

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketalar 10, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg ketaminy (*Ketaminum*) w postaci ketaminy chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ketalar 10, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, zawiera 53 mg sodu w każdej fiołce 20 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania:

- Jako pojedynczy środek znieczulający do krótkich zabiegów diagnostycznych i chirurgicznych, niewymagających zwiótczenia mięśni szkieletowych.
- Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego przed zastosowaniem innych środków znieczulających.
- Jednoczesne stosowanie z innymi lekami znieczulającymi.

Szczególne rodzaje zastosowań lub typy zabiegów:

- Jeżeli bardziej wskazane jest podanie domięśniowe.
- Chirurgiczne opracowanie ran, bolesne opatrunki, przeszczepy skóry u pacjentów poparzonych i inne zabiegi chirurgiczne obejmujące powłoki ciała.
- Niektóre zabiegi neurologiczne, radiodiagnostyczne i lecznicze u dzieci, wymagające unieruchomienia.
- Jeżeli kontrola drożności dróg oddechowych jest trudna.

Ketamina jest wskazana do stosowania u dzieci i dorosłych.

Uwaga: Ketamina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności w zabiegach chirurgicznych obejmujących gardło, krtani lub tchawicę, ponieważ zwiększa wydzielanie śliny i wydzieliny tchawiczo-oskrzelowej oraz niedostatecznie hamuje odruchy gardłowe i krtaniowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

UWAGA: Wszystkie dawki podano w przeliczeniu na ketaminę - zasadę.

Dorośli, osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) oraz dzieci

Wykazano, że w zabiegach chirurgicznych u pacjentów w podeszłym wieku ketamina może być stosowana sama lub w skojarzeniu z innymi środkami znieczulającymi.

Przygotowanie do zabiegu

1. Produkt Ketalar 10 był bezpieczny podczas podawania jako jedyny środek znieczulający u pacjentów niebędących na czczo. Jednak ze względu na możliwość powodowania wymiotów oraz niemożność przewidzenia konieczności stosowania innych leków znieczulających lub środków zwiotczających mięśnie, podczas przygotowania do planowych zabiegów chirurgicznych zaleca się, aby pacjent nie przyjmował żadnych środków doustnych i był na czczo przez co najmniej 6 godzin przed znieczuleniem. Stosowanie ketaminy jest możliwe u pacjentów niebędących na czczo, jeśli według oceny lekarza korzyści z zastosowania produktu przewyższają potencjalne ryzyko.
2. Ketamina zwiększa wydzielanie śliny. Przed zastosowaniem środka znieczulającego należy z odpowiednim wyprzedzeniem podać atropinę, hioscynę lub glikopirrolat, lub inny lek zmniejszający wydzielanie śliny.
3. Midazolam, diazepam, lorazepam lub flunitrazepam stosowane jako premedykacja, lub środki wspomagające ketaminę skutecznie zmniejszały częstość negatywnych objawów wybudzania z narkozy.

Początek i czas trwania znieczulenia

Tak jak w przypadku innych ogólnych środków znieczulających, indywidualna reakcja na Ketalar 10 różni się w zależności od dawki, drogi podania, wieku pacjenta oraz jednocześnie stosowanych leków, w związku z czym nie można jednoznacznie ustalić zaleceń dotyczących dawkowania. Dawkę należy dostosować do potrzeb danego pacjenta.

Ze względu na szybki początek działania po podaniu dożylnym, podczas podawania produktu pacjent powinien znajdować się w pozycji podpartej. Dawka dożylna 1 do 2 mg/kg mc. zazwyczaj powoduje znieczulenie do operacji w czasie od 30 sekund do 1 minuty po wstrzyknięciu, a działanie znieczulające utrzymuje się najczęściej przez 5 do 10 minut. Dawka domięśniowa 10 mg/kg mc. zazwyczaj powoduje znieczulenie do operacji w czasie 3 do 4 minut po wstrzyknięciu, a działanie znieczulające utrzymuje się najczęściej przez 12 do 25 minut. Odzyskiwanie świadomości następuje stopniowo.

A. Ketalar 10 stosowany jako jedyny środek znieczulający.

Infuzja dożylna

Nie zaleca się rozcieńczania produktu Ketalar 10.

Do sporządzania roztworu do infuzji służy produkt Ketalar 50.

Dawkowanie w położnictwie

W położnictwie, w przypadku porodu naturalnego lub poprzez cesarskie cięcie, zalecane są dawki od 0,2 do 1 mg/kg mc. w podaniu dożylnym (patrz punkt 4.6).

Jednakże, brak jest danych na temat podtrzymującej dawki ketaminy stosowanej w infuzji w położnictwie i nie można ustalić zalecanych dawek.

Podawanie przerywane

Wprowadzenie do znieczulenia

Podawanie dożylne

Początkowa dawka ketaminy podawana dożylnie może wynosić od 1 mg/kg mc. do 4,5 mg/kg mc. Przeciętna dawka konieczna do uzyskania znieczulenia do zabiegu chirurgicznego trwającego od 5 do 10 minut wynosi 2,0 mg/kg mc. Zaleca się, by dożylne podawanie roztworu ketaminy wykonywać powoli (przez 60 do 120 sekund). Szybsze podanie produktu może spowodować depresję oddechową oraz zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Podawanie domięśniowe

Początkowa dawka ketaminy podawana domięśniowo może wynosić od 6,5 do 13 mg/kg mc., najczęściej 10 mg/kg mc. Niska początkowa dawka domięśniowa 4 mg/kg mc. była stosowana w mniej bolesnych zabiegach diagnostycznych. Dawka 10 mg/kg mc. zapewnia zazwyczaj 12 do 25 minut okresu znieczulenia do zabiegu chirurgicznego.

Dawkowanie w położnictwie

Brak jest danych na temat stosowania domięśniowego ketaminy w położnictwie i nie można ustalić zalecanych dawek. Dostępne dane farmakokinetyczne znajdują się w punkcie 5.2.

Podtrzymywanie znieczulenia

Zmniejszenie głębokości znieczulenia objawia się oczopląsem, ruchami w odpowiedzi na bodziec oraz wydawaniem dźwięków. Znieczulenie podtrzymuje się poprzez podawanie dodatkowych dawek ketaminy dożylnie lub domięśniowo. Jednakże, brak jest danych na temat podtrzymującej dawki ketaminy stosowanej w położnictwie i nie można ustalić zalecanych dawek.

Każda dodatkowa dawka podtrzymująca wynosi dla wybranej drogi podtrzymywania od ½ do całej dawki zalecanej przy wprowadzeniu do znieczulenia tą drogą, niezależnie od drogi podania dawki wprowadzającej.

Im wyższa była całkowita podana dawka produktu Ketalar 10, tym dłużej potrwa odzyskiwanie świadomości po znieczuleniu.

Podczas znieczulenia mogą występować nieświadome oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn. Ruchy te nie wskazują na nieodpowiednią głębokość znieczulenia i nie oznaczają konieczności podania dodatkowej dawki produktu znieczulającego.

B. Ketalar 10 jako środek wprowadzający do znieczulenia przed zastosowaniem innych leków ogólnie znieczulających.

Wprowadzenie do znieczulenia uzyskuje się przez dożylnie lub domięśniowe podanie pełnej dawki ketaminy określonej powyżej. Jeśli ketaminę podano dożylnie a główny lek znieczulający charakteryzuje powolne działanie, konieczne może być podanie drugiej dawki ketaminy w ciągu 5 do 8 minut po dawce początkowej. Jeśli ketaminę podano domięśniowo a główny lek znieczulający charakteryzuje szybkie działanie, podanie głównego leku znieczulającego można opóźnić do 15 minut po wstrzyknięciu ketaminy.

C. Ketalar 10 stosowany z innymi środkami znieczulającymi.

Ketaminę można kojarzyć z powszechnie stosowanymi lekami znieczulającymi o działaniu ogólnym i miejscowym pod warunkiem utrzymania odpowiedniej wymiany oddechowej. Zakres dawek ketaminy stosowanej jednocześnie z innymi lekami znieczulającymi jest na ogół podobny do podanego powyżej; drugi lek znieczulający może jednak niekiedy pozwolić na zmniejszenie dawki ketaminy.

Postępowanie podczas wybudzania pacjenta ze znieczulenia

Po zakończeniu zabiegu należy pacjenta obserwować i zapewnić mu spokój. Nie wyklucza to monitorowania parametrów życiowych. Jeśli podczas wybudzania u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy majaczenia przy odzyskiwaniu świadomości, należy rozważyć podanie diazepam (5 do 10 mg iv. u dorosłych). W celu przerwania ciężkich reakcji podczas wychodzenia ze znieczulenia można podać nasenną dawkę tiobarbitalu (50 do 100 mg iv.). W razie zastosowania któregośkolwiek z tych leków, okres wybudzania pacjenta może ulec wydłużeniu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z marskością wątroby lub innymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie dożylnie i podanie domięśniowe.

4.3 Przeciwwskazania

Ketalar 10 jest przeciwwskazany u pacjentów:

- w wieku poniżej 3. miesiąca życia;
- u których zwiększenie ciśnienia tętniczego może stanowić poważne ryzyko (patrz punkt 4.8);
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z rzucawką lub zagrażającą rzucawką;
- z ciężką chorobą wieńcową lub inną chorobą mięśnia sercowego;
- ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym (C.V.A.) w wywiadzie;
- z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie;
- u których podejrzewa się lub rozpoznano schizofrenię (nawet jeżeli jest dobrze kontrolowana farmakologicznie).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Produkt powinien być stosowany wyłącznie w warunkach szpitalnych przez lub pod nadzorem doświadczonych anestezjologów, chyba że zachodzi konieczność zastosowania w nagłych przypadkach.
- Podobnie jak w przypadku innych leków ogólnie znieczulających, podczas stosowania produktu Ketalar 10 należy zapewnić dostęp do sprzętu reanimacyjnego.
- Stosowanie produktu Ketalar 10 musi być zawsze poprzedzone podaniem odpowiedniej dawki atropiny, hioscyny lub innego środka zmniejszającego wydzielanie śliny.
- Produkt Ketalar 10 jest chemicznie niezgodny z barbituranami i diazepamem. W związku z powyższym, produktów tych nie należy mieszać w tej samej strzykawce lub tym samym płynie do infuzji.
- W przypadku jednoczesnego stosowania barbituranów i (lub) środków narkotycznych z produktem Ketalar 10, czas wychodzenia ze znieczulenia może ulec wydłużeniu.
- Podczas wychodzenia ze znieczulenia może wystąpić majaczenie. Częstość występowania objawów psychotycznych występujących podczas wybudzania ze znieczulenia, a zwłaszcza stanów przypominających marzenia sennie i majaczenie, można zmniejszyć poprzez stosowanie niższych dawek ketaminy w połączeniu z dożylnym podaniem diazepamu lub innego leku z grupy benzodiazepin zastosowanych do indukowania i utrzymywania znieczulenia. Częstość tych reakcji można zmniejszyć ograniczając kontakt słowny i dotykowy z pacjentem podczas wychodzenia ze znieczulenia. Powyższe nie wyklucza monitorowania parametrów życiowych.
- Ponieważ podczas znieczulenia odruchy gardłowe i krtaniowe na ogół pozostają zachowane, ketaminy nie należy stosować jako pojedynczego leku znieczulającego w zabiegach chirurgicznych lub diagnostycznych w obrębie gardła, krtani lub drzewa oskrzelowego. Jeśli ketamina jest stosowana jako pojedynczy środek znieczulający, należy unikać, o ile to możliwe, mechanicznego drażnienia gardła. W wymienionych przypadkach niezbędne może być zastosowanie leków zwiotczających mięśnie, przy zachowaniu odpowiedniej kontroli czynności oddechowej.
- Do kilku godzin po znieczuleniu mogą wystąpić wymioty.
- Duże stężenie leku w osoczu po podaniu dożylnym powodowało krótkotrwałą depresję oddechową oraz zniesienie odruchów gardłowo-krtaniowych. W celu zminimalizowania powyższych działań konieczne jest powolne wstrzykiwanie rozcieńczonego roztworu. W warunkach eksperymentalnych obserwowano aspirację środka kontrastowego podczas znieczulenia produktem Ketalar 10. W praktyce klinicznej rzadko dochodzi do aspiracji, należy jednak brać tę możliwość pod uwagę.
- Podczas zabiegu należy monitorować czynność serca u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym lub zaburzeniem czynności serca.

- W razie przedawkowania ketaminy może wystąpić depresja oddechowa; w takim przypadku konieczne jest zastosowanie wspomagania oddychania. Preferowane jest mechaniczne wspomaganie oddychania zamiast stosowania analeptyków.
- Dawkę dożylną należy podawać w czasie od 60 do 120 sekund. Szybsze podanie może spowodować wystąpienie przejściowej depresji oddechowej lub bezdechu, oraz zwiększenie ciśnienia tętniczego.
- W zabiegach chirurgicznych powodujących ból trzewny, ketaminę należy uzupełniać środkiem, który hamuje przewodzenie bólu trzewnego.
- W razie stosowania ketaminy w warunkach ambulatoryjnych pacjent może być wypisany do domu dopiero po całkowitym odzyskaniu świadomości. Później powinien pozostawać pod opieką osoby dorosłej.
- Należy zalecić pacjentom powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania ryzykownych czynności przez okres 24 godzin, lub dłużej po znieczuleniu.
- Ciśnienie tętnicze ulega zwiększeniu natychmiast po wstrzyknięciu, następnie w ciągu kilku minut osiąga wartość maksymalną i najczęściej w ciągu 15 minut po wstrzyknięciu powraca do wartości przed podaniem znieczulenia. Mediana maksymalnego zwiększenia ciśnienia tętniczego w badaniach klinicznych wahała się od 20% do 25% wartości przed znieczuleniem. W zależności od stanu pacjenta, zwiększenie ciśnienia tętniczego może być uznane za działanie niepożądane lub korzystny efekt.
- Długotrwałe stosowanie
U pacjentów długotrwałe stosujących ketaminę notowano przypadki zapalenia pęcherza moczowego, w tym krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, ostrego uszkodzenia nerek, wodonercza i zaburzenia moczowodów, zwłaszcza w razie nadużywania ketaminy. (Te działania niepożądane występują u pacjentów długotrwałe stosujących ketaminę, tj. przez okres od 1 miesiąca do kilku lat). U pacjentów, którzy stosowali ketaminę przez dłuższy czas (powyżej 3 dni), notowano również przypadki hepatotoksyczności.
- Nadużywanie produktu leczniczego i uzależnienie
Zgłaszano przypadki stosowania ketaminy jako narkotyku. Według raportów ketamina wywołuje wiele różnych objawów, między innymi: retrospekcje, omamy, dysfориę, lęk, bezsenność i dezorientację. Zgłaszano również inne działania niepożądane: patrz „Długotrwałe stosowanie”. U osób ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem lub uzależnieniem od substancji psychoaktywnych może wystąpić uzależnienie od ketaminy i rozwój tolerancji, dlatego ketaminę należy przepisywać i podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności.
- Podczas ustępowania znieczulenia mogą występować pooperacyjne stany splątania.
- Reakcje wymagające natychmiastowej pomocy występują u około 12 procent pacjentów. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, różniące się stopniem nasilenia, od przyjemnego stanu przypominającego marzenia sennie, poprzez żywe obrazy, halucynacje, koszmary nocne, po majaczenie wymagające natychmiastowej pomocy (obejmujące często uczucie dysocjacji lub unoszenia się). W niektórych przypadkach stanom tym towarzyszą splątanie, pobudzenie i irracjonalne zachowania, które raportowano jako nieprzyjemne doznania. Czas utrzymywania się takich zaburzeń wynosi zazwyczaj do kilku godzin; jednak w niektórych przypadkach obserwowano nawroty do 24 godzin po operacji.
- Powyższe reakcje są rzadziej obserwowane u dzieci i młodzieży (w wieku do 15 lat), dlatego ketaminę stosuje się szczególnie w znieczuleniu pacjentów w wieku dziecięcym. Powyższe reakcje występują również rzadziej u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Ponadto występują one rzadziej, gdy produkt jest podawany domięśniowo. Nie są znane żadne trwałe skutki oddziaływania ketaminy na psychikę.

Ketamina powinna być stosowana z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów w następujących sytuacjach:

- zwiększone ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego;
- przewlekłe nadużywanie alkoholu oraz zatrucie alkoholowe;
- marskość wątroby lub inny rodzaj zaburzeń czynności wątroby. Ketamina jest metabolizowana w wątrobie i w związku z tym może działać dłużej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zgłaszano nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby związane ze stosowaniem ketaminy,

zwłaszcza w przypadku dłuższego stosowania (ponad 3 dni) lub nadużywania produktu leczniczego. W takich przypadkach należy rozważyć zmniejszenie dawki;

- zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe (np. jaskra), ponieważ ciśnienie to może istotnie zwiększyć się już po podaniu pojedynczej dawki ketaminy;
- skłonności neurotyczne lub choroby psychiczne (np. schizofrenia i ostre psychozy);
- ostra nawracająca porfiria;
- drgawki;
- nadczynność tarczycy i pacjenci leczeni hormonami tarczycy (zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego i tachykardii);
- infekcje płuc lub infekcje górnych dróg oddechowych (ketamina nasila odruch kaszlowy, co może wywołać skurcz krtani);
- łagłe zmiany śródczaszkowe po urazie głowy, stłuczeniu mózgu lub wodogłowie;
- hipowolemia, odwodnienie lub choroby serca, szczególnie naczyń wieńcowych (np. zastoinowa niewydolność krążenia, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca);
- nadciśnienie tętnicze o stopniu łagodnym do umiarkowanego i tachyarytmia. U pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego lub niewydolnością serca należy podczas zabiegu stale monitorować czynność serca.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczej

Sód

Produkt leczniczy zawiera 53 mg sodu na każdą fiolkę 20 ml, co odpowiada 2,65% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Stosowanie barbituranów lub środków narkotycznych jednocześnie z ketaminą może wydłużać czas wychodzenia ze znieczulenia, podobnie jak stosowanie premedykacji przy użyciu leków z grupy benzodiazepin.
- Diazepam zwiększa okres półtrwania ketaminy oraz wydłuża jej działanie farmakodynamiczne. W związku z tym, może być konieczne dostosowanie dawki.
- Barbiturany oraz diazepam, jako chemicznie niezgodne z produktem Ketalar 10 z powodu wytrącania się osadu, nie powinny być podawane z tej samej strzykawki.
- Inne leki znieczulające ogólnie blokują pobudzanie przez ketaminę układu sercowo-naczyniowego zależne od ośrodkowego układu nerwowego. Po jednoczesnym zastosowaniu znieczulenia halotanem lub enfluranem występowała istotna depresja układu sercowo-naczyniowego. Jednoczesne zastosowanie halotanu spowalnia dystrybucję i redystrybucję ketaminy i hamuje jej metabolizm wątrobowy.
- Jednoczesne stosowanie diazepamu lub innych benzodiazepin powoduje zwiększenie stężenia leku w osoczu i zmniejsza klirens ketaminy.
- Jednoczesne stosowanie podtlenku azotu zmniejsza zapotrzebowanie na ketaminę.
- Jednoczesne stosowanie ketaminy z gallaminą prowadzi do tachykardii, stosowanie z pankuronium prowadzi do nadciśnienia tętniczego. Żadnego z tych środków zwiótczających mięśnie nie należy stosować jednocześnie z ketaminą.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania ketaminy u pacjentów przyjmujących hormony tarczycy, ze względu na zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego i tachykardii.
- Ketamina wydłuża czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej przez atrakurium oraz tubokurarynę i przyspiesza wystąpienie depresji oddechowej z bezdechem.
- Jednoczesne stosowanie ketaminy (szczególnie w dużych dawkach lub przy szybkim podawaniu) wraz z wżiewnymi lekami znieczulającymi może zwiększać ryzyko bradykardii, zmniejszenia ciśnienia tętniczego lub zmniejszenia pojemności minutowej serca.
- Stosowanie ketaminy z innymi środkami powodującymi depresję ośrodkowego układu nerwowego (jak alkohol, fenotiazyny, antagoniści receptora H_1 o działaniu uspokajającym, leki zwiótczające mięśnie szkieletowe) może nasilać zahamowanie ośrodkowego układu nerwowego i (lub) zwiększać ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Zmniejszenie dawki ketaminy może być

konieczne przy jednoczesnym stosowaniu innych środków o działaniu przeciwlękowym, uspokajającym lub nasennym.

- Wykazano, że ketamina może zmniejszać nasenne działanie tiopentalu.
- Jednoczesne podanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu oraz ketaminy zwiększa ryzyko wystąpienia niedociśnienia.
- Sympatykomimetyki (działające bezpośrednio lub pośrednio) oraz wazopresyna mogą zwiększać pobudzające działanie ketaminy na układ współczulny.
- Jednoczesne stosowanie z ergometryną może prowadzić do zwiększenia ciśnienia krwi.
- Podczas jednoczesnego stosowania ketaminy oraz teofiliny lub aminofiliny można zaobserwować klinicznie istotne zmniejszenie progu drgawkowego. Zgłaszano nieoczekiwane napady drgawek o typie wyprostnym podczas jednoczesnego podawania wymienionych leków.
- Leki hamujące aktywność enzymu CYP3A4 zazwyczaj zmniejszają klirens wątrobowy, powodując zwiększenie w osoczu stężenia produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 (takich jak ketamina). Przy jednoczesnym podawaniu ketaminy wraz z innymi lekami hamującymi enzym CYP3A4 konieczne może być zmniejszenie dawki ketaminy w celu osiągnięcia pożądanego wyniku klinicznego.
- Leki pobudzające aktywność enzymu CYP3A4 zazwyczaj zwiększają klirens wątrobowy, powodując zmniejszenie w osoczu stężenia produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 (takich jak ketamina). Przy jednoczesnym podawaniu ketaminy wraz z innymi lekami pobudzającymi enzym CYP3A4 konieczne może być zwiększenie dawki ketaminy w celu osiągnięcia pożądanego wyniku klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie zostało ustalone. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży, z wyjątkiem podawania produktu podczas cesarskiego cięcia lub porodu naturalnego.

Ketamina przenika przez łożysko. Niektóre noworodki narażone na działanie ketaminy podawanej matkom dożylnie podczas porodu w dawce $\geq 1,5$ mg/kg mc., doznały depresji oddechowej i uzyskiwały mniej punktów w skali Apgar, co wymagało przeprowadzenia resuscytacji.

Po podaniu dawki większej niż 2 mg/kg mc. obserwowano znaczny wzrost ciśnienia krwi u matki oraz napięcia macicy.

W położnictwie, brak jest danych na temat stosowania ketaminy podawanej domięśniowo oraz podtrzymującej dawki ketaminy podawanej dożylnie, jak również nie można ustalić zalecanych dawek. Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące podawania domięśniowego znajdują się w punkcie 5.2.

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w okresie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Ketalar 10.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjentów, że nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać niebezpiecznych czynności przez co najmniej 24 godziny po znieczuleniu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określono stosując konwencję MedDRA:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	często	halucynacje, marzenia senné, koszmary nocne, stan splątania, pobudzenie, irracjonalne zachowania
	niezbyt często	lęk
	rzadko	majaczenie*, dezorientacja*, epizody typu <i>flashback</i> (powracanie przeżytych doznań psychotycznych)*, dysforia*, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	często	oczopląs, hipertonia, ruchy toniczno-kloniczne
Zaburzenia oka	często	podwójne widzenie
	nieznana	zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego
Zaburzenia serca	często	zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie częstości pracy serca
	niezbyt często	bradykardia, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	zwiększona częstość oddechów
	niezbyt często	depresja układu oddechowego, skurcz krtani
	rzadko	niedrożność układu oddechowego*, bezdech*
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, wymioty
	rzadko	nadmierne wydzielanie śliny*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby*, polekowe uszkodzenie wątroby*.*.*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	rumień, wysypka odropodobna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	rzadko	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego*.*.**, zapalenie pęcherza moczowego*.*.**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia

* Częstość działań niepożądanych została określona na podstawie zgłoszeń zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** W przypadku dłuższego stosowania (ponad 3 dni) lub nadużywania produktu leczniczego.

*** W przypadku długotrwałego stosowania (przez okres od 1 miesiąca do kilku lat), zwłaszcza w razie nadużywania produktu leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie lub zbyt szybkie podanie ketaminy chlorowodorku może prowadzić do depresji oddechowej. Należy wówczas zastosować wspomaganie oddychania, które jest bardziej zalecane niż stosowanie analeptyków, gdyż utrzymuje odpowiednie nasycenie krwi tlenem oraz wydalanie dwutlenku węgla.

Ketamina ma szeroki margines bezpieczeństwa; w kilku przypadkach nieumyślnego przedawkowania (do 10-krotności zazwyczaj stosowanej dawki produktu) następowało stopniowe, ale całkowite wyjście ze znieczulenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki do znieczulenia ogólnego; ketamina, kod ATC N01AX03.

Ketamina jest szybko działającym ogólnym lekiem znieczulającym do podawania dożylnego lub domięśniowego o specyficznym działaniu farmakologicznym. Chlorowodorek ketaminy wywołuje znieczulenie dysocjacyjne, charakteryzujące się katalepsją, niepamięcią oraz wyraźnym znoszeniem uczucia bólu, co może utrzymywać się w okresie wybudzania. Występuje zaledwie niewielkie zmniejszenie odruchów gardłowo-krtaniowych, natomiast napięcie mięśni szkieletowych może być normalne lub nasilone w różnym stopniu. Występuje łagodne pobudzenie serca i układu oddechowego oraz niekiedy depresja oddechowa.

Mechanizm działania

Ketamina wywołuje sedację, unieruchomienie, niepamięć oraz znaczący efekt przeciwbólowy. Stan znieczulenia ogólnego wywoływany przez ketaminę, został nazwany „znieczuleniem dysocjacyjnym”, ponieważ, jak się wydaje, lek ten wybiórczo przerywa przewodzenie w obrębie asocjacyjnych szlaków mózgowych przed wywołaniem blokady uczucia somatycznego. Ketamina może w sposób wybiórczy powodować depresję układu podwzgórza i kory nowej przed wywołaniem istotnej blokady starszych rozwojowo ośrodków i szlaków (aktywujący układ siateczkowy i układ limbiczny). Przedstawiono szereg teorii mających na celu wyjaśnienie mechanizmu działania ketaminy. Obejmowały one między innymi wiązanie z receptorami N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) w ośrodkowym układzie nerwowym, oddziaływanie na receptory opioidowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i rdzenia kręgowego, a także interakcje z receptorami dla norepinefryny, serotoniny oraz muskarynowymi receptorami cholinergicznymi. Oddziaływanie na receptory N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) może być odpowiedzialne zarówno za działanie przeciwbólowe, jak i psychotyczne ketaminy. Ketamina charakteryzuje się także aktywnością sympatykomimetyczną, której skutkiem jest tachykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego, zwiększenie zapotrzebowania na

tlen w obrębie mięśnia sercowego oraz mózgu, zwiększenie mózgowego przepływu krwi oraz zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego i wewnątrzgałkowego. Ketamina ma także silne działanie rozszerzające oskrzela. Skutki kliniczne obserwowane po podaniu ketaminy obejmują zwiększenie ciśnienia tętniczego, zwiększenie napięcia mięśniowego (co może przypominać stan katatoniczny), otwieranie oczu (zwykle z towarzyszącym oczopląsem) i zwiększenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ketamina jest szybko wchłaniana po podaniu pozajelitowym.

Dystrybucja

Ketamina łatwo ulega najpierw szybkiej dystrybucji w tkankach o wysokiej perfuzji (na przykład serce, płuca, mózg), następnie w mięśniach i tkankach obwodowych, a na końcu w tkance tłuszczowej. U ludzi, po podaniu dożylnym w bolusie 2,5 mg/kg mc. faza dystrybucyjna trwa około 45 minut, zaś okres półtrwania od 10 do 15 minut, co jest związane z czasem trwania efektu anestezjologicznego (około 20 minut).

U dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, po 5 minutach po podaniu dożylnym w bolusie 2 mg/kg mc., maksymalne stężenie ketaminy w osoczu krwi wynosiło od 1,8 do 2,0 µg/ml, a po 15 minutach po podaniu domięśniowym dawki 6 mg/kg mc. stężenie to wynosiło od 1,7 do 2,2 µg/ml.

W położnictwie, po podaniu domięśniowym dawki 250 mg (około 4,2 mg/kg mc.), transfer łożyskowy z aorty matki do żyły pępowinowej wynosił 47% ketaminy (1,72 w porównaniu do 0,75 µg/ml) w trakcie porodu. U tych kobiet, średni czas porodu naturalnego od momentu podania ketaminy wynosił 12 minut.

Metabolizm

Ketamina ulega N-demetylacji w wątrobie (w układzie enzymatycznym cytochromu P450) oraz hydroksylacji pierścienia cykloheksanowego, co prowadzi do powstania rozpuszczalnych w wodzie związków sprzężonych, wydalanych z moczem. Enzym CYP3A4 jest podstawowym enzymem odpowiedzialnym za N-demetylację ketaminy do norketaminy w mikrosomach ludzkiej wątroby; przy mniejszym udziale enzymów CYP2B6 i CYP2C9. Zachodzić może dalsze utlenianie z wytworzeniem pochodnych cykloheksanowych. Stwierdzono, że niesprężony N-demetylowany metabolit ketaminy charakteryzuje się działaniem ponad sześć razy słabszym niż ketamina, a niesprężona demetylowana pochodna cykloheksanowa – ponad dziesięć razy słabszym.

Eliminacja

Badania prowadzone w populacji ludzkiej wykazały, że średnio 91% podanej dawki wydalone jest z moczem, a 3% z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W opublikowanych badaniach na zwierzętach (w tym naczelnych), którym podawano dawki powodujące znieczulenie od lekkiego do umiarkowanego, wykazano, że stosowanie leków znieczulających w okresie dynamicznego rozwoju mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek w rozwijającym się mózgu, co może skutkować długotrwałymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Znaczenie kliniczne powyższych obserwacji z badań nieklinicznych nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Benzetonium chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ketalar 10 wykazuje chemiczną niezgodność z barbituranami i diazepamem, ze względu na wytrącanie się osadu. W związku z powyższym, produktów tych nie należy mieszać w tej samej strzykawce lub tym samym płynie do infuzji.

6.3 Okres ważności

5 lat.
Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej i zabezpieczone aluminiowym kapslem z PP zatyczką, w tekturowym pudełku.
5 fiolek po 20 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolka do stosowania jednorazowego. Po otwarciu: biorąc pod uwagę czystość mikrobiologiczną, jeżeli sposób otwierania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy wyrzucić.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego, należy za każdym razem przed podaniem sprawdzić wizualnie na obecność cząstek stałych i odbarwień, o ile pozwalają na to: rodzaj roztworu i opakowanie.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2046

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 czerwca 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 października 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.04.2021