

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Simmelan 5 mg/ml raztopina za injiciranje
Simmelan 25 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Simmelan 5 mg/ml raztopina za injiciranje
1 ml raztopine za injiciranje vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 5 mg esketamina.
Ena ampula s 5 ml vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg esketamina.
Ena ampula z 20 ml vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 100 mg esketamina.

Simmelan 25 mg/ml raztopina za injiciranje
1 ml raztopine za injiciranje vsebuje esketaminijev klorid, v količini, ki ustreza 25 mg esketamina.
Ena ampula z 10 ml vsebuje esketaminijev klorid, v količini, ki ustreza 250 mg esketamina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: natrij

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra raztopina, brezbarvna ali rahlo obarvana, praktično brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Simmelan je indicirano za otroke in odrasle.

Zdravilo Simmelan je anestetik in se uporablja:

- za uvajanje in vzdrževanje splošne anestezije kot samostojen anestetik ali v kombinaciji z drugim anestetikom;
- pri kratkotrajnih diagnostičnih postopkih in manjših kirurških posegih, pri katerih ni nujna mišična relaksacija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Simmelan lahko daje samo specialist anesteziolog, specialist urgentne medicine ali oseba, ki je pod njunim nadzorom. Na voljo mora biti oprema za ohranjanje osnovnih življenjskih funkcij.

Premedikacija: bolnik mora pred operacijo dobiti atropin ali glikopirolat, da se zavre izločanje sluzi. Benzodiazepine, kot je midazolam, lahko bolnik prejme kot premedikacijo (intravensko ali rektalno), da se zatre začetna hiperkinetična cirkulacija in zmanjša pogostost pojava tesnobe med zbujanjem.

Odmerjanje

Individualni odziv na odmere zdravila Sinmelan je odvisen od velikosti odmerka, poti uporabe zdravila, spremljajočih zdravil in starosti bolnika. Odmerek je treba prilagoditi individualno glede na klinični učinek zdravila.

Priporočen odmerek zdravila Sinmelan v kombinaciji z drugimi anestetiki je običajno enak odmerku, kot se priporoča spodaj. Lahko pa uporaba drugih anestetikov zahteva zmanjšanje odmerka zdravila Sinmelan.

Anestezija:

Intravensko dajanje zdravila

Za indukcijo anestezije je treba uporabiti 0,5–1,0 mg esketamina/kilogram telesne mase bolnika. Zdravilo se daje intravensko, počasi, 60 sekund. Po potrebi se lahko da polovični odmerek za vzdrževanje, navadno vsakih 10 do 15 minut.

Intramuskularno dajanje zdravila

Uporabiti je treba 3,3–6,5 mg esketamina/kilogram telesne mase bolnika. Po potrebi se lahko da polovični odmerek za vzdrževanje, navadno vsakih 10 do 15 minut.

Pri bolnikih z več poškodbami (politravma) in pri bolnikih, ki so na splošno v slabem zdravstvenem stanju, je potrebno zmanjšanje odmerka.

Okvara jeter

Pri bolnikih, pri katerih so diagnosticirali cirozo ali drugo okvaro jeter in je jetrna funkcija oslABLjena, je treba premisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.4)

Pediatrična populacija

Ni zadostnih študij in raziskav o odmerkih za podskupine pediatrične populacije različnih starosti. Po omejenih podatkih, ki so na voljo, ni verjetno, da bi se režim odmerjanja bistveno razlikoval med odraslimi in otroki ali mladostniki.

Način uporabe

Za intravensko injiciranje ali infundiranje v obliki raztopine za injiciranje ali raztopine za infundiranje.

Za intramuskularno injiciranje v obliki raztopine za injiciranje.

Za navodila glede redčenja zdravila, preden se ga da bolniku, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Sinmelan je kontraindicirano pri bolnikih:

- pri katerih bi povišan krvni tlak ali intrakranialni tlak predstavljal resno nevarnost (glejte poglavje 4.8);
- z visokim krvnim tlakom in proteinurijo (preeklampsijo) in krči (eklampsijo) zaradi nosečnosti;
- kot edini anestetik pri bolnikih z izraženimi ishemičnimi boleznimi srca;
- v kombinaciji z derivati ksantina, npr. aminofilinom, teofilinom (glejte poglavje 4.5);
- v kombinaciji z ergometrinom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Sinmelan je treba dati s previdnostjo pri bolnikih s/z:

- hipovolemijo, dehidracijo ali boleznijo srca, predvsem koronarno srčno boleznijo (npr. srčnim popuščanjem, miokardno ishemijo in srčnim infarktom), zaradi občutnega povečanja porabe kisika v miokardu;
- nestabilno angino pectoris ali bolnikov, ki so doživeli miokardni infarkt v zadnjih 6 mesecih;
- blago do zmerno hipertenzijo in tahiaritmijo;
- kronično ali akutno zastrupitvijo z alkoholom;
- nevrotičnimi potezami ali zgodovino psihiatričnega zdravljenja (npr. shizofrenijo in akutno psihozo) (glejte poglavje 4.8);
- akutno občasno porfirijo (zaradi možnosti sprožitve reakcije porfirije);
- hipertiroidizmom ali pri bolnikih, ki se nadomestno zdravijo s ščitničnimi hormoni (večja nevarnost hipertenzije in tahikardije);
- pljučno okužbo ali okužbo zgornje dihalne poti (esketamin poveča dovzetnost za refleks bruhanja, potencialno povzroči laringospazem);
- stanji, pri katerih mora biti miometrija maternice miren (npr. nevarnost pretrga maternice, prolaps popkovnice);
- srčno insuficienco;
- povišanim intrakranialnim tlakom, razen v pogojih zadostne in ustrezne ventilacije, in poškodbami ali boleznimi centralnega živčnega sistema, saj so poročali o povišanju tlaka cerebrospinalne tekočine med anestezijo z esketaminom;
- povišanim tlakom v očesu (npr. glavkom), globinsko poškodbo očesa, in po pregledu ali operaciji očesa, kjer je povišan tlak v očesu nezaželen;
- možganskožilnim dogodkom ali možgansko poškodbo;
- če hipertenzija ni pravilno uravnavana ali ni zdravljena (arterijska hipertenzija – sistolični/diastolični krvni tlak nad 180/100 mmHg med mirovanjem).

Velik in hiter intravenski odmerek lahko povzroči depresijo dihanja.

Čeprav faringealni in laringealni refleksi pogosto ostanejo aktivni, ni možno popolnoma izključiti aspiracije (vdor tekočine ali trdne snovi v zračno pot). Zaradi navedenega in zaradi potencialne depresije dihanja pri velikih odmerkih ali po hitrem intravenskem injiciranju morajo biti na voljo primerna oprema in pripomočki za intubiranje in ventiliranje bolnika.

Profilaktično je treba uporabiti atropin, da se prepreči povečano izločanje sline z esketaminom.

Indukcijo anestezije spremljajo občasna tahikardija, povišanje krvnega tlaka, povečanje minutnega volumna srca, ki se ponastavijo na izhodiščno vrednost 15 minut po injiciranju. Mediana največjega dviga krvnega tlaka v kliničnih študijah je bila od 20 do 25 odstotkov začetne vrednosti. Odvisno od stanja bolnika se lahko povišanje krvnega tlaka obravnava kot neželen učinek ali ugoden učinek esketamina.

Po uporabi esketamina ambulantno mora imeti bolnik spremstvo in v naslednjih 24 urah ne sme zaužiti alkohola.

Esketamin se metabolizira v jetrih in potreben je očistek iz jeter za prenehanje kliničnih učinkov. Poročali so o nenormalnih rezultatih jetrnih testov v zvezi z esketaminom, predvsem pri bolnikih po podaljšani uporabi (> 3 dni) ali zlorabi. Delovanje se lahko podaljša pri bolnikih s cirozo ali drugo okvaro jeter. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

V primeru nezadostne ventilacije se praviloma povišajo intrakranialni tlak, tlak v očesu in mišični tonus. Redko koža pordeči. V posameznih primerih lahko nastopijo preobčutljivostne reakcije (anafilaksija). Bolniki v šoku imajo lahko še posebno nizek krvni tlak.

Pri diagnostičnih in terapevtskih posegih na zgornji dihalni poti se lahko pojavita hiperrefleksija in laringospazem, predvsem pri otrocih. Pri posegih v grlu, žrelu in na bronhialnem drevesu bo morda treba zagotoviti mišično relaksacijo ob umetni respiraciji.

Pri kirurških posegih, pri katerih so vključene poti visceralne bolečine, je treba esketamin dopolniti z mišičnim relaksantom, dodatno analgezijo, nadzirano ventilacijo in uporabo dušikovega oksida/kisika.

Zaradi uporabe esketamina se lahko podaljša učinek nedepolizirajočih (npr. pankuronij) in depolarizirajočih (npr. suksametonij) mišičnih relaksantov.

Pri bolnikih s hipertenzijo ali dekompenzacijo srca je treba med operacijo neprekinjeno spremljati delovanje srca.

Nevarnost psihiatričnih motenj med okrevanjem se lahko občutno zmanjša ob dodajanju benzodiazepinov (glejte poglavji 4.8 in 4.2).

Če se esketamin uporabi pri bolnikih v šoku, je treba upoštevati načela terapije šoka (nadomeščanje krvnega volumna, dovajanje kisika). Posebej previdno je treba ravnati pri resnih stanjih šoka, pri katerih je težko ali ni mogoče izmeriti krvnega tlaka.

Ni mogoče predvideti vsakokratne potrebe po dodatnih anestetikih ali mišičnih relaksantih, zato priporočamo, da se bolnik posti 4 do 6 ur pred operacijo. Na ta način se prepreči aspiracijo. Faringealni refleksi običajno ostanejo aktivni, zato je treba preprečiti mehansko stimulacijo farinksa, če se mišičnih relaksantov ne uporablja na primeren način.

Zloraba in odvisnost

Poročali so o zlorabi racemne oblike ketamina. Po podatkih teh poročil naj bi racemna oblika ketamina povzročila različne simptome, tudi (vendar ne omejeno na) prebliske spomina, halucinacije, disforijo, anksioznost, nespečnost ali dezorientiranost. Poročali so tudi o primerih pojava cist, tudi hemoragičnih cist, in primerih hepatotoksičnosti. Podobnih učinkov ni možno izključiti pri terapevtski uporabi esketamina. Pojavita se lahko odvisnost in toleranca, predvsem pri osebah, ki zlorabljajo ali so odvisne od drog ali ki so v preteklosti zlorabljale in bile odvisne od drog.

Uporabo esketamina je treba skrbno nadzorovati in spremljati, posebno previdno ga je treba predpisovati in uporabljati.

Dolgotrajna uporaba

Poročali so o pojavu cist, tudi hemoragičnih cist, pri bolnikih, ki so prejeli racemno obliko ketamina dalj časa (en mesec do več let). Pri zlorabi esketamina lahko nastopijo primerljivi učinki. Poročali so o pojavu hepatotoksičnosti pri bolnikih, ki so dolgotrajno uporabljali to zdravilo (več kot 3 dni).

To zdravilo vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje 3,2 mg (0,14 mmol) natrija na ml zdravila Sinmelan 5 mg/ml raztopina za injiciranje ali 1,2 mg (0,05 mmol) natrija na ml zdravila Sinmelan 25 mg/ml raztopina za injiciranje. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Esketamin lahko okrepi učinek sočasno danih opioidov, s čimer povzroči motnje centralnega živčnega sistema in/ali depresijo dihanja.

Kontraindikacije pri sočasni uporabi

Derivati ksantina

Ker obstajajo dokazi iz kliničnega preskušanja in klinične uporabe o znižanju praga za konvulzije pri kombinaciji teofilina in esketamina, ne uporabite kombinacije s teofilinom. Poročali so o nepredvidljivih konvulzijah ekstenzornih mišic pri sočasni uporabi teh snovi.

Previdnostni ukrepi pri sočasni uporabi

Uterotoniki

Esketamina ni dovoljeno uporabljati v kombinaciji z ergometrinom.

Nevromuskularni zaviralci

Esketamin lahko poveča in podaljša učinek nevromuskularnih zaviralcev (npr. suksametoniuma in atracuriuma), s čimer se podaljša mišično relaksacijo in/ali depresijo dihanja.

Hipnotiki, benzodiazepini, nevroleptiki

Premedikacija z diazepamom podaljša razpolovni čas esketamina, rezultat je večji učinek. Zaradi kombinacije je ponekod treba prilagoditi odmerjanje.

Vazopresin

Pri sočasni uporabi esketamina in vazopresina so poročali o sinergičnem povišanju krvnega tlaka.

Halogenirani ogljikovodiki

Anestetični učinek halogeniranih ogljikovodikov (npr. izoflurana) se poveča v kombinaciji z esketaminom. Ponekod je treba zmanjšati odmerke teh halogeniranih ogljikovodikov. Pri sočasni uporabi esketamina in halogeniranih ogljikovodikov lahko po uporabi adrenalina nastopi srčna aritmija.

Barbiturati, narkotiki, inhalacijski anestetiki, alkohol, mišični relaksanti

Čas okrevanja se lahko podaljša pri sočasni uporabi barbituratov, narkotikov in inhalacijskih anestetikov skupaj z esketaminom. Sočasna uporaba esketamina (predvsem pri večjih odmerkih ali hitrem dajanju) s halogeniranimi anestetiki lahko poveča nevarnost nastanka bradikardije, hipotenzije ali zmanjšanja minutnega volumna srca.

Sočasna uporaba esketamina in drugih sedativno delujočih učinkovin (npr. etanola, fenotiazina, sedativnih antihistaminikov ali mišičnih relaksantov) lahko povečajo depresijo centralnega živčnega sistema in/ali nevarnost depresije dihanja. Pri sočasni uporabi drugih anksiolitikov, sedativov in hipnotikov je ponekod treba zmanjšati odmerke esketamina.

Simpatikomimetiki, ščitnični hormoni, vazopresin

Za bolnike, ki jemljejo simpatikomimetike (s posrednimi ali neposrednimi učinki), ščitnične hormone in vazopresin, velja večja nevarnost za pojav hipertenzije in tahikardije, ko prejemajo esketamin.

Antihipertenzivi

Pri hkratni uporabi antihipertenzivov je večja nevarnost pojava hipotenzije.

Zdravila, ki inhibirajo aktivnost encima CYP3A4, praviloma zmanjšajo jetrni očistek, zaradi česar se lahko poveča koncentracija substratov CYP3A4 v plazmi, kot je esketamin. Pri sočasni uporabi inhibitorjev CYP3A4 (npr. itakonazol, flukonazol, klaritromicin, eritromicin, verapamil, diltiazem) je ponekod treba zmanjšati odmerek esketamina.

Zdravila, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A4, praviloma povečajo jetrni očistek, zaradi česar se lahko zmanjša koncentracija substratov CYP3A4 v plazmi, kot je esketamin. Ponekod je pri sočasni

uporabi zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, šentjanževka), treba povečati odmere.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi esketamina pri nosečnicah. Študije razmnoževanja pri živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporabo esketamina je treba omejiti med nosečnostjo in se odločiti o uporabi po tehtnem premisleku ali če pričakovana korist za mater pretehta morebitno nevarnost za otroka.

Esketamin prehaja skozi placentarno bariero in lahko povzroči depresijo dihanja pri novorojenčku, če se ga uporablja med porodom.

Dojenje

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

Plodnost

Ni podatkov o učinkih esketamina na plodnost pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po zdravljenju z esketaminom je lahko zmanjšana zmožnost odzivanja. To je treba upoštevati pri opravilih, pri katerih je treba biti zbran in pozoren, npr. pri vožnji z avtomobilom. Bolniki ne smejo voziti motornega vozila ali upravljati strojev najmanj 24 ur po prejemu esketamina.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so večinoma povezani z odmerkom in hitrostjo injiciranja ter so reverzibilni. Neželeni učinki na centralni živčni sistem (CŽS) so pogostejši pri uporabi zdravila Sinmelan kot edinega anestetika.

Poročali so o naslednjih opaženih neželenih učinkih pri zdravljenju z esketaminom.

Pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ter neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

MedDRA Razred organskega sistema	Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija	

Psihiatrične motnje	nenormalne sanje, nočne more, vrtoglavica, nemirnost			haluciniranje, disforija, anksioznost, dezorientiranost
Bolezni živčevja	nistagmus, tonični in klonični gibi			
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija, povišan tlak v očesu		
Srčne bolezni	povišan krvni tlak, pospešen srčni utrip, začasna tahikardija		bradikardija, aritmija	
Žilne bolezni			hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	povečan žilni upor v pljučnem krvnem obtoku in povečano izločanje sluzi, povečana poraba kisika, laringospazem in začasna depresija dihanja (nevarnost			
MedDRA Razred organskega sistema	Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
	depresije dihanja je odvisna od odmerka in hitrosti dajanja)			
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, čezmerno izločanje sline			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				nenormalni rezultati jetrnih testov, z zdravili povzročena okvara jeter*
Bolezni kože in podkožja		eritem, morbiliformni izpuščaj, eksantem		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja		

* po dolgotrajni uporabi (> 3 dni) ali pri zlorabi zdravil

Ko se esketamin uporabi kot edini anestetik, ima lahko do 30 % bolnikov od odmerka odvisen odziv v fazi okrevanja. Prebujanje po prejemu anestezije pogosto spremljajo zelo doživete sanje, z ali brez psihomotorične dejavnosti, ki se lahko kažejo v obliki nočnih mor ali halucinacij, zmedenosti, deliriju (pogosto z občutki disociacije ali občutki lebdenja) in nerazumnem vedenju. Pogostnost teh reakcij se zmanjša, če zdravilo Sinmelan uporabite v kombinaciji z benzodiazepinom. Prehodna depresija dihanja zaradi motenj centralnega živčnega sistema lahko nastopi pri intravenski indukciji in je odvisna od odmerka in hitrosti injiciranja.

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinični znaki prevelikega odmerka so konvulzije, zastoj srca in depresija dihanja.

Depresijo dihanja je treba zdraviti z dopolnilno ali nadzirano ventilacijo, dokler se spontano dihanje ponovno ne vzpostavi.

Konvulzije je treba zdraviti intravensko z diazepamom. Če to zdravljenje ne da želenih rezultatov, se priporoča intravenska uporaba fenitoina ali tiopentala.

Ni posebnega protistrupa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: splošni anestetiki, oznaka ATC: N01AX14

Esketamin je hitro delujoči anestetik in analgetik. Povzroča disociativno anestezijo. Učinek analgetika nastopi pri odmerkih, ki so manjši od odmerkov za disociativno anestezijo, in traja dlje. Ti farmakološki učinki nastanejo, ker esketamin blokira receptorje N-metil-D-aspartat (NMDA).

Ketamin-racemat sestavljata enantiomera esketamin ((S)-ketamin) in (R)-ketamin. Razmerje analgetično-anestetičnega učinka med (R)- in (S)-izomero je 1 : 4. Učinkovitost (S)-ketamina je v primerjavi z racemno obliko ketamina 1,5 : 1.

Med anestezijo z esketaminom se lahko na EEG pokažejo znaki prekinjanja bioelektrične dejavnosti v možganski skorji, predvsem v sprednjem predelu, ter aktiviranje subkortikalnih struktur. Ker ostane

mišični tonus prisiljen ali zvišan, se zaščitni refleksi praviloma ne zmanjšajo. Prag za pojav konvulzij se zniža. Med spontanim dihanjem se lahko poviša tlak cerebrospinalne tekočine, kar se da preprečiti z zadostno mehansko ventilacijo.

Zaradi simpatikomimetičnega učinka esketamina se poviša krvni tlak in pospeši srčni utrip, zaradi česar se povišata poraba kisika v srcu ter koronarni krvni pretok. Nasprotni (refleksni) mehanizem skoraj ne vpliva na periferni žilni upor.

Po uporabi esketamina so poročali o zmerni hiperventilaciji, ne da bi se pomembno spremenile ravni plinov v krvi. Esketamin učinkuje sproščujoče na bronhialno muskulaturo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Esketamin se hitro absorbira po intramuskularnem dajanju zdravila. Biološka uporabnost po intramuskularni uporabi je 93%. Ketamin se zazna v plazmi po 4 min in doseže največjo plazemsko koncentracijo v 5 do 30 min po injiciranju pri $t_{\max}$ 22 min, $C_{\max}$ 243 ng/ml, po odmerku 0,5 mg/kg.

Po intravenski infuziji 40 mg/h/70 kg je $t_{\max}$ 110 min, $C_{\max}$ 305 ng/ml z AUC 142 ng*h/ml.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je okoli 10-30%. Esketamin ima dvofazni plazemski profil, pri katerem faza porazdelitve traja 45 minut z razpolovnim časom porazdelitve 10 do 15 minut, kar klinično ustreza anestetičnemu učinku. Za standardizirano osebo s telesno težo 70 kg so izmerili volumen porazdelitve v centralnem prostoru 38,7 l/70 kg in volumen porazdelitve v perifernem prostoru 120 l/70 kg.

Biotransformacija

Esketamin se presnavlja pretežno v jetrih. Esketamin se N-demetilira in hidroksilira na cikloheksanskem obroču. CYP2B6 je primarni encim, odgovoren za N-demetilacijo esketamina v norketamin. Norketamin se dalje demetilira v dehidronorketamin prek CYP2B6. Norketamin ima dokazano 1/3 potentnosti esketamina. CYP3A5 in CYP2A6 sta udeležena pri hidroksilaciji esketamina. N-demetilirani in hidroksilirani metaboliti se dalje konjugirajo prek UGT in izločijo v urin.

Izločanje

Izločanje so izmerili po intravenski uporabi. Razpolovni čas za esketamin je približno 2,5 uri in približno 4 ure za norketamin. Očistek je med 60–147 l/h/70 kg. Esketamin in metaboliti esketamina se primarno izločajo v urin prek ledvic po glukuronidaciji.

Pediatrična populacija

Pri 20 otrocih (starih od 1 do 7 let) so ugotovili, da je po intravenski uporabi (bolusni odmerek 2 mg/kg v 10 sekundah) $C_{\max}$ 1860 ± 883 ng/ml. Zdi se, da pri otrocih nastane več metabolita norketamina.

V drugi študiji (4 otroci, stari od 5 do 9 let) niso ugotovili pomembnih razlik v koncentracijah pri otrocih in odraslih v časovnem intervalu do 3 ure po intravenskem injiciranju 2 mg/kg. Vendar pa so bile koncentracije po 5 urah nižje pri otrocih po intravenskem injiciranju ketamina in razlika je bila pomembna. Navidezni volumni porazdelitve po intravenskem injiciranju so bili podobni pri otrocih in odraslih. Razpolovni čas je bil krajši (100 oziroma 153 minut) in očistek plazme večji (16,8 oziroma 12,6 ml/min/kg) pri otrocih kot pri odraslih. Prav tako tudi v 5 minutah po intramuskularnem injiciranju ketamina (6 mg/kg) 5 otrokom (starim od 4 do 9 let) v primerjavi z odraslimi po tako

intravenski kot intramuskularni uporabi. Te razlike so pomembne do 1 ure po intravenskem in intramuskularnem injiciranju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) v odmerkih, ki povzročajo blago do zmerno anestezijo, kažejo, da uporaba anestetikov med obdobjem pospešene rasti možganov ali sinaptogeneze povzroči izgubo celic v razvijajočih se možganih, ki jo je mogoče povezati z dolgotrajnimi kognitivnimi motnjami. Klinični pomen teh nekliničnih ugotovitev ni znan.

V raziskavah z enkratnim ali ponavljajočim dajanjem zdravila intravensko so poročali o simptomih zastrupitve zaradi pretiranih farmakodinamičnih učinkov esketamina.

Raziskave genotoksičnosti in vitro in in vivo niso dale dokazov o morebitni genotoksičnosti.

Dolgoročne študije o rakotvornosti niso bile opravljene.

V študijah toksičnega vpliva na razmnoževanje so poročali o povečani postnatalni smrtnosti do 4 dni po porodu v perinatalni/postnatalni študiji pri podganah in v vseh skupinah odmerjanja, kar lahko pripišemo nezadostni skrbi in negi samice za zarod.

Drugi parametri razmnoževanja niso bili prizadeti pri nobeni skupini odmerjanja. Podobno niso zabeležili vpliva na starše generacije F1 in njihovo obnašanje pri razmnoževanju. Teratogene lastnosti niso bile ugotovljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Sinmelan je kemično nezdružljivo z barbiturati in diazepamom zaradi nastajanja precipitata. Zato teh snovi ni dovoljeno zmešati v eni brizgi ali tekočini za infuzijo.

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

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

Kemična in fizikalna obstojnost zdravila po odprtju sta dokazani za obdobje 48 ur, pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Simmelan 5 mg/ml raztopina za injiciranje

- 5 ml (25 mg) v ampuli (steklo, tip I), v škatli po 5, 10, 20, 30, 50, 100
- 20 ml (100 mg) v ampuli (steklo, tip I), v škatli po 5, 10, 20, 30, 50, 100

Simmelan 25 mg/ml raztopina za injiciranje

- 10 ml (250 mg) v ampuli (steklo, tip I), v škatli po 5, 10, 20, 30, 50, 100

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Simmelan lahko razredčite z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) in raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Za pripravo raztopine z 0,5 mg/ml esketamina: dodati je potrebno 10 ml zdravila Simmelan 25 mg/ml raztopina za injiciranje v 500 ml 5 % dekstroze ali 0,9 % raztopine NaCl. Raztopina, ki jo pripravite v aseptičnih pogojih, je uporabna največ 24 ur, če jo shranite pri temperaturi do 25 °C. Raztopina, ki ni bila pripravljena v aseptičnih pogojih, je uporabna največ 24 ur, če jo shranite pri temperaturi od 2 do 8 °C, ali 12 ur, če jo shranite pri temperaturi do 25 °C.

Redčenja zdravila Simmelan 5 mg/ml raztopina za injiciranje se ne priporoča.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pred dajanjem je treba raztopino vizualno pregledati glede nenormalnih delcev ali prekomerne obarvanosti. Uporabiti je treba samo bistro, brezbarvno ali rahlo obarvano raztopino, ki praktično ne vsebuje vidnih delcev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02534/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 2. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 5. 2024