

**PARKE-DAVIS****Ketanest® S**

Ketanest® S 5 mg/ml (5 ml)
Ketanest® S 5 mg/ml (20 ml),
 Injektionsflaschen
Ketanest® S 25 mg/ml (2 ml)
Ketanest® S 25 mg/ml (10 ml)
Ketanest® S 25 mg/ml,
 Injektionsflaschen

Wirkstoff: Esketaminhydrochlorid**Zusammensetzung****Arzneilich wirksamer Bestandteil**

Ketanest S 5 mg/ml (5 ml)
 1 ml Injektionslösung enthält
 5,77 mg Esketaminhydrochlorid
 entsprechend 5 mg Esketamin.
 1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung ent-
 spricht 25 mg Esketamin.

**Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektions-
flaschen**

1 ml Injektionslösung enthält
 5,77 mg Esketaminhydrochlorid
 entsprechend 5 mg Esketamin.
 1 Injektionsflasche mit 20 ml Injektionslö-
 sung entspricht 100 mg Esketamin.

Ketanest S 25 mg/ml (2 ml)

1 ml Injektionslösung enthält
 28,83 mg Esketaminhydrochlorid
 entsprechend 25 mg Esketamin.
 1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung ent-
 spricht 50 mg Esketamin.

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml)

1 ml Injektionslösung enthält
 28,83 mg Esketaminhydrochlorid
 entsprechend 25 mg Esketamin.
 1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung ent-
 spricht 250 mg Esketamin.

Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen

1 ml Injektionslösung enthält
 28,83 mg Esketaminhydrochlorid
 entsprechend 25 mg Esketamin.
 1 Injektionsflasche mit 10 ml Injektionslö-
 sung entspricht 250 mg Esketamin.
 1 Injektionsflasche mit 50 ml Injektionslö-
 sung entspricht 1250 mg Esketamin.

Sonstige Bestandteile

Ketanest S 5 mg/ml (5 ml)
Ketanest S 25 mg/ml (2 ml)
Ketanest S 25 mg/ml (10 ml)
 Natriumchlorid, Salzsäure 0,36 %, Wasser
 für Injektionszwecke.

**Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektions-
flaschen**

Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen
 Benzethoniumchlorid, Natriumchlorid, Salz-
 säure 0,36 %, Wasser für Injektionszwecke.

**Darreichungsform und Packungs-
größen**

Ketanest S 5 mg/ml (5 ml)
 10 Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung.
 Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Ampullen
 mit je 5 ml Injektionslösung.

**Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektions-
flaschen**

5 Injektionsflaschen mit je 20 ml Injektionslö-
 sung.
 Klinikpackung mit 25 (5 × 5) Injektionsfla-
 schen mit je 20 ml Injektionslösung.

Ketanest S 25 mg/ml (2 ml)
 10 Ampullen mit je 2 ml Injektionslösung.
 Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Ampullen
 mit je 2 ml Injektionslösung.

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml)
 Klinikpackung mit 25 (5 × 5) Ampullen mit je
 10 ml Injektionslösung.

Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen
 5 Injektionsflaschen mit je 10 ml Injektionslö-
 sung.
 Klinikpackung mit 25 (5 × 5) Injektionsfla-
 schen mit je 10 ml Injektionslösung
 sowie
 Klinikpackung mit 25 (5 × 5) Injektionsfla-
 schen mit je 50 ml Injektionslösung.

**Mittel zur Narkosedurchführung
Anästhetikum mit analgetischer
Wirkung****Pharmazeutische Unternehmer**

PARKE-DAVIS GmbH
 Pfizerstr. 1
 76139 Karlsruhe
 Telefon: (07 21) 61 01-01
 Telefax: (07 21) 62 03-01
 und
 PFIZER GmbH
 Pfizerstr. 1
 76139 Karlsruhe
 Telefon: (07 21) 61 01-01
 Telefax: (07 21) 62 03-01

Hersteller

**Ketanest S 5 mg/ml (5 ml),
 Ketanest S 25 mg/ml (2 ml),
 Ketanest S 25 mg/ml (10 ml),
 Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen
 mit 50 ml:**
 GÖDECKE GmbH
 Pfizerstraße 1
 76139 Karlsruhe
 in der Betriebsstätte
 Mooswaldallee 1
 79090 Freiburg

**Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektionsfla-
 schen,
 Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen
 mit 10 ml:**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
 Pottery Road
 Dun Laoghaire
 County Dublin
 Ireland

Anwendungsgebiete

- Zur Einleitung und Durchführung einer All-
gemeinanästhesie (Vollnarkose) ggf. in
Kombination mit Schlafmitteln (Hypnotika)
- Zur Ergänzung bei Regionalanästhesien
(örtliche Betäubung)
- Zur Anästhesie und Schmerzbekämpfung
(Analgesie) in der Notfallmedizin
- Zur Intubation im Status asthmaticus in
Kombination mit einem Muskelrelaxans,
wenn andere spezifische Maßnahmen
nicht erfolgreich waren
- Zur Schmerzbekämpfung bei künstlicher
Beatmung (Intubation)

Hinweis

In der Kinderchirurgie sowie in der Notfall-
 medizin wird Ketanest S¹ meist nur allein
 verwendet; bei den anderen Indikationen
 wird die Kombination mit Schlafmitteln emp-
 fohlen.

Gegenanzeigen

- Ketanest S darf nicht angewendet werden:
- bei schlecht eingestelltem oder nicht be-
handeltem Bluthochdruck (arterielle Hy-
pertonie — systolischer/diastolischer
Blutdruck über 180/100 mm Hg in Ruhe)
 - bei durch die Schwangerschaft verur-
sachtem Bluthochdruck mit Eiweißaus-
scheidung über den Urin (Präeklampsie)
und Krämpfen (Eklampsie)
 - bei nicht oder ungenügend behandelter
Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyre-
ose)
 - in Situationen, die eine muskelentspannte
Gebärmutter (Uterus) erfordern, z. B. dro-
hender Gebärmutterriss (Uterusruptur),
Nabelschnurvorfall

Ketanest S darf nur mit besonderer Vorsicht
 angewendet werden:

- bei Herzschmerzen aufgrund unzurei-
chender Durchblutung der Herzkranzge-
fäße (instabile Angina pectoris) oder bei
Herzmuskelfarkt (Myokardinfarkt) in den
letzten sechs Monaten
- bei gesteigertem Hirndruck, außer unter
angemessener Beatmung
- bei erhöhtem Augeninnendruck (Glau-
kom) und perforierenden Augenverletzun-
gen
- bei Eingriffen im Bereich der oberen
Atemwege

Über eine Anwendung von Ketanest S in der
Schwangerschaft und Stillzeit liegen bis-
 her keine ausreichenden Erfahrungen vor.
 Ketanest S sollte daher in den ersten 3 Mo-
 naten der Schwangerschaft und in der Still-
 zeit nicht angewendet werden. Ketanest S
 passiert die Plazenta. Bei Dosen von mehr
 als 1 mg Esketamin/kg KG i.v. muss mit
 einer Atemdepression des Neugeborenen
 gerechnet werden.

**Vorsichtsmaßnahmen für die
Anwendung**

Bei ambulanten Operationen muss bis zur
 Entlassung eine angemessene kontinuier-
 liche Überwachung des Patienten gewähr-
 leistet sein.

Eine kontinuierliche Überwachung der Herz-
 funktion während des Eingriffs ist bei Patien-
 ten mit Hypertonie oder kardialer Dekom-
 pensation erforderlich.

Bei Eingriffen mit viszeralen Schmerzen ist
 Relaxation und zusätzliche Analgesie (Lach-
 gas/Sauerstoff) angezeigt.

Bei Alkoholintoxikation ist für die Anwen-
 dung von Ketanest S Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit bekannten schweren Angi-
 na-pectoris-Anfällen in der Anamnese ist für
 die Anwendung von Ketanest S Vorsicht ge-
 boten.

¹ Alle für Ketanest S gemachten Angaben gelten für Keta-
 nest S 5 mg/ml und Ketanest S 25 mg/ml (Ampullen und
 Injektionsflaschen).

Beim Einsatz von Ketanest S beim Schockpatienten sind selbstverständlich die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, O₂-Zufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist bei Verwendung von Ketanest S besondere Vorsicht geboten.

Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei **Kindern** mit Reflexsteigerung (Hyperreflexie) und Stimmlitzkrampf (Laryngospasmus) zu rechnen. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein.

Verkehrshinweis

Nach einer Narkose mit Ketanest S darf der Patient mindestens 12 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder ohne sicheren Halt arbeiten.

Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

In Kombination mit Schlafmitteln, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es unter Anwendung von Ketanest S zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen, aber auch zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer.

Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Ketanest S die Aufwachphase verlängern.

Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen und direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika kann im Zusammenhang mit der Gabe von Ketanest S zum Auftreten einer Blutdrucksteigerung (arterielle Hypertonie) und einer Herzfrequenzbeschleunigung (Tachykardie) führen.

Die anästhetische Wirkung von Halothan wird durch Gabe von Ketanest S verstärkt, sodass niedrigere Dosierungen ausreichend sein können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketanest S und Halothan kann sich das Risiko erhöhen, durch die zusätzliche Gabe von Epinephrin Herzrhythmusstörungen auszulösen.

Die Wirkung bestimmter Skelettmuskeltonushemmer (nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien) kann verlängert sein. In Kombination mit Aminophyllin tritt möglicherweise eine Absenkung der Krampfschwelle ein.

Inkompatibilitäten

Ketanest S darf nicht mit Barbituraten, Diazepam, 4-Hydroxybuttersäure (Natriumsalz), Theophyllin, Furosemid-Natrium oder Natriumhydrogencarbonat gemischt werden, da sie chemisch unverträglich sind und es zur Ausfällung kommen kann.

Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg KG i.v.

bzw. 2 bis 4 mg/kg KG i.m. verabreicht, zur Aufrechterhaltung wird die halbe Initialdosis bei Bedarf nachinjiziert, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Alternativ zur Injektion kann der Wirkstoff als Dauerinfusion in einer Dosierung von 0,5 bis 3 mg Esketamin/kg KG × Stunde verabreicht werden. Bei Mehrfachverletzung (Polytrauma) und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Zur Ergänzung (Supplementierung) einer Regionalanästhesie werden nach Bedarf 0,125 bis 0,25 mg Esketamin/kg KG × Stunde gegeben.

Für die Analgesie bei künstlicher Beatmung (intubierte Intensivpatienten) werden im Allgemeinen 0,25 mg Esketamin/kg KG als Bolus mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,2 bis 0,5 (bis 1,5) mg Esketamin/kg KG und Stunde bei gleichzeitiger Benzodiazepin-Gabe verabfolgt.

Zur Analgesie in der Notfallmedizin werden 0,25 bis 0,5 mg Esketamin/kg KG intramuskulär bzw. 0,125 bis 0,25 mg/kg KG langsam intravenös appliziert.

Zur Intubation im Status asthmaticus werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg KG intravenös, bei Bedarf bis 2,5 mg/kg KG injiziert.

Bei Anwendung als Dauerinfusion zur Analgesie bei künstlicher Beatmung sollte die Dauer der Anwendung 4 bis 6 Wochen nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Ketanest S wird langsam intravenös oder intramuskulär injiziert. Nach Bedarf kann Ketanest S nachinjiziert oder als Infusion verabreicht werden.

Zur Infusion kann entweder die unverdünnte Injektionslösung verwendet werden oder diese kann zuvor verdünnt werden. Als Trägerinfusionslösungen eignen sich isotonische Kochsalzlösung oder Glukose 5 %-Infusionslösung. Zur Analgosedierung werden z. B. 20 ml Ketanest S 25 mg/ml (500 mg Esketamin) mit 30 ml physiologischer Kochsalzlösung oder mit 30 ml Glukose 5 %-Infusionslösung verdünnt, sodass der Perfusor vollständig gefüllt ist. Alternativ kann der Perfusor auch mit 50 ml der unverdünnten Ketanest S 25 mg/ml Injektionslösung (1250 mg Esketamin) gefüllt werden. Die zu applizierende Esketamin-Menge wird über die Perfusor-Druckgeschwindigkeit gesteuert.

Ketanest S sollte als Narkotikum nur durch einen in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Trotz weitgehend erhaltener Schutzreflexe kann ein Eindringen von flüssigen oder festen Stoffen in die Atemwege (Aspiration) nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden; deshalb und wegen einer möglichen Atemdepression bei hohen Dosen oder bei rascher i.v. Injektion muss die Möglichkeit zur Intubation und Beatmung des Patienten gegeben sein.

Die gesteigerte Speichelsekretion unter Ketanest S sollte vorbeugend mit Atropin behandelt werden.

Hinweise auf Absetzphänomene bei Dauerinfusionsbehandlung liegen nicht vor.

Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Oberhalb der 25fachen üblichen anästhetischen Dosis ist mit vital bedrohlichen Symptomen zu rechnen.

Als klinische Symptome einer Überdosierung sind zu erwarten: Krämpfe, Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand.

Ein Atemstillstand ist durch assistierte Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer suffizienten Spontanatmung zu überbrücken.

Krämpfe sind durch die intravenöse Gabe von Diazepam zu behandeln. Wenn eine Behandlung mit Diazepam nicht zum Therapieerfolg führt, wird die Gabe von Phenytoin oder Phenobarbital empfohlen.

Ein spezifisches Antidot ist bislang nicht bekannt.

Nebenwirkungen

Wird Ketanest S allein als Narkotikum angewandt, so kommt es aufgrund der zentralen sympathomimetischen Wirkungen in den meisten Fällen zu Blutdruckanstieg und Herzfrequenzsteigerung.

Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve kommt es zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf.

Bei hohen Dosierungen oder schneller i.v.-Injektion kann es zur Atemdepression kommen.

Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei Kindern mit Reflexsteigerung (Hyperreflexie) und Stimmlitzkrampf (Laryngospasmus) zu rechnen. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein.

Unter nicht adäquater Beatmung kommt es häufig zur Zunahme des Hirndrucks, zur Zunahme des intraokularen Drucks und zu erhöhtem Muskeltonus.

Bei Verwendung von Ketanest S als Monoanästhetikum werden Aufwachreaktionen sowie Träume, auch unangenehmer Art, bei bis zu 30 % der Patienten in Abhängigkeit von der injizierten Dosis beobachtet. Gelegentlich treten Übelkeit und Erbrechen, erhöhter Speichelfluss (Hypersalivation), Sehstörungen, Schwindel und motorische Unruhe auf. Die Inzidenz dieser Erscheinungen wird durch Zugabe eines Benzodiazepins im Sinne einer Ataranalgesie deutlich reduziert.

In seltenen Fällen kommt es zur Hautrötung, in Einzelfällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben. Bei Patienten im Schockzustand kann es auch zu einer weiteren Blutdrucksenkung kommen.

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Bei Gabe von hohen Dosen und schneller i.v.-Injektion ist mit einem Atemstillstand zu



rechnen, der durch assistierte Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer suffizienten Spontanatmung überbrückt werden muss.

Die Gabe von Hypnotika, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, schwächt die Nebenwirkungen von Ketanest S ab.

Hinweise

Ampullen (Ketanest S 5 mg/ml (5 ml), Ketanest S 25 mg/ml (2 ml), Ketanest S 25 mg/ml (10 ml))

Der Inhalt ist für eine einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Restmengen sind zu verwerfen.

Verwendet werden darf nur eine klare und farblose Lösung.

Wegen Bruchgefahr des Behältnisses ist eine Lagerung unterhalb 0 °C zu vermeiden.

Injektionsflaschen (Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Ketanest S 25 mg/ml)

Nach Anbruch ist die Injektionslösung bei 2 bis 8 °C (Kühlschrank) bis zu 7 Tagen verwendbar.

Verwendet werden darf nur eine klare und farblose Lösung.

Wegen Bruchgefahr des Behältnisses ist eine Lagerung unterhalb 0 °C zu vermeiden.

Ampullen und Injektionsflaschen

Bei Verdünnung der Injektionslösung vor Anwendung als i.v.-Infusion:

Mittels isotonischer Kochsalzlösung oder Glukose 5 %-Infusionslösung hergestellte gebrauchsfertige Infusionslösungen sind bei 25 °C über 24 Stunden stabil.

Dennoch sollte die Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung möglichst immer frisch kurz vor Anwendung erfolgen.

Das Verfallsdatum der Packung ist auf der Faltschachtel aufgedruckt. Verwenden Sie diese Packung nicht mehr nach diesem Datum!

Stand der Information

Januar 2003

Zusätzliche Informationen für Fachkreise

Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

Pharmakologische Eigenschaften

Esketaminhydrochlorid ist ein chirales Cyclohexanonderivat mit starker analgetischer Wirkung. Gleichzeitig bewirkt es eine so genannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Diese erwünschten pharmakologischen Effekte werden in erster Linie auf die Blockade der NMDA-Rezeptoren durch Esketaminhydrochlorid zurückgeführt.

Seit Ende der 70er Jahre ist bekannt, dass sich die beiden Ketamin-Racemat-Komponenten Esketaminhydrochlorid und (R)-Ketaminhydrochlorid in einer ganzen Reihe von pharmakologischen Modellen voneinander unterscheiden und dass Esketaminhydrochlorid hauptsächlich für die erwünschte anästhetisch-analgetische Wirkung verantwortlich ist. Am Rückenmark und an peripheren Nerven wirkt Esketamin deutlich lokal-anästhetisch.

Im EEG lassen sich unter Esketamin-Anästhesie die Zeichen einer Dämpfung der bioelektrischen Großhirnrindenaktivität beobachten, vor allem in den frontalen Arealen, und eine Aktivierung subkortikaler Strukturen nachweisen. Der Muskeltonus ist erhalten oder gesteigert, sodass die Schutzreflexe im Allgemeinen nicht beeinträchtigt werden. Die Krampfschwelle wird nicht gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks ein, die bei adäquater Beatmung ausbleibt.

Aufgrund einer sympathikotonen Wirkung führt Esketaminhydrochlorid zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitig gesteigerter Koronardurchblutung zunimmt. Am Herzen selbst zeigt Esketaminhydrochlorid eine negativ inotrope und antiarrhythmische Wirkung. Der periphere Widerstand ändert sich aufgrund gegensätzlicher Einflüsse kaum.

Nach Gabe von Esketaminhydrochlorid wird eine mäßige Hyperventilation beobachtet ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase. An der Bronchialmuskulatur übt Esketaminhydrochlorid einen relaxierenden Effekt aus.

Stoffwechsel, Endokriniem, Leber-, Nieren- und Darmfunktion sowie das Gerinnungssystem werden durch Esketaminhydrochlorid nicht beeinflusst.

Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität bei der Ratte ergab für Esketamin einen LD₅₀-Wert von 35 mg/kg. Für racemisches Ketamin wurde derselbe Wert gefunden, während die LD₅₀ von (R)-Ketamin bei 41,5 mg/kg lag.

b) Chronische Toxizität

Bei wiederholter i.v.-Verabreichung über 13 Wochen an Ratten war das Körpergewicht der Tiere ab einer Dosis von 8 mg Esketaminhydrochlorid/kg/Tag erniedrigt. Zusätzlich traten ab dieser Dosierung erhöhte Atemfrequenz und Bauchlage mit anschließender verringerter Atemfrequenz und Ataxie auf. Außerdem war das Milzgewicht dosisabhängig erniedrigt. Nach i.v.-Injektion einer äquianästhetischen Ketamin-Racemat-Dosis (16 mg/kg/Tag) wurden ebenfalls alle oben beschriebenen toxischen Symptome beobachtet — allerdings ausgeprägter als nach Gabe von 8 mg/kg/Tag des S-Enantiomers.

c) Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Aus den durchgeführten In-vitro- (AMES-Test, HGPRT-Test an V79-Zellen, Chromosomenschäden an Humanlymphozyten) und

In-vivo-Mutagenitätsstudien (Chromosomenanalyse am Knochenmark der Ratte) ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kanzerogenität von Ketanest S liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

In einer Peri-/Postnatalstudie an Ratten wurden die Muttertiere vom Tag der Konzeption bis zum 21. Tag der Laktation i.v. mit Esketaminhydrochlorid (1,4 und 16 mg/kg/Tag) bzw. mit racemischem Ketaminhydrochlorid (16 mg/kg/Tag) behandelt. Wie bei der oben erwähnten 13-Wochen-Studie wurden erhöhte Atemfrequenz, Bauchlage und Ataxie beobachtet, wobei diese Symptome bei gleicher Dosierung (16 mg/kg/Tag) des S-Enantiomers und des Racemats vergleichbar waren.

In allen Dosisgruppen zeigte sich eine erhöhte postnatale Mortalität bis Tag 4 p.p., die wahrscheinlich auf eine mangelnde Brutpflege durch die Muttertiere zurückzuführen ist. Sonstige Reproduktionsparameter waren in keiner Dosisgruppe beeinflusst. Ebenso zeigte sich kein Einfluss auf die Elterntiere der F₁-Generation und deren Reproduktionsverhalten. Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergaben sich nicht.

Pharmakokinetik

Im Gegensatz zu den pharmakodynamischen Differenzen sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der Enantiomere des Ketaminhydrochlorids sehr ähnlich, d. h., es bestehen auch keine oder nur unwesentliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Esketaminhydrochlorid und racemischem (±)-Ketaminhydrochlorid. Somit kann man auf die pharmakokinetischen Erfahrungen mit dem (±)-Ketaminhydrochlorid (im Folgenden „Ketaminhydrochlorid“ genannt) zurückgreifen.

Ketaminhydrochlorid flutet nach intravenöser Bolusgabe im Gehirn rasch an; die Spitzenkonzentrationen werden innerhalb 1 Minute erreicht. Dabei finden sich ca. 6,5fach höhere Konzentrationen im Hirngewebe als im Plasma.

Ketaminhydrochlorid passiert die Plazentaschranke. Es wird nach intramuskulärer Gabe in den M. deltoideus rasch (Resorptionshalbwertszeit 2 bis 17 Minuten) resorbiert. Nach Gabe von 0,5 mg Ketaminhydrochlorid/kg wurden nach einer Lag-time von weniger als 4 Minuten maximale Plasmakonzentrationen von 243 ng/ml (100 bis 425 ng/ml) nach 22 Minuten (5 bis 30 Minuten) gemessen (6 Probanden).

Ketaminhydrochlorid ist nach i.m.-Applikation zu 93 % bioverfügbar. Es wird zu etwa 47 % an Plasmaprotein gebunden.

Die Metabolisierung erfolgt rasch und weitgehend quantitativ. Die metabolische Clearance ist demzufolge hoch und beträgt 1200 bis 1500 ml/min. Dabei entstehen u. a. durch N-Demethylierung (±)-Norketamin und ein durch Dehydratisierung entstehendes (±)-Cyclohexanon-Derivat, die etwa 1/3 bis 1/10 bzw. 1/10 bis 1/100 der anästhetischen Wirkung von Ketaminhydrochlorid haben.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Ketaminhydrochlorid liegt zwischen 79 Minuten (nach kontinuierlicher Infusion) und 186 Minuten (nach niedrigdosierter i.v.-Gabe), für (\pm)-Norketamin wurden 240 Minuten gemessen. Nach vorliegenden vereinzelt Befunden dürfte sich die Pharmakokinetik bei Dauerinfusionsbehandlung nicht wesentlich ändern.

Ketaminhydrochlorid und seine Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert. Nach Gabe von ^3H -Ketaminhydrochlorid fand man im 120-h-Harn 91 bis 97 % der Gesamtradioaktivität im Urin und nur 3 % in den Faeces wieder. Im 72-h-Urin werden nur 2,3 % bzw. 1,6 % der Dosis als freies Ketaminhydrochlorid bzw. als freies (\pm)-Norketamin und 16 % der Dosis als Dehydronorketamin ausgeschieden.

Im Rahmen einer klinisch-therapeutischen Studie (7 bis 8 Patienten pro Gruppe) wurden die Plasmaspiegelverläufe der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I (Norketamin) und II (Cyclohexanon-Derivat) nach i.v.-Gabe von 2 mg/kg Ketamin-Racemat, 1 mg/kg Esketamin bzw. 3 mg/kg (R)-Ketamin verfolgt. In allen Fällen verliefen die Plasmaspiegelkurven der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I und II weitgehend parallel, d. h. ohne erkennbare pharmakokinetische Unterschiede. Ebenso waren die Ausscheidungsprofile in allen drei Gruppen vergleichbar.

In 2 weiteren neueren Studien konnte die Ähnlichkeit des pharmakokinetischen Profils von Esketamin mit dem von Ketamin-Racemat und (R)-Ketamin bestätigt werden.

Esketamin wies lediglich die Tendenz zu einer schnelleren Elimination mit einer größeren totalen Clearance als (R)-Ketamin und Ketamin-Racemat auf, was eine verbesserte Steuerbarkeit in der klinischen Anwendung verspricht.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Hinweis

Ketanest S ist latexfrei.

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf