

# Ketamin Labatec® 10 mg/ml, 50 mg/ml

Labatec Pharma SA

## Zusammensetzung

### Wirkstoffe

Ketaminum ut Ketamini hydrochloridum.

### Hilfsstoffe

Natrii chloridum, Benzethonii chloridum, Aqua ad iniectabilia.

Ketamin Labatec 10 mg/ml enthält 2.96 mg Natrium pro ml bzw. 59.2 mg pro 20 ml Flasche.

Ketamin Labatec 50 mg/ml enthält 0.63 mg Natrium pro ml bzw. 6.3 mg pro 10 ml Flasche.

## Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

### Ketamin Labatec 10 mg/ml

Flasche (200 mg/20 ml): 1 ml Injektionslösung (i.v./i.m.) / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.) enthält: Ketaminum 10 mg ut Ketamini hydrochloridum.

### Ketamin Labatec 50 mg/ml

Flasche (500 mg/10 ml): 1 ml Injektionslösung (i.v./i.m.) / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.) enthält: Ketaminum 50 mg ut Ketamini hydrochloridum.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Ketamin Labatec eignet sich

1. Als Monoanästhetikum vorwiegend für kurzdauernde diagnostische und therapeutische Eingriffe im Kindesalter und für spezielle Situationen im Erwachsenenalter. Durch die Verabreichung zusätzlicher Dosen kann die Anästhesie verlängert werden. Falls erforderlich kann Ketamin Labatec mit einem Muskelrelaxans unter Beachtung der für diese Mittel notwendigen Beatmungsvorschriften kombiniert werden.
2. Zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose. Die mit Ketamin Labatec eingeleitete Narkose kann mit allen gebräuchlichen Allgemeinanästhetika oder einer Ketamin Labatec-Tropf-Anästhesie mit Relaxierung und Beatmung fortgeführt werden.
3. Zur Kombination mit anderen in der Anästhesie verwendeten Mitteln, z.B. mit Benzodiazepinen, u.U. in reduzierter Dosierung. Auch die Kombination mit jeder Art von Regionalanästhesie ist möglich.

Spezifische Indikationen, bei denen Ketamin, sowohl als Monoanästhetikum wie auch in Kombinationen, eingesetzt wurde, sind:

Besonders schmerzhafte Eingriffe, wie unter anderem Débridement und Verbandswechsel bei Verbrennungen und Hauttransplantationen und andere Eingriffe der kleinen Chirurgie.

Neurodiagnostische Eingriffe wie Pneumoencephalographie, Ventrikulographie, Myelographie und Lumbalpunktionen. Diagnostische und endoskopische Eingriffe wie Bronchoskopie und Ösophagoskopie, Zystoskopie, Kolosigmoidoskopie und Biopsien. Diagnostische und operative Eingriffe in der Ophthalmologie (gelegentlich tritt Bulbusunruhe auf, siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Eingriffe in der Zahn-, Mund- und Kieferchirurgie.

Diagnostische und operative Eingriffe in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Phimosen-Operationen sowie Eingriffe an Anus und Rektum.

Extraperitoneale Eingriffe in der Gynäkologie.

In der Geburtshilfe, auch zu geburtshilflichen Eingriffen und zur Einleitung der Anästhesie beim Kaiserschnitt. Orthopädische Eingriffe und Manipulationen wie Osteosynthesen, Schenkelhalsnagelungen, Anlegen von Gipschalen und Gipsverbänden. Unter Berücksichtigung der spezifischen Herz-Kreislaufverhältnisse bei Anwendung von Ketamin Labatec zur Anästhesie bei hypotonen, alten und Risikopatienten sowie zur Einleitung der Anästhesie im Schock (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Herzkatheterismus und Angiokardiographie.

Eingriffe an Patienten, bei denen die intramuskuläre Applikation bevorzugt wird, z.B. bei Kleinkindern.

## Dosierung/Anwendung

### Übliche Dosierung

#### Präoperative Vorbereitung

Im Allgemeinen ist die übliche sechsstündige Nahrungskarenz einzuhalten, vor allem auch im Hinblick auf die u.U. notwendige zusätzliche Verabreichung eines anderen Anästhetikums oder eines Muskelrelaxans. Im Notfall kann Ketamin Labatec auch an nicht mit Sicherheit nüchterne Patienten verabreicht werden. Die unter Ketamin Labatec erhaltenen Reflexe bieten einen gewissen Schutz gegen die Aspirationsgefahr.

Die Verabreichung von Atropin, Scopolamin oder anderen sekrethemmenden Substanzen soll in gewohnter Weise durchgeführt werden.

Eine vorausgehende Behandlung mit adrenerg wirkenden Substanzen ist vorher abzusetzen.

Die Anwendung von Droperidol (0.1 mg/kg i.m.) oder Diazepam (0.1 mg/kg i.m.) hat sich zur Reduzierung von möglichen Aufwachreaktionen als günstig erwiesen.

### Dosierungsempfehlungen

Wie bei jedem Allgemeinanästhetikum variiert die individuelle Reaktion auf Ketamin Labatec in Abhängigkeit von einer Reihe von Faktoren wie der Dosis, dem Injektionsweg und dem Körpergewicht des Patienten. Die Dosierung kann demnach nicht streng fixiert werden; sie soll vielmehr individuell den Bedürfnissen jedes einzelnen Patienten angepasst werden.

Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf Ketamin-Base.

### Intravenöse Anwendung

Initialdosis: 0.7 bis 2 mg/kg Körpergewicht.

Für eine chirurgische Anästhesie von 5-10 Minuten Dauer werden erfahrungsgemäss im Durchschnitt 1-2 mg/kg Körpergewicht benötigt. Es empfiehlt sich, die Injektionslösung langsam, innerhalb eines Zeitraumes von 60 Sekunden, zu injizieren (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Nach der intravenösen Injektion ist der Patient mit einer von der Kreislaufzeit abhängigen Latenz von ca. 30 Sekunden operationsbereit.

Bei Risikopatienten, sehr alten Patienten und Patienten im Schock kann die Einleitungs-dosis bei 0.5 mg/kg Körpergewicht liegen.

Geburtshilfe: In der Geburtshilfe werden bei vaginaler Entbindung oder zur Einleitung der Anästhesie beim Kaiserschnitt intravenöse Dosen von 0.2-1.0 mg/kg empfohlen (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Angaben zur Aufrechterhaltung der anästhetischen Wirkung von Ketamin bei Gebärenden fehlen jedoch; entsprechende Dosierungsempfehlungen können daher nicht abgegeben werden.

Wegen des sehr raschen Wirkungseintritts soll die intravenöse Verabreichung am entspannt gelagerten Patienten erfolgen.

### **Intramuskuläre Anwendung**

Initialdosis: 4-8 mg/kg Körpergewicht. Die chirurgische Toleranz wird nach wenigen Minuten erreicht und erstreckt sich erfahrungsgemäss über 12-25 Minuten.

Wird die Initialdosis auf mehrere intramuskuläre Depots verteilt, muss die Dosierung reduziert werden (3-5 mg/kg).

Wie bei jeder Allgemeinanästhesie sollte das Einleitungsstadium besonders sorgfältig überwacht werden.

Geburtshilfe: Angaben zur intramuskulären Anwendung bei Gebärenden liegen nicht vor; entsprechende Dosierungsempfehlungen können daher nicht abgegeben werden. Die verfügbaren pharmakokinetischen Daten werden unter «Pharmakokinetik, Distribution» aufgeführt.

### **Verlängerung der Anästhesie**

Zur Verlängerung der Ketamin Labatec-Anästhesie kann sowohl intravenös als auch intramuskulär je nach Bedarf die halbe oder volle Dosis nachinjiziert werden. Das Auftreten von Nystagmus oder Abwehrreaktionen auf Reizung sowie Lautäusserungen sprechen für eine flachwerdende Anästhesie, die gegebenenfalls eine Nachinjektion erfordert.

Während der Anästhesie können unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten auftreten. Diese Bewegungen dürfen nicht als Zeichen einer zu flachen Anästhesie gedeutet werden und erfordern keine Nachinjektion.

Die Fortführung der intravenösen Ketamin-Narkose ist auch als Tropfinfusion möglich. Hierzu werden im Allgemeinen 500 mg Ketamin in 500 ml Glucose- oder Kochsalzlösung gegeben und mit einer Erhaltungsdosis von 20-60 Tropfen/Minute infundiert. Die erforderliche Gesamtdosierung liegt zwischen 2-6 mg/kg/Stunde, je nachdem, ob mit reinem Sauerstoff, z.B. bei einem Risikopatienten, beatmet wird (etwa 6 mg/kg/Stunde) oder eine Ergänzung mit Lachgas/Sauerstoff oder Diazepam erfolgt (2-4 mg/kg/Stunde).

Bei Tropfinfusionsnarkose mit Ketamin kann auch zur Einleitung anstatt mit einer i.v. Bolusinjektion bereits mit einer Infusionslösung in rascher Tropfenfolge (80-100 Tropfen/Min.) begonnen werden.

Reduziert man die Dosierung der Tropfinfusion erheblich (0.2-0.5 mg/kg/Stunde) wird schon eine ausgeprägte Analgesie bei nur leichter Schläfrigkeit erzielt.

### **Toleranzentwicklung**

Nach wiederholter Anwendung von Ketamin in kurzen Zeitabständen kann sich, vor allem bei Kindern, eine akute Toleranz entwickeln. Die erwünschte anästhetische Wirkung kann bei diesen Patienten durch entsprechende Erhöhung der Ketamindosis erreicht werden.

### **Spezielle Dosierungsanweisungen**

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Dosierung von Ketamin wurde bei Kindern und Jugendlichen bisher nicht adäquat untersucht. Aufgrund der begrenzten Informationen sowie der Erfahrungen wird Ketamin bei Kindern und Jugendlichen (wie bei Erwachsenen) nach Körpergewicht dosiert.

Bei Kindern unter 3 Monaten darf Ketamin wegen potentieller respiratorischer Komplikationen nicht angewendet werden.

### **Kontraindikationen**

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Ketamin oder einem der Hilfsstoffe gemäss «Zusammensetzung»;
- schlecht eingestellte oder nicht behandelte arterielle Hypertonie (systolischer/diastolischer Blutdruck über 180/100 mm Hg in Ruhe);
- Patienten, bei denen eine Blutdrucksteigerung eine erhebliche Gefährdung bedeutet (z.B. vorangegangener zerebrovaskulärer Insult);
- Präeklampsie und Eklampsie;
- nicht oder ungenügend behandelte Hyperthyreose.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Ketamin Labatec gehört - wie jedes Allgemeinanästhetikum - nur in die Hand eines mit der Allgemeinanästhesie vertrauten Arztes, da eine sorgfältige Überwachung der Atmung erforderlich ist. Wie bei jeder Allgemeinnarkose wird vorausgesetzt, dass eine zur Wiederbelebung notwendige Ausrüstung zur Verfügung steht.

Die intravenöse Injektion soll langsam, während 60 Sekunden, erfolgen. Zu rasche Injektion oder zu hohe Dosen können zu Atemdepression und Apnoe (mechanische Beatmung kann erforderlich sein!) sowie zu stärkerem Blutdruckanstieg führen.

#### **Besondere Vorsicht ist geboten bei:**

- Instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten;
- gesteigertem Hirndruck ausser unter adäquater Beatmung;
- Glaukom und perforierenden Augenverletzungen.

Eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion während chirurgischer Eingriffe ist bei Patienten mit Hypertonie oder kardialer Dekompensation erforderlich.

Da unter Ketamin eine Steigerung des Liquordruckes beobachtet wurde, sollte Ketamin Labatec bei Patienten mit einem präanästhetisch erhöhten Liquordruck mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Da die pharyngealen Reflexe im Allgemeinen erhalten sind, sollte ohne zusätzliche Verwendung von Muskelrelaxantien eine mechanische Reizung des Pharynx vermieden werden, wenn Ketamin als Monoanästhetikum verwendet wird. Bei Eingriffen an Pharynx und Larynx und Bronchialbaum kann daher insbesondere eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein.

Bei chirurgischen Eingriffen, die viszerale Schmerzen einbeziehen, kann die zusätzliche Verabreichung einer anderen analgetischen Substanz angezeigt sein.

Bei geburtshilflichen Eingriffen wie Wendungen, die eine volle Entspannung der Uterusmuskulatur erfordern, sollte Ketamin nicht als Monoanästhetikum gegeben werden.

Bei diagnostischen und operativen Eingriffen in der Ophthalmologie hat sich die zusätzliche Verabreichung einer Lokalanästhesie, die z.B. bei Strabismusoperationen subkonjunktival, äquatorial und im Muskelbereich, bei intraokulären Eingriffen retrobulbär verabreicht wird, bewährt.

Bei Alkoholintoxikation ist bei der Anwendung von Ketamin Vorsicht geboten. Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Ketamin die Erholungsphase verlängern.

Während der Aufwachphase kann es bei Monoanästhesie zu einer postoperativen, transienten Desorientierung bzw. - vor allem bei jüngeren Erwachsenen - zu lebhaften Träumen kommen. Aufwachreaktionen können reduziert werden, wenn während der Erholungsphase Ansprechen und Berühren des Patienten weitgehend vermieden werden. Die Registrierung vitaler Funktionen kann nötigenfalls in gewohnter Weise durchgeführt werden.

Bei Patienten mit bekannten schweren Angina-pectoris-Anfällen in der Anamnese ist, wie auch für andere Anästhetika, bei der Anwendung von Ketamin Vorsicht geboten.

Beim Einsatz von Ketamin bei Schockpatienten sind selbstverständlich die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, O<sub>2</sub>-Zufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist, wie mit jedem anderen Anästhetikum, besondere Vorsicht geboten.

Um eine Hypersalivation zu verhindern, soll immer eine sekretionshemmende Substanz wie Atropin verabreicht werden.

### **Langzeitanwendung**

Bei Langzeitanwendung von Ketamin, insbesondere in Verbindung mit einem Missbrauch von Ketamin, wurde über Fälle von Zystitis, einschliesslich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Hydronephrose und Uretererkrankung berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Diese unerwünschten Wirkungen entwickeln sich bei Patienten mit einer Ketamin-Langzeitbehandlung innerhalb eines Zeitraums von 1 Monat bis zu mehreren Jahren.

Bei Anwendung über einen längeren Zeitraum (>3 Tage) wurde bei Patienten Hepatotoxizität beobachtet.

### **Missbrauch und Abhängigkeit**

Es gibt Berichte über einen Missbrauch von Ketamin. Gemäss diesen kann Ketamin beispielsweise folgende Symptome verursachen: Halluzinationen, Dysphorie, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Orientierungslosigkeit und sogenannte «Flashbacks». Ausserdem wurde über Fälle von Zystitis, einschliesslich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Hydronephrose und Uretererkrankung (siehe «Unerwünschte Wirkungen») sowie über Hepatotoxizität berichtet. Menschen mit Arzneimittelmisbrauch und -abhängigkeit in der Anamnese können eine Ketaminabhängigkeit und -gewöhnung entwickeln. Aus diesen Gründen sollte Ketamin mit Vorsicht verschrieben und verabreicht werden.

### **Pädiatrische Neurotoxizität**

Präklinische Studien zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika (Flurane) oder Sedativa (Propofol, Ketamin), welche die NMDA-Rezeptoren blockieren und/oder die GABA-Aktivität verstärken, während der Zeit des schnellen Hirnwachstums oder der Synaptogenese zu einem Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn führt, was mit anhaltenden kognitiven Defiziten verbunden sein kann. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt (siehe unter «Schwangerschaft, Stillzeit» und «Präklinische Daten»).

Anästhetika und Sedativa sind ein notwendiger Bestandteil der Versorgung von Kindern, welche Operationen oder andere medizinische Verfahren oder Tests, die nicht aufgeschoben werden können, benötigen. Dabei hat sich keine bestimmte Medikamentierung als sicherer gegenüber anderen erwiesen. Bei Entscheiden hinsichtlich des Zeitpunkts der Durchführung von gewählten Verfahren mit erforderlicher Anästhesie ist der Nutzen des Verfahrens gegen die potentiellen Risiken abzuwägen.

### **Ketamin Labatec 10 mg/ml (200 mg/20 ml)**

Dieses Arzneimittel enthält 59.2 mg Natrium pro 20 ml Flasche, entsprechend 3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **Ketamin Labatec 50 mg/ml (500 mg/10 ml)**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Flasche, d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

### **Interaktionen**

Die gleichzeitige Anwendung von Ketamin mit halogenierten Anästhetika kann die Eliminationshalbwertszeit von Ketamin verlängern sowie die Erholungsphase verzögern. Besonders bei hoher Dosierung oder schneller Verabreichung zusammen mit halogenierten Anästhetika kann das Risiko für Bradykardie, Blutdruckabfall oder verminderte Herzleistung erhöht sein.

Die anästhetische Wirkung von Halothan wird durch Gabe von Ketamin verstärkt, so dass niedrigere Dosierungen ausreichend sein können.

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

Bei Einsatz von Ketamin im Rahmen von Anästhetikakombinationen sind die Nebenwirkungen, vor allem diejenigen psychotomimetischer Art, deutlich geringer ausgeprägt.

Wird Ketamin gleichzeitig mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln und Wirkstoffen angewendet (z.B., Ethanol, Phenothiazinen, sedierenden H1-Blockern oder Skelett-Muskelrelaxantien), kann dies die ZNS Sedierung potenzieren und/oder das Risiko für eine Atemdepression erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Anxiolytika, Sedativa und Hypnotika können daher verminderte Dosen von Ketamin erforderlich sein.

Insbesondere bei Kombination mit Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer von Ketamin. So ist beispielsweise bekannt, dass Diazepam die Halbwertszeit von Ketamin erhöht und dessen pharmakodynamische Wirkung verlängert. Es können deshalb Dosisanpassungen notwendig sein.

Es wurde gemeldet, dass Ketamin den hypnotischen Effekt von Thiopental antagonisiert.

Die Wirkung nicht-depolarisierender aber auch depolarisierender Muskelrelaxantien kann verlängert sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Antihypertensiva und Ketamin erhöht das Risiko für einen Blutdruckabfall.

Die gleichzeitige Einnahme von Schilddrüsenhormonen, direkt und indirekt wirkenden Sympathomimetika sowie Vasopressin kann die sympathomimetischen Wirkungen von Ketamin verstärken und zum Auftreten einer arteriellen Hypertonie und einer Tachykardie führen.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Ergometrin (in der Schweiz nicht zugelassen) kann zu erhöhtem Blutdruck führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ketamin und Theo- bzw. Aminophyllin kann es zu einer Senkung der Krampfschwelle kommen.

### **Pharmakokinetische Interaktionen**

Arzneimittel, welche die CYP3A4 Enzymaktivität inhibieren, reduzieren in der Regel die Leberclearance. Dies führt zu erhöhter Plasmakonzentration von CYP3A4 Substraten wie Ketamin. Gleichzeitige Anwendung von Ketamin mit Arzneimitteln, welche CYP3A4-Enzyme hemmen, kann daher eine Reduktion der Ketamindosierung nötig machen.

Arzneimittel, welche die CYP3A4 Enzymaktivität induzieren, erhöhen in der Regel die Leberclearance. Dies führt zu einer Abnahme der Plasmakonzentration von CYP3A4 Substraten wie Ketamin. Gleichzeitige Anwendung von Ketamin mit Arzneimitteln, welche CYP3A4-Enzyme induzieren, kann eine Erhöhung der Ketamindosierung nötig machen.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

Ketamin Labatec ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft und man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Publizierte tierexperimentelle Studien mit Anästhetika/sedierenden Medikamenten berichten von unerwünschten Wirkungen auf die Gehirnentwicklung im frühen Stadium (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Präklinische Daten»).

Ketamin ist plazentagängig und findet sich rasch im Plasma des Fetus wieder. Bei Neugeborenen, die während der Entbindung maternalen intravenösen Ketamindosen von  $\geq 1.5$  mg/kg ausgesetzt werden, muss mit Atemdepression und niedrigen Apgar-Scores gerechnet werden, die eine Neugeborenen-Reanimation notwendig machen.

Bei intravenösen Dosen über 2 mg/kg wurden deutliche Anstiege des maternalen Blutdrucks sowie des Uteruston beobachtet.

Angaben zur intramuskulären Anwendung sowie zur Aufrechterhaltung der anästhetischen Wirkung bei Gebärenden liegen nicht vor; entsprechende Dosierungsempfehlungen können daher nicht abgegeben werden. Die verfügbaren pharmakokinetischen Daten werden unter «Pharmakokinetik, Distribution» aufgeführt.

Ketamin Labatec sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig.

#### **Stillzeit**

Zu der Frage des Übertritts von Ketamin in die Muttermilch liegen keine Unterlagen vor. Ketamin Labatec soll daher in der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Ketamin Labatec hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Speziell in Situationen, bei welchen eine frühe Entlassung möglich ist, sollte die Wirkungsdauer von Ketamin und anderen Arzneimitteln, die während einer Anästhesie angewendet werden, berücksichtigt werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während 24 h nach einer Anästhesie oder länger (abhängig von der Ketamin-Dosis und den anderen angewendeten Arzneimitteln) auf das Führen eines Autos, das Bedienen einer gefährlichen Maschine oder das Unternehmen von gefährlichen Tätigkeiten verzichten sollten.

Wird Ketamin Labatec an ambulante Patienten verabreicht, muss eine postnarkotische klinische Überwachung gewährleistet sein und der Zeitpunkt der Entlassung in Begleitung eines verantwortlichen Erwachsenen jeweils vom behandelnden Arzt bestimmt werden.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Die im Folgenden angeführten Beobachtungen erklären sich zum Teil aus der Wirkungsweise von Ketamin.

Ein gewöhnlich beobachteter charakteristischer Ketamin-Effekt ist der temporäre Anstieg der Pulsfrequenz und des Blutdrucks. Die Blutdrucksteigerung mit gleichbleibender Amplitude setzt kurz nach der Injektion ein, erreicht nach wenigen Minuten ihren Höhepunkt und kehrt nach 15 Minuten gewöhnlich zu präanästhetischen Werten zurück. Bei den klinischen Untersuchungen betrug der mittlere Blutdruckanstieg 20 bis 25% der präanästhetischen Werte. Je nach dem Zustand des Patienten kann dieser Blutdruckanstieg günstig wirken oder u.U. unerwünscht sein. Bei Patienten, bei welchen aufgrund ihres Zustandes ein Blutdruckabfall vermieden werden soll, erwies sich nach bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen der stabile oder unter Ketamin leicht erhöhte Blutdruck als vorteilhaft.

Muss die kardiostimulatorische Ketamin-Wirkung vermieden werden, hat sich die Prämedikation von 0.2-0.25 mg/kg Diazepam i.v. als günstig erwiesen.

Nachfolgend werden für Ketamin die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt, welche in klinischen Studien und/oder während der Marktüberwachung beobachtet wurden. Definition der Häufigkeitskategorien: häufig  $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ , gelegentlich  $\geq 1/1000$  und  $< 1/100$ , selten  $\geq 1/10'000$  und  $< 1/1000$ , nicht bekannt: Häufigkeit kann nicht genau angegeben werden, da auf Spontanmeldungen aus der Post-Marketing-Surveillance beruhend.

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

*Selten:* Anaphylaktische Reaktion.

#### **Psychiatrische Erkrankungen**

*Häufig:* Aufwachreaktionen wie Halluzinationen, lebhafte Träume, Albträume, Verwirrung, motorische Unruhe, auffälliges Verhalten, Agitation.

*Gelegentlich:* Angstzustände.

*Selten:* Delirium, Flashback, Dysphorie, Schlaflosigkeit, Desorientierung.

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig:* Nystagmus, tonische und klonische Bewegungen, erhöhter Muskeltonus, intrakranieller Druckanstieg (ausser unter adäquater Beatmung).

*Gelegentlich:* Schwindel.

#### **Augenerkrankungen**

*Häufig:* Diplopie, Sehstörungen.

*Nicht bekannt:* Zunahme des intraokularen Drucks.

#### **Herzkrankungen**

*Häufig:* Tachykardie, Hypertonie.

*Gelegentlich:* Arrhythmie, Bradykardie.

#### **Gefässerkrankungen**

*Gelegentlich:* Hypotension.

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Häufig:* Steigerung der Atemfrequenz.

*Gelegentlich:* Laryngospasmus (oder andere Formen von Atemwegsverengungen), Atemdepression.

*Selten:* Apnoe.

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Nausea, Erbrechen.

*Gelegentlich:* Anorexie, Hypersalivation.

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Nicht bekannt:* Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (längere Anwendung oder Arzneimittelmisbrauch).

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufig:* Erythem, morbilliformes Exanthem.

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Nicht bekannt:* Akute Nierenschädigung\*, Hydronephrose\*, Uretererkrankung\*, \*\*, hämorrhagische Zystitis\*, Zystitis\*.

\* Bei Langzeitanwendung (1 Monat bis mehrere Jahre), v.a. in Verbindung mit Ketamin-Missbrauch.

\*\* Uretererkrankung: Harnleiterpolypen, Harnleiterentzündung, Harnleiterstenose und Harnleiterobstruktion.

#### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Gelegentlich:* Lokale Schmerzempfindlichkeit, Rötung der Injektionsstelle.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

#### **Überdosierung**

Bei hohen Dosen und schneller i.v.-Injektion ist mit einem Atemstillstand zu rechnen, der durch assistierte Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer adäquaten Spontanatmung überbrückt werden muss.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code

N01AX03

### **Wirkungsmechanismus**

Die dissoziative Anästhesie soll durch eine funktionelle Entkopplung des thalamoneocorticalen vom limbischen System entstehen.

Ketamin zeigt bei sub-anästhetischen Dosen eine analgetische Wirkung, die wahrscheinlich auf eine Interaktion mit dem biogenen Amin- und dem endogenen Opiat-System zurückzuführen ist.

Ketamin hat bei Tieren und beim Menschen antikonvulsive Eigenschaften. Das Arzneimittel wirkt auf die cerebralen Neurotransmitter, interagiert mit muskarinisch cholinergen Rezeptoren und mit cerebraler Acetylcholinesterase.

### **Pharmakodynamik**

Ketamin Labatec ist ein intravenös und intramuskulär injizierbares Allgemeinanästhetikum mit starker analgetischer Wirkung.

Ketamin, der Wirkstoff von Ketamin Labatec, bewirkt eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Die sedativen und hypnotischen Eigenschaften von Ketamin sind dagegen weit weniger ausgeprägt. Am Rückenmark und an peripheren Nerven zeigt Ketamin einen deutlichen lokalanästhetischen Effekt.

Der Muskeltonus ist unter Ketamin Labatec-Anästhesie erhalten oder gesteigert, so dass die Schutzreflexe im Allgemeinen nicht beeinträchtigt werden. Die Krampfschwelle wird nicht gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes ein, die bei adäquater Beatmung ausbleibt.

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

Nach Ketamingabe wird eine mässige Hyperventilation beobachtet ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase. An der Bronchialmuskulatur übt Ketamin einen relaxierenden Effekt aus.

### **Klinische Wirksamkeit**

Ketamin (Ketamin Hydrochlorid) wurde in 105 Studien bei über 12'000 operativen und diagnostischen Eingriffen an über 10'000 Patienten untersucht.

Ketamin wurde in diesen Studien als Monoanästhetikum, als Narkoseeinleitung bei der Anwendung von anderen Allgemeinanästhetika oder zur Ergänzung von schwach wirksamen Anästhetika verabreicht.

1. Debridement, schmerzhaftes Verbinden und Hauttransplantation bei Verbrennungspatienten sowie andere oberflächliche chirurgische Eingriffe.
2. Neurodiagnostische Eingriffe wie Pneumoencephalogram, Ventrikulogram, Myelogram und Lumbalpunktion.
3. Diagnostische und chirurgische Eingriffe an den Augen, am Ohr, der Nase und Mund, einschliesslich Zahnextraktion.
4. Diagnostische und chirurgische Eingriffe am Pharynx, Larynx oder den Bronchien.

**Vorsicht:** Muskelrelaxantien mit geeigneter Überwachung der Atmung können notwendig sein (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

5. Sigmoidoskopie, kleinere Eingriffe am Anus, am Rektum und Circumzision.
6. Extraperitoneale Eingriffe in der Gynäkologie, wie Dilatation und Curettage.
7. Orthopädische Eingriffe wie unblutige Reposition, Manipulation, Femoralverband, Amputation und Biopsie.
8. Bei Patienten mit tiefem Risiko Anästhetikum mit Herabsetzung der Vitalfunktionen.
9. Bei Eingriffen mit bevorzugt intramuskulärer Verabreichung.
10. Bei Eingriffen mit kardialen Kathetern.

### **Pharmakokinetik**

#### **Absorption**

Ketamin ist nach i.m. Applikation zu 93% bioverfügbar. Die Dauer der anästhetischen Wirkung wird nach einmaliger Bolusgabe durch die Verteilungshalbwertszeit von 5.5-18 Minuten bestimmt.

#### **Distribution**

Ketamin tritt leicht in die Plazenta über und verteilt sich schnell in stark durchblutetem Gewebe (z.B. Herz, Lunge und Gehirn), gefolgt von Muskelgewebe, sowie peripherem und Fettgewebe.

Nach i.v. Bolusgabe von 2.5 mg/kg beträgt die Distributionsphase von Ketamin beim Menschen ca. 45 Minuten, mit einer Halbwertszeit von 10-15 Minuten; dies entspricht einer anästhetischen Wirkdauer von etwa 20 Minuten.

Maximale Ketamin Plasmaspiegel erreichen bei Erwachsenen und Kindern ca. 1.8-2.0 µg/ml 5 Minuten nach i.v. Bolusgabe von 2 mg/kg, und ca. 1.7-2.2 µg/ml 15 Minuten nach i.m. Injektion von 6 mg/kg.

Bei Gebärenden, die eine i.m. Dosis von 250 mg (ca. 4.2 mg/kg) erhalten hatten, lag die Ketamin Plazenta-Transferrate von der Mutter-Arterie in die Umbilikalvene zum Geburtszeitpunkt bei 47% (1.72 vs. 0.75 µg/ml). Bei diesen Gebärenden betrug die durchschnittliche Geburtszeit 12 Minuten, gemessen vom Zeitpunkt der Ketamin Injektion bis zur vaginalen Geburt.

#### **Metabolismus**

Ketamin wird rasch in der Leber metabolisiert. Die N-Demethylierung von Ketamin zu Norketamin erfolgt hauptsächlich über CYP3A4; in geringerem Masse auch über CYP2B6 und CYP2C9. Sowohl Ketamin als auch seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Ketamin wird zu etwa 47% an Plasmaprotein gebunden. Die Substanz ist gut plazenta- und liquorgängig.

#### **Elimination**

Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 79 Minuten (nach kontinuierlicher Infusion) und 186 Minuten (nach niedrigdosierter i.v. Gabe), für den Metaboliten Norketamin wurden 240 Minuten gemessen.

Die Pharmakokinetik ändert sich bei Dauerinfusionsbehandlung nicht wesentlich.

#### **Kinetik spezieller Patientengruppen**

##### **Kinder und Jugendliche**

Die Absorption nach intramuskulärer Ketamin-Verabreichung scheint bei Kindern schneller zu erfolgen als bei Erwachsenen. Die Serumkonzentrationen von Norketamin (aktiver Metabolit) waren bei Kindern ebenfalls höher.

Trotz der rascheren Absorption nach intramuskulärer Injektion bei Kindern waren die Plasma-Halbwertszeit, die Clearance und das Verteilungsvolumen (im Verhältnis zum Körpergewicht) zwischen Erwachsenen und Kindern nicht signifikant unterschiedlich.

#### **Präklinische Daten**

##### **Langzeittoxizität (bzw. Toxizität bei wiederholter Verabreichung)**

Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung (3–6 Wochen) wurden an Ratte, Kaninchen, Hund und Affe durchgeführt. Nach wiederholter Verabreichung (7 Tage) an Mäusen bzw. Ratten (i.p.) entwickelte sich eine signifikante Toleranz in Bezug auf den analgetischen Effekt.

##### **Mutagenität**

Ketaminhydrochlorid wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkung untersucht. Bisherige Testergebnisse erbringen keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung, sie basieren jedoch auf einer mangelhaften Methode.

**Karzinogenität**

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kanzerogenität von Ketaminhydrochlorid liegen nicht vor. Ein kanzerogenes Potenzial von Ketamin kann daher nicht ausreichend beurteilt werden.

**Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**

Veröffentlichte Tierstudien (einschliesslich bei Primaten) zu Dosierungen, die zu einer leichten bis mässigen Anästhesie führen, zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika (Flurane) oder Sedativa (Propofol, Ketamin), welche die NMDA-Rezeptoren blockieren und/oder die GABA-Aktivität verstärken, während der Phase des schnellen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese einen Zellverlust in dem sich entwickelnden Gehirn zur Folge hat, der mit langfristigen kognitiven Defiziten verbunden sein kann. Die klinische Bedeutung dieser nicht-klinischen Befunde ist nicht bekannt.

**Sonstige Hinweise****Inkompatibilitäten**

Barbiturate, Diazepam und Ketamin Labatec dürfen nicht aus der gleichen Spritze injiziert werden, da sie chemisch unverträglich sind und ein Präzipitat bilden.

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**Haltbarkeit nach Anbruch**

Aus mikrobiologischen Gründen ist die gebrauchsfertige Zubereitung verdünnt mit Glucoselösung 5% oder NaCl-Lösung 0.9% innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Wenn die Verwendung nicht sofort erfolgt, angebrochene Durchstechflaschen im Kühlschrank (2-8 °C) aufbewahren und innerhalb von 28 Tagen aufbrauchen.

**Besondere Lagerungshinweise**

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren. Ketamin Labatec Flaschen bei Raumtemperatur (15-25 °C), in der Originalverpackung vor Licht geschützt aufbewahren.

**Hinweise für die Handhabung**

Parenteral angewandte Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikelverunreinigungen und Verfärbungen geprüft werden. Nur klare und farblose Lösung verwenden.

**Zulassungsnummer**

63231 (Swissmedic).

**ZulassungsinhaberIn**

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (GE).

**Stand der Information**

September 2021.

25815 / 11.05.2022

<b>Produkt</b> Beschreibung	<b>Firma</b> Kleinste Packung	<b>Preis</b> CHF	<b>Abgabekat.</b> Rückerstattungskat.
<b>KETAMIN Labatec 200 mg/20ml</b> N01AX03 Ketamin	Labatec Pharma SA 10 Durchstechflaschen x 20 ml		<b>B</b>
<b>KETAMIN Labatec 500 mg/10ml</b> N01AX03 Ketamin	Labatec Pharma SA 10 Durchstechflaschen x 10 ml		<b>B</b>