

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Esketamin Kalceks 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje  
Esketamin Kalceks 25 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Esketamin Kalceks **5 mg/ml**

1 ml raztopine vsebuje 5 mg esketamina (kar ustreza 5,77 mg esketaminijevega klorida).  
1 ampula s 5 ml raztopine vsebuje 25 mg esketamina (kar ustreza 28,85 mg esketaminijevega klorida).

Esketamin Kalceks **25 mg/ml**

1 ml raztopine vsebuje 25 mg esketamina (kar ustreza 28,85 mg esketaminijevega klorida).  
1 ampula z 2 ml raztopine vsebuje 50 mg esketamina (kar ustreza 57,7 mg esketaminijevega klorida).  
1 ampula z 10 ml raztopine vsebuje 250 mg esketamina (kar ustreza 288,5 mg esketaminijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ampula z 2 ml raztopine vsebuje 2,36 mg natrija.  
1 ampula s 5 ml raztopine vsebuje 15,75 mg natrija.  
1 ampula z 10 ml raztopine vsebuje 11,8 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje  
bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev  
Vrednost pH raztopine je 3,0 - 5,0.  
Osmolalnost je 270 - 310 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Indukcija in vzdrževanje splošne anestezije kot samostojen anestetik ali v kombinaciji z drugim anestetikom.
- Anestezija in lajšanje bolečine (analgezija) v urgentni medicini.
- Dodatek k področni ali lokalni anesteziji.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Samo za bolnišnično uporabo ali pred nujno bolnišnično oskrbo. Esketamin sme uporabljati samo specialist anesteziolog ali oseba, ki jo nadzira anesteziolog. Na voljo mora biti oprema za vzdrževanje vitalnih funkcij.

Kadar je mogoče, je treba pri uporabi esketamina upoštevati običajne smernice glede posta, ki mora trajati od 4 do 6 ur pred uporabo anestezije.

Čeprav ima esketamin samo majhen učinek na zaščitne reflekse žrela in dihalnih poti, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti aspiracije tekočine ali trdnih delcev. Veliki odmerki ali prehitro intravensko dajanje lahko povzročijo respiratorno depresijo.

Z uporabo esketamina je lahko povezano povečano slinjenje, ki se lahko prepreči z uporabo atropina ali drugega antiholinergika.

### **Odrasli**

Za indukcijo splošne anestezije se esketamina daje intravensko v odmerku od 0,5 mg/kg do 1 mg/kg, intramuskularno pa v odmerku od 2 mg/kg do 4 mg/kg esketamina.

Za vzdrževanje splošne anestezije se po potrebi injicira polovica začetnega odmerka, navadno vsakih 10 do 15 minut.

Esketamin se lahko daje tudi z neprekinjenim infundiranjem v odmerku od 0,5 mg/kg/h do 3 mg/kg/h.

Odmerek je treba zmanjšati pri bolnikih z več poškodbami in bolnikih v slabem splošnem stanju. Odmerek je treba na primer zmanjšati pri bolnikih v šoku; smernica je, naj se uporabi približno polovica normalnega odmerka.

Za analgetično dopolnjevanje področne ali lokalne anestezije se uporabi odmerek od 0,125 mg/kg/h do 0,25 mg esketamina/kg/h z intravenskim infundiranjem.

Za analgezijo v urgentni medicini se uporabi odmerek od 0,25 mg/kg do 0,5 mg/kg esketamina intramuskularno ali odmerek od 0,125 mg/kg do 0,25 mg/kg s počasnim intravenskim injiciranjem.

Kot pri drugih splošnih anestetikih je odziv posameznika na esketamin različen ter je odvisen od odmerka, poti uporabe, starosti bolnika in sočasne uporabe drugih učinkovin, zato priporočeni odmerek ne more biti popolnoma določen. Odmerek je treba titrirati glede na bolnikove potrebe.

### **Okvara jeter**

Kadar je opaženo nezadostno delovanje jeter, je pri bolnikih z diagnozo ciroze ali drugih okvar jeter potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

### **Pediatrična populacija**

Odmerjanja esketamina niso zadostno proučevali pri podskupinah pediatričnih bolnikov različnih starosti. Na podlagi maloštevilnih razpoložljivih podatkov ni pričakovati, da se bo odmerjanje pri pediatričnih bolnikih pomembno razlikovalo od odmerjanja pri odraslih.

#### **Opomba:**

Pri kirurških posegih pri pediatričnih bolnikih in nujni zdravniški pomoči se esketamin večinoma uporablja samostojno; pri drugih indikacijah se priporoča kombinacija z uspavali.

#### Način uporabe

Esketamin se daje s počasnim intravenskim ali intramuskularnim injiciranjem. Po potrebi se lahko injiciranje ponovi, zdravilo pa se lahko daje tudi z infundiranjem.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Bolniki, za katere povišanje krvnega ali intrakranialnega tlaka predstavlja resno tveganje.

Kot samostojen anestetik pri bolnikih z znaki ishemičnih srčnih motenj.

Eklampsija ali preeklampsija.

Kombinacija s ksantinskimi derivati in ergometrinom.

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Esketamin je treba uporabljati previdno v naslednjih okoliščinah:

- hipovolemija, dehidracija ali srčna bolezen, posebno koronarna srčna bolezen (npr. kongestivno srčno popuščanje, ishemična bolezen srca in miokardni infarkt), zaradi znatnega povečanja miokardne porabe kisika;
- dekompenzirano srčno popuščanje in nezdravljena hipertenzija;
- nestabilna angina pectoris ali miokardni infarkt v zadnjih 6 mesecih;
- blaga do srednja hipertenzija ali tahiaritmija;
- povišan intrakranialni tlak in poškodbe ali bolezni osrednjega živčevja, saj so ob anesteziji s ketamini opažali povišanje cerebrospinalnega tlaka;
- okužba pljuč ali zgornjih dihalnih poti (esketamin ojača refleks požiranja, kar lahko povzroči laringospazem);
- pri ljudeh s povečanim intraokularnim tlakom (npr. glavkom), s poškodbo, pri kateri je prišlo do preboda očesa ali pa v povezavi s kirurškim posegom na očeh, pri katerem ne sme priti do povečanja tlaka v očesu;
- akutna intermitentna porfirija (zaradi možnosti sproženja porfirne reakcije);
- bolniki, ki so pod kroničnim ali akutnim vplivom alkohola;
- bolniki, ki imajo ali so imeli hude psihiatrične motnje;
- nezadostno zdravljen hipertiroidizem;
- okoliščine, ki zahtevajo sproščen miometriji (npr. nevarnost ruptur maternice, prolaps popkavnice).

Esketamin se presnavlja v jetrih, zato je za prekinitev kliničnih učinkov potreben očištek iz jeter. V povezavi z uporabo esketamina so poročali o nenormalnih vrednostih testiranja jetrne funkcije, predvsem pri podaljšani uporabi (> 3 dni) ali zlorabi zdravila. Pri bolnikih s cirozo ali drugimi jetrnimi okvarami lahko pride do podaljšanega delovanja. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Ob uporabi velikega odmerka in hitrega intravenskega injiciranja se lahko pojavi respiratorna depresija.

Aspiracije ni mogoče popolnoma izključiti, zato mora biti zaradi morebitne depresije dihanja na voljo oprema za intubacijo in ventilacijo.

Pri bolnikih s hipertenzijo ali dekompenzacijo srca je obvezno nadziranje delovanja srčne funkcije med kirurškim posegom.

Če se esketamin uporablja pri bolnikih, ki so v šoku, je treba obvezno upoštevati smernice šok terapije (nadomestilo volumna, dovajanje kisika). Posebna pazljivost je potrebna pri resnih stanjih šoka, pri katerih je merjenje krvnega tlaka težavno ali nemogoče.

Ker potrebe po anestetikih ali mišičnih relaksantih ni mogoče vedno predvideti je priporočljivo, da se bolnik 4-6 ur pred operacijo posti, da se prepreči aspiracija. Ker žrelni refleksi navadno ostanejo aktivni, je priporočljivo izogibanje stimulaciji žrela razen v primeru posebno pazljive uporabe mišičnih relaksantov.

Povečano slinjenje je treba profilaktično zdraviti z atropinom.

Pri diagnostiki in terapevtskih posegih na zgornjem delu dihalnih poti sta mogoča hiperrefleksija ali laringospazem, posebno pri otrocih. Dajanje mišičnih relaksantov in nadzorovana ventilacija sta zato lahko potrebna pri posegih na žrelu, grlu in sapnicah.

Pri kirurških posegih, ki lahko vključujejo visceralno bolečino, je indicirano dajanje zdravil za relaksacijo mišic in za dodatno analgezijo (nadzorovana ventilacija ter uporaba dušikovega oksida/kisika).

Po ambulantni anesteziji mora imeti bolnik spremstvo in ne sme zaužiti alkohola v naslednjih 24 urah.

#### Dolgotrajna uporaba

Pri bolnikih, ki so dolgotrajno uporabljali racemni ketamin (od enega meseca do več let), so poročali o primerih cistitisa, vključno s hemoragičnim cistitisom. Podobni učinki se lahko pojavijo tudi po zlorabi esketamina (glejte spodaj). Pri bolnikih, pri katerih je bila uporaba podaljšana (> 3 dni), so poročali tudi o hepatotoksičnosti.

#### Zloraba in odvisnost od zdravila

Poročali so, da se racemni ketamin uporablja kot droga za zlorabo. Poročila navajajo, da racemni ketamin povzroča različne simptome, ki med drugim vključujejo prebliske spomina, halucinacije, disforijo, anksioznost, nespečnost ali izgubo orientacije. Poročali so tudi o primerih cistitisa, vključno s hemoragičnim cistitisom, in primerih hepatotoksičnosti. Podobnih učinkov po uporabi esketamina zato ni mogoče izključiti.

Pri ljudeh z anamnezo zlorabe drog ali odvisnosti od njih se lahko razvije odvisnost ali toleranca na esketamin. Zato je potrebna pazljivost pri predpisovanju ali uporabi esketamina.

Tveganje za duševno reakcijo med prebujanjem po anesteziji (glejte tudi poglavje 4.8) se lahko izjemno zmanjša s sočasno uporabo benzodiazepina.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### **Istočasno dajanje je kontraindicirano**

V kombinaciji z derivati ksantina (na primer z aminofilinom, teofilinom) se lahko zniža prag za konvulzije, zato se je treba takšnim kombinacijam izogibati.

Zdravilo se ne sme uporabljati v kombinaciji z ergometrinom.

#### **Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost**

Simpatikomimetiki (z neposrednim ali posrednim delovanjem), ščitnični hormoni in vazopresin lahko povzročijo povišanje krvnega tlaka in srčnega utripa, kar je treba upoštevati pri sočasni uporabi z esketaminom.

Pri kombinaciji s hipnotiki, benzodiazepini ali antipsihotiki se neželeni učinki zmanjšajo, vendar se sočasno podaljša učinek esketamina.

Sočasna uporaba barbituratov in opiatov z esketaminom lahko podaljša fazo prebujanja.

Znano je, da diazepam poveča razpolovni čas racemnega ketamina in trajanje njegovih farmakodinamičnih učinkov. Zato bodo morda tudi za esketamin potrebna prilagoditev odmerka.

Anestetični učinek halogeniranih ogljikovodikov (na primer halotana, izoflurana, desflurana, sevoflurana) se z uporabo esketamina okrepi, tako da je treba uporabiti manjše odmerke halogeniranih ogljikovodikov.

Zaradi uporabe esketamina se lahko podaljša učinek nedepolarizirajočih (na primer pankuroniuma) in depolarizirajočih (na primer suksametoniuma) mišičnih relaksantov.

Tveganje za srčne aritmije po uporabi adrenalina se lahko poveča, če se ga uporablja sočasno z esketaminom in halogeniranimi ogljikovodiki.

Pri sočasni uporabi esketamina in vazopresina so opazili povišan krvni tlak.

Zdravila, ki zavirajo delovanje CYP3A4, navadno zmanjšajo jetrni očistek, kar povzroči povečano koncentracijo substratov CYP3A4, kot je esketamin, v plazmi. Pri sočasni uporabi esketamina z zdravili, ki zavirajo delovanje encima CYP3A4, bo morda treba zmanjšati odmerek esketamina, da se doseže želeni klinični učinek.

Zdravila, ki spodbujajo delovanje CYP3A4, navadno povečajo jetrni očistek, kar povzroči zmanjšano koncentracijo substratov CYP3A4, kot je esketamin, v plazmi. Pri sočasni uporabi esketamina z zdravili, ki spodbujajo delovanje encima CYP3A4, bo morda treba povečati odmerek esketamina, da se doseže želeni klinični učinek.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi esketamina pri nosečnicah je malo. Pri živalih so študije pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo je treba uporabo esketamina omejiti in ga uporabiti samo, če so morebitne koristi za mater večje od morebitnih nevarnosti za otroka.

Esketamin prehaja skozi placento, kar lahko povzroči respiratorno depresijo pri novorojenčku, če se uporablja med porodom.

##### Dojenje

Esketamin se izloča v materino mleko, vendar je učinek na otroka malo verjeten, če se uporablja v terapevtskih odmerkih.

##### Plodnost

Podatkov o učinkih esketamina na plodnost pri človeku ni.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravljenje z esketaminom lahko zmanjša sposobnost reakcij. To je treba upoštevati pri okoliščinah, ki zahtevajo posebno budnost in pozornost, npr. vožnja avtomobila.

Bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev vsaj naslednjih 24 ur po anesteziji z esketaminom.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navadno odvisni od odmerka ter hitrosti injiciranja in izzvenijo spontano. Neželeni učinki na živčevje in psihiatrični neželeni učinki so pogostejši, če se esketamin uporabi kot edini anestetik.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na stopnjo pogostnosti na naslednji način:

Zelo pogosti	≥ 1/10
Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni	≥ 1/1000 do < 1/100
Redki	≥ 1/10 000 do < 1/1000
Zelo redki	< 1/10 000

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Redko	anafilaksa
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Pogosto	reakcije pri prebujanju <sup>1</sup> Te vključujejo žive sanje, vključno z nočnimi morami, omotico in motorični nemir <sup>2</sup> .
Neznano	halucinacije, disforija, anksioznost in dezorientacija

<b>Bolezni živčevja</b>	
Občasni	tonični ter klonični gibi, ki so lahko podobni konvulzijam (kar je posledica povečanega mišičnega tonusa) in nistagmus
<b>Očesne bolezni</b>	
Pogosto	zamegljen vid
Občasni	diplopija, povišan intraokularni tlak
<b>Srčne bolezni</b>	
Pogosto	začasna tahikardija, povišan krvni tlak in srčni utrip (običajno za 20 % od izhodiščne ravni)
Redko	aritmija, bradikardija
<b>Žilne bolezni</b>	
Redko	hipotenzija (predvsem v povezavi s cirkulatornim šokom)
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Pogosto	povečanje žilne rezistence v pljučnem krvnem obtoku in povečano izločanje sluzi, povečana poraba kisika, laringospazem inčasna respiratorna depresija (tveganje za respiratorno depresijo je navadno odvisno od odmerka in hitrosti injiciranja)
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosto	navzea in bruhanje, povečano slinjenje
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Neznano	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije z zdravilom povzročena poškodba jeter <sup>3</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasni	morbiliiformni izpuščaj in eksantem
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasni	bolečina in eritem na mestu injiciranja

<sup>1</sup> Če se esketamin uporablja kot edini anestetik, lahko pri do 30 % bolnikov faza prebujanja vključuje od odmerka odvisne reakcije.

<sup>2</sup> Incidenca teh dogodkov se lahko izjemno zmanjša z uporabo benzodiazepina.

<sup>3</sup> Pri odaljšanem uporabi (> 3 dni) ali zlorabi zdravila.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Klinični simptomi prevelikega odmerjanja so konvulzije, srčna aritmija in zastoj dihanja.

Zastoj dihanja je treba zdraviti z asistirano ali nadzorovano ventilacijo, dokler se ne doseže zadostno spontano dihanje.

Konvulzije je treba zdraviti z intravenskim dajanjem diazepamoma. Če se z zdravljenjem z diazepamom ne doseže zadosten odziv, se priporoča uporaba fenitoina ali tiopental.

Specifični antidot ni znan.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anestetiki, drugi splošni anestetiki, oznaka ATC: N01A X14

#### Mehanizem delovanja

Esketamin je derivat kiralnega cikloheksanona z analgetičnim učinkom in pri večjih odmerkih z anestetičnim učinkom. Esketamin povzroča t.i. disociativno anestezijo. Z vplivanjem na asociativne poti v možganih esketamin povzroči kataliptičnemu stanju podobno stanje z izgubo zavesti in amnezijo.

#### Farmakodinamični učinki

Sestavini racemnega ketamina vključujeta esketamin in (R)-ketamin. Analgetični učinek je primarno posledica blokade receptorjev N-metil-D-aspartata (NMDA), ki jo povzroča esketamin. Razmerje analgetično-anestetične moči med R- in S-izomerom je približno 1:3.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Esketamin ima znaten lokalni anestetični učinek na hrbtenjačo in periferno živčevje.

Esketamin ne povzroča respiratorne depresije ali depresije krvnega obtoka in zanemarljivo vpliva na zaščitne reflekse. Med anestezijo z esketaminom se mišični tonus vzdržuje ali poveča, zaščitni refleksi pa navadno niso poslabšani. Prag za konvulzije se ne zniža. Pri spontanem dihanju pride do povišanja intrakranialnega tlaka, čemur pa se lahko izognete z zadostno pljučno ventilacijo.

Zaradi simpatikomimetičnega učinka esketamin povzroči povišanje krvnega tlaka in srčnega utripa, kar poveča porabo kisika v miokardu in koronarni krvni pretok. Esketamin ima negativni inotropni in antiaritmični učinek na srce. Periferna rezistenca se zaradi kontradiktornih učinkov skoraj ne spremeni.

Po uporabi esketamina lahko pride do zmerne hiperventilacije, vendar to nima bistvenega učinka na pline v krvi.

Esketamin ima bronhodilatacijski učinek, zato je primerna izbira za uporabo pri astmatikih in med umetno ventilacijo bolnikov z astmatičnim stanjem.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri farmakokinetikah esketamina in racemnega ( $\pm$ )-ketamina so razlike neznatne ali pa jih ni. Zato je mogoče kot referenco uporabiti farmakokinetične izkušnje z racemnim ketaminom (v nadaljevanju ketaminu). Farmakokinetika ketamina je linearna.

#### Absorpcija

Ketamin se po intramuskularni uporabi hitro absorbira, njegova biološka uporabnost pa je približno 90 %.

#### Porazdelitev

Stopnja vezave na beljakovine v plazmi je približno 50 %. Topnost v lipidih je velika.

Ketamin se hitro porazdeli v močno prekrvljena tkiva (npr. srce, pljuča in možgane), ki jim sledijo mišice in periferna tkiva, nato pa maščobno tkivo. Pri ljudeh faza porazdelitve ketamina po intravenskem bolusnem odmerku 2,5 mg/kg traja približno 45 minut, razpolovni čas pa znaša od 10 do 15 minut, kar je povezano s trajanjem anestetičnega učinka (približno 20 minut). Koncentracija esketamina v plazmi po intravenskem bolusnem odmerku esketamina 1 mg/kg po 1 minuti znaša približno 2,6 mikrogramov/ml, po 5 minutah pa 0,9 mikrogramov/ml. Maksimalna koncentracija esketamina v plazmi po intramuskularnem odmerku esketamina 0,5 mg/kg po 25 minutah znaša približno 0,14 mikrogramov/ml.

### Biotransformacija

Ketamin se razgradi v jetrih z demetilacijo (prek sistema citokroma P450), pri čemer nastane precej manj učinkovit presnovek, norketamin, in drugi povsem neaktivni presnovki. Encim CYP3A4 je primarni encim, odgovoren za N-demetilacijo ketamina v norketamin v humanih jetrnih mikrosomih; encima CYP2B6 in CYP2C9 sta odgovorna v manjši meri. Presnova je hitra in pretežno popolna; presnovni očistek je od 1200 ml/min do 1500 ml/min.

### Izločanje

Končni razpolovni-čas izločanja ketamina je med 79 minut (po neprekinjenem infundiranju) in 186 minut (po majhnih intravenskih odmerkih). Skozi ledvice se izloči 98 % ketamina in njegovih presnovkov, 2 % pa z blatom, samo majhna količina se izloči kot nespremenjena snov. V prvih 24 urah se skupno izloči približno 95 %.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri študijah z enkratnim in večkratnim intravenoznim dajanjem se bili simptomi toksičnosti posledica povečanega farmakodinamičnega učinka esketamina.

*In vitro* in *in vivo* študije genotoksičnosti niso pokazale znakov potencialne genotoksičnosti. Dolgoročne študije o rakotvornosti niso bile izvedene.

Pri študijah o reproduktivni toksičnosti je bila ugotovljena povečana smrtnost do 4. dneva po rojstvu pri peri/postnatalni študiji na podganah za vse skupine odmerkov, kar je verjetno posledica nezadostne samičine skrbi za zarod.

Drugi parametri reprodukcije niso bili prizadeti pri nobeni skupini odmerka. Podobno ni bilo vpliva na starše generacije F1 in njihovo reproduktivno vedenje. O teratogenih učinkih ni bilo dokazov.

Objavljene študije na živalih (vključno s primati), pri katerih so uporabili odmerke, ki so povzročili zmerne anestezije, so pokazale, da uporaba anestetikov v obdobju hitre rasti možganov ali med sinaptogenezo povzroča izgubo celic v možganih, ki se še razvijajo in jo tako lahko povezujemo z dolgoročnimi kognitivnimi motnjami. Klinični pomen teh predkliničnih odkritij ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Esketamin je kemijsko inkompatibilen z barbiturati, diazepamom in doksapramom, saj povzroči nastanek oborine. Ta zdravila se ne smejo injicirati z isto injekcijsko brizgo in iglo.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

#### Rok uporabnosti po redčenju

Ne shranjujte v hladilniku.

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 48 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj razen, če metoda redčenja izključuje vsakršno tveganje mikrobiološke kontaminacije.



Če razredčena raztopina ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.  
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju ali prvem odpiranju zdravila, glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Brezbarvne steklene ampule z odlomnim vratom (*one point cut*) po 2 ml, 5 ml ali 10 ml. Ampule so označene z barvnim obročem značilnim za posamezno jakost in volumen.  
Ampule so pakirane v podstavek iz tankega polivinilklorida. Podstavki so pakirani v kartonsko škatlo.

Velikosti pakiranj:

Esketamin Kalceks **5 mg/ml**  
5 ali 10 ampul s 5 ml

Esketamin Kalceks **25 mg/ml**  
5 ali 10 ampul z 2 ml  
5 ali 10 ampul z 10 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti vidnih delcev in obarvanosti, kadar raztopina in vsebnik to dopuščata. Raztopine se ne sme uporabiti, če je obarvana, motna ali vsebuje vidne delce.

Samo za enkratno uporabo. Zdravilo je potrebno uporabiti takoj po odprtju ampule. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

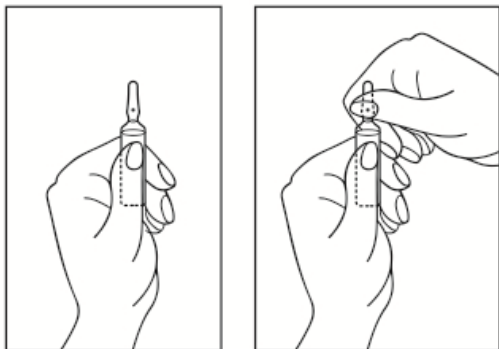
Esketamin Kalceks se lahko meša z:

- raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje
- raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje

Po redčenju na 1 mg/ml in 2 mg/ml z zgoraj omenjenimi raztopinami je zdravilo Esketamin Kalceks kemično in fizikalno stabilen ob stiku z vrečami za infuzijo iz PVC ali EVA, cevkami iz PVC in polietilena, ter brizgami iz polipropilena in polikarbonata.

Navodila za odprtje ampule:

- 1) Obrnite ampulo z barvnim delom navzgor. Če je v zgornjem delu ampule še kaj raztopine, nežno tapnite s prstom, da odstranite vso raztopino v spodnji del ampule.
- 2) Odprite z obema rokama: z eno roko držite spodnji del ampule, z drugo pa odlomite zgornji del ampule v smeri stran od obarvanega dela (glejte slike spodaj).



**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija  
Tel.: +371 67083320  
E-pošta: kalceks@kalceks.lv

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/20/02698/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11. 3. 2020  
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 9. 2024

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 9. 2024