mogu se javiti pri zloupotrebi lijekova s esketaminom.

*U bolesnika koji su dulje primjenjivali lijek (dulje od 3 dana) zabilježena je i pojava hepatotoksičnosti.*

#### Zluporaba lijekova i ovisnost

Postoje izvješća o zluporabi lijekova s ketaminom. Ta izvješća upućuju da ketamin uzrokuje niz simptoma, među ostalim ponovno proživljavanje prijašnjih emocionalnih stanja, halucinacije, disforiju, anksioznost, nesanicu ili dezorijentiranost. Prijavljeni su neželjeni učinci: vidjeti dio „Dugoročna primjena”. Slični učinci mogu se javiti i pri zloupotrebi lijekova s esketaminom. Ovisnost o esketaminu i tolerancija mogu se razviti, posebno u osoba kod kojih već postoje ili ih imaju u anamnezi.

Stoga esketamin treba s oprezom propisivati i primjenjivati samo pod nadzorom liječnika.

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Istodobna primjena kontraindicirana je u sljedećim slučajevima:

- u kombinaciji s derivatima ksantina (npr. aminofilin, teofilin) može doći do snižavanja praga za nastanak konvulzija. Stoga se istodobna primjena treba izbjegavati.

- Esketamin se ne smije koristiti s ergometrinom.

#### Istodobna primjena dopuštena je uz oprez u sljedećim slučajevima:

- tijekom istodobne primjene s esketaminom unos hormona štitnjače i izravnih ili neizravnih simpatomimetika te vazopresina, mogu dovesti do arterijske hipertenzije i tahikardije. To treba imati na umu u slučaju istovremenog davanja s lijekom Esgamda.
- u kombinaciji sa sredstvima za spavanje, posebno benzodiazepinima ili antipsihoticima, nuspojave se smanjuju, ali se učinci esketamina produljuju.
- barbiturati i opijati mogu produljiti vrijeme buđenja u kombinaciji s esketaminom.
- anestetičko djelovanje halogeniranih ugljikovodika (npr. halotan, izofluran, desfluran, sevofluran) pojačava se kada se daje s esketaminom, tako da smanjene doze halogeniranih ugljikovodika mogu biti dovoljne.
- pri istovremenoj primjeni esketamina i halotana može postojati povećani rizik od poremećaja srčanog ritma uz dodatno davanje epinefrina.
- učinak određenih relaksansa mišića (depolarizirajući, npr. suksametonij, ili nedepolarizirajući, npr. pankuronij) može se produljiti.
- poznato je da diazepam produljuje poluvijek racemičnog ketamina i njegov farmakodinamički učinak. Stoga će možda biti potrebna prilagodba doze esketamina.- kod istodobne primjene esketamina i vazopresina primijećen je porast krvnog tlaka.

- općenito, inhibitori CYP3A4 uzrokuju smanjenje hepatičkog klirensa. To dovodi do povećanih koncentracija supstrata CYP3A4 u plazmi, poput esketamina. Istodobna primjena esketamina s lijekovima koji inhibiraju enzim CYP3A4 može zahtijevati smanjenje doze esketamina kako bi se postigao željeni klinički učinak.
- općenito, induktori CYP3A4 povećavaju hepatički klirens. To dovodi do smanjenih koncentracija supstrata CYP3A4 u plazmi, poput esketamina. Istodobna primjena esketamina s lijekovima koji induciraju enzim CYP3A4 može zahtijevati povećanje doze esketamina kako bi se postigao željeni klinički učinak.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni esketamina u trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost u vezi s kognitivnim učincima (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Esketamin se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako se nakon pažljivog razmatranja ne ocijeni da korist za majku premašuje moguću opasnost za dijete.

Esketamin prelazi placentarnu barijeru i može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčadi ako se koristi tijekom poroda.

##### Dojenje

Esketamin prelazi u majčino mlijeko, ali čini se da je učinak na dijete malo vjerojatan kada se koriste terapijske doze.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Esketamin može umanjiti sposobnost reagiranja. To treba uzeti u obzir kad je potrebna pozornost, kao što je sudjelovanje u prometu.

Bolesnici ne smiju aktivno sudjelovati u prometu, rukovati strojevima ili raditi bez sigurnog uporišta najmanje 24 sata nakon anestezije esketaminom.

Bolesnik bi trebao otići kući samo u pratnji druge osobe.

#### 4.8 Nuspojave

Općenito, nuspojave ovise o dozi i brzini injekcije i spontano su reverzibilne.

Psihijatrijske nuspojave i nuspojave koje se odnose na središnji živčani sustav češće su kada se esketamin daje kao jedini anestetik.

Podaci o učestalosti nuspojava temelje se na sljedećim kategorijama:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ )

Vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	rijetko	anafilaktičke reakcije
	vrlo rijetko	reakcije preosjetljivosti (anafilaktoidne reakcije), u bolesnika u šoku, može se pojaviti sniženje krvnog tlaka
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	vrlo često	reakcije buđenja <sup>1</sup> , npr. živopisni snovi uključujući noćne more, vrtoglavica i motorički nemir <sup>2</sup>

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	nepoznato	halucinacije, disforija, anksioznost, poremećaj orijentacije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	manje često	toničko-kloničke kontrakcije, slične grčevima (zbog povećanog mišićnog tonusa); nistagmus
<i>Poremećaji oka</i>	često	zamućen vid
	manje često	diplopija, povišeni intraokularni tlak
<i>Srčani poremećaji</i>	vrlo često	porast krvnog tlaka i srčanog ritma (čest je porast od 20 % iznad početne vrijednosti)
	često	privremena tahikardija
	rijetko	aritmija, bradikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	rijetko	hipotenzija (posebno povezana s cirkulacijskim šokom)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	često	naročito u bolesnika s ograničenom koronarnom rezervom dolazi do povećanja krvožilnog otpora u plućnoj cirkulaciji, pojačanog lučenja sluzi, povećane potrošnje kisika, laringospazma i prolazne respiratorne depresije (rizik respiratorne depresije obično ovisi o dozi i brzini injekcije).
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	često	mučnina, povraćanje, hipersekrecija 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	morbiliformni osip, egzantem
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	manje često	bol na mjestu injekcije, eritem na mjestu injekcije
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	često	dijagnostičke i terapijske intervencije na području gornjih dišnih putova (osobito u djece) mogu dovesti do hiperrefleksije i laringospazma (stoga tijekom zahvata u farinksu, na larinksu ili bronhijalnom stablu može biti potrebno opuštanje mišića s odgovarajućim umjetnim disanjem; u slučaju neprimjerenog umjetnog disanja često dolazi do porasta tlaka u mozgu, intraokularnog tlaka i povećanja mišićnog tonusa)

<sup>1</sup> Ako se esketamin daje kao jedini anestetik, do 30% bolesnika može razviti reakcije ovisne o dozi.

<sup>2</sup> Incidencija ovih događaja može se znatno smanjiti ako se dodatno daju benzodiazepini.

\* U slučaju dulje primjene (>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 lijeka Esgamda.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Primjenom više od 25 uobičajenih doza anestetika očekuju se simptomi koji ugrožavaju vitalne funkcije.

Klinički simptomi predoziranja su konvulzije, srčana aritmija i zastoj disanja.

Zastoj disanja mora se ukloniti potpomognutim ili kontroliranim umjetnim disanjem do povrata zadovoljavajućeg spontanog disanja.

Grčeve treba liječiti intravenskom primjenom diazepama. Ako liječenje diazepamom ne rezultira zadovoljavajućim odgovorom, preporučuje se primjena fenitoina ili fenobarbitala.

Trenutno nije poznat nijedan specifični antidot.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Opći anestetici, Ostali opći anestetici  
ATK oznaka: N01AX14

Esketamin je kiralni derivat cikloheksanona s jakim analgetičkim djelovanjem. Istovremeno izaziva takozvanu disocijativnu analgeziju. Analgetički učinak javlja se već pri subdosocijativnim 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).

Analgetsko-anestetička potentnost između R- i S-izomera je oko 1: 4. Potentnost esketamina je otprilike dvostruko veći od racemičnog (R),(S) -ketamina u istoj dozi. Esketamin ima izražen lokalni anestetički učinak na leđnu moždinu i na periferne živce.

U elektroencefalografiji (EEG) se mogu uočiti znakovi slabljenja bioelektrične aktivnosti moždane kore tijekom anestezije esketaminom, posebno frontalnim područjima, i aktiviranje subkortikalnih struktura. Mišićni tonus se održava ili se povećava kako zaštitni refleksi općenito ne bi bili oštećeni. Prag konvulzije se ne snižava. Uz spontano disanje slijedi povišenje intrakranijalnog tlaka koje se može izbjeći uz odgovarajuće umjetno disanje.

Zbog simpatikotoničnog učinka, esketamin uzrokuje povišenje krvnog tlaka i srčanog ritma, što rezultira povećanjem potrošnje kisika u miokardu i koronarnom protoku krvi. Esketamin ima negativan inotropni i antiaritmički učinak na srce. Periferni otpor je jedva promijenjen zbog kontradiktornih učinaka.

Nakon primjene esketamina, može se primijetiti umjerena hiperventilacija bez značajnijeg narušavanja plinova u krvi. Esketamin djeluje opuštajuće na mišićnu strukturu bronha.

Metabolizam, endokrini, bubrežni i crijevni sustav nisu pod utjecajem esketamina.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Unatoč farmakodinamičkim razlikama, farmakokinetička svojstva enantiomera ketamina su vrlo slična, tj. nema značajnih razlika od farmakokinetike racemične ( $\pm$ ) smjese. Stoga su u nastavku navedeni podaci o racemičnom ketaminu. Farmakokinetika ketamina je linearna.



Nakon intravenske primjene bolus injekcije, ketamin se brzo distribuira u dobro prokrvljenom tkivu (npr. srce, pluća i mozak), zatim po mišićima i perifernom tkivu, te naposljetku po masnom tkivu; vršne koncentracije postižu se unutar 1 minute. Pritom u moždanom tkivu postoje približno 6,5 puta veće koncentracije nego u plazmi. Ketamin prolazi kroz placentarnu barijeru. Brzo se resorbira nakon intramuskularne primjene u *m. deltoideus* (poluvrijeme resorpcije: 2 do 17 minuta). Nakon primjene intravenskog bolusa od 2,5 mg/kg tjelesne mase, faza distribucije ketamina traje oko 45 minuta uz poluvijek od 10 do 15 minuta, što je povezano s trajanjem anestetičkog učinka (oko 20 minuta). Nakon primjene intravenske bolus injekcije od 1 mg/kg esketamina, koncentracije u plazmi su oko 2,6 µg/ml nakon 1 minute i 0,9 µg/ml nakon 5 minuta. Nakon primjene intramuskularne doze od 0,5 mg/kg esketamina, vršna koncentracija esketamina u plazmi je oko 0,14 µg/ml nakon 25 minuta. Ketamin je 93% biorasploživ nakon intramuskularne primjene. Vežanje na proteine plazme je oko 47%.

Metabolizam je brz i uglavnom je potpun. Stoga je metabolički klirens visok i iznosi 1200 do 1500 ml/min. Pritom nastaju, među ostalim kao posljedica N-demetilacije, nastaje (±) -norketamin (putem sustava citokroma P-450) i dehidracijom nastaje derivat (±) cikloheksenona, koji imaju otprilike 1/3 do 1/10 odnosno 1/10 do 1/100 anestetičkog učinka ketamina. U mikrosomima ljudske jetre, enzim CYP3A4 glavni je enzim odgovoran za N-demetilaciju ketamina u norketamin uz male doprinose CYP2B6 i CYP2C9.

Terminalni poluvijek eliminacije ketamina iznosi između 79 minuta (nakon kontinuirane infuzije) i 186 minuta (nakon intravenske primjene niske doze). Za (±) -norketamin bilo je izmjereno 240 minuta.

Ketamin i njegovi metaboliti izlučuju se uglavnom putem bubrega. Nakon primjene <sup>3</sup>H-ketamina, za 120 sati u urinu je nađeno 91 do 97% radioaktivnosti, a samo 3% u fecesu. U urinu nakon 72 sata, izlučuje se samo 2,3% ili 1,6% doze u obliku slobodnog ketamina ili u obliku slobodnog (±) -norketamina i 16% doze u obliku dehidronoketamina.

U kliničko-terapijskoj studiji (7 do 8 bolesnika po skupini), ispitivane su krivulje koncentracije nepromijenjene tvari u plazmi kao i metabolita I (norketamin) i II (derivat cikloheksenona) nakon intravenske primjene 2 mg/kg ketaminskog racemata, 1 mg/kg esketamina tj. 3 mg/kg (R) -ketamina. U većini slučajeva vršne krivulje koncentracije u plazmi nepromijenjene supstance kao i metabolita I i II bili su uglavnom paralelne, tj. bez očiglednih farmakokinetičkih razlika. Isto tako, usporedivi su bili i profili izlučivanja u sve tri skupine.

U dvije novije studije, sličnost farmakokinetičkog profila esketamina s onim od racemata ketamina i (R)-ketamina je potvrđena. Esketamin je imao sklonost bržoj eliminaciji s većim ukupnim klirensom nego (R) -ketamin i ketaminski racemat, što obećava bolju sposobnost kontroliranja u kliničkoj primjeni.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Akutna i kronična toksičnost

U studijama s jednokratnom i višestrukom intravenskom dozom, simptomi toksičnosti bili su uvjetovani prekomjernim farmakodinamičkim učincima esketamina. Ispitivanja na životinjama (uključujući primata) u dozama koje dovode do blage ili umjerene anestezije pokazala su da primjena anestetika u razdoblju brzog rasta mozga ili sinaptogeneze uzrokuje gubitak stanica u mozgu u razvoju koji je povezan s trajnim kognitivnim nedostacima. Klinički značaj ovih nekliničkih nalaza nije poznat.

#### Mutageni potencijal i potencijal indukcije tumora

*In vitro* i *in vivo* studije genotoksičnosti nisu otkrile dokaze o genotoksičnom potencijalu. Dugoročna ispitivanja karcinogenosti nisu provedena.

### Reproduktivna toksičnost

U kontekstu ispitivanja reproduktivne toksičnosti, u peri-/postnatalnoj studiji na štakorima utvrđena je povećana postnatalna smrtnost do 4. dana nakon okota u svim doznim skupinama, što se vjerojatno može pripisati nedovoljnoj brizi za leglo od strane majki.

Ni u jednoj dozirnoj skupini nisu utvrđeni drugi reprodukcijjski parametri. Također nije bilo utjecaja na životinje roditelje F1 generacije i njihovo reproduktivno ponašanje.

Nije bilo dokaza o teratogenim svojstvima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid

kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Esketamin se ne smije miješati s barbituratima i diazepamom u istoj štrcaljki ili otopini za infuziju, jer je kemijski nekompatibilan zbog stvaranja taloga.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

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.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne zamrzavati.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirne staklene ampule (tip 1) koje sadrže 2, 5 ili 10 ml otopine za injekciju/infuziju.

Veličina pakiranja: 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ili 100 ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje <i druga rukovanja lijekom>**

Esgamda se može razrijediti s

- natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) otopinom za infuziju
- glukozom 50 mg/ml (5%) otopinom za infuziju

Mogu se koristiti samo bistre i bezbojne otopine bez taloženja.

Samo za jednokratnu upotrebu. Preostala otopina mora se odbaciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MAKPHARM d.o.o.  
Trnjanska cesta 37/1  
Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ESGAMDA 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-120966702  
ESGAMDA 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-664987175

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17.05.2022.  
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-