

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

### Ketamin-hameln 50 mg/ml Injektionslösung

Ketamin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Ketamin-hameln und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ketamin-hameln beachten?
3. Wie ist Ketamin-hameln anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ketamin-hameln aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Ketamin-hameln und wofür wird es angewendet?**

Ketamin-hameln wird angewendet bei Kindern und Erwachsenen.

Ketamin-hameln ist ein Mittel zur Narkosedurchführung und wird angewendet:

- zur Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) ggf. in Kombination mit Schlafmitteln (Hypnotika),
- zur Ergänzung bei Regionalanästhesien (örtliche Betäubung),
- zur Anästhesie und Schmerzbekämpfung (Analgesie) in der Notfallmedizin,
- zur Behandlung von häufigen und dauerhaften Anfällen von Atemnot (therapieresistenter Status asthmaticus),
- zur Schmerzbekämpfung bei künstlicher Beatmung (Intubation).

#### *Hinweis:*

In der Kinderchirurgie sowie in der Notfallmedizin wird meist nur Ketamin-hameln allein verwendet; bei den anderen Indikationen wird die Kombination mit Schlafmitteln empfohlen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ketamin-hameln beachten?**

##### **Ketamin-hameln darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Ketaminhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- bei Patienten, für die ein erhöhter Blutdruck oder ein gesteigerter Hirndruck ein ernsthaftes Risiko darstellt,
- bei schlecht eingestelltem oder nicht behandeltem Bluthochdruck (arterielle Hypertonie-systolischer/diastolischer Blutdruck über 180/100 mmHg in Ruhe),
- bei durch die Schwangerschaft verursachtem Bluthochdruck mit Eiweißausscheidung über den Urin (Präeklampsie) und Krämpfen (Eklampsie),
- bei nicht oder ungenügend behandelter Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose),

- in Situationen, die eine muskelentspannte Gebärmutter (Uterus) erfordern, z.B. drohender Gebärmutterriss (Uterusruptur), Nabelschnurvorfall,
- wenn Sie an einer bestehenden Herzerkrankung mit Minderdurchblutung leiden und Ketamin-hameln als einziges Mittel zur Narkose erhalten.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ketamin-hameln angewendet wird.

Ketamin-hameln darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden

- bei Herzschmerzen aufgrund unzureichender Durchblutung der Herzkranzgefäße (instabile Angina pectoris) oder bei Herzmuskelfarkt (Myokardinfarkt) in den letzten sechs Monaten,
- bei krankhafter Unfähigkeit des Herzens die vom Körper benötigte Blutmenge ohne Blutdruckanstieg in den Herzvorhöfen zu fördern (Herzinsuffizienz),
- gesteigertem Hirndruck, außer unter angemessener Beatmung und bei Verletzungen oder Erkrankungen des ZNS,
- bei Patienten mit schweren psychischen Störungen, auch in der Anamnese,
- erhöhtem Augeninnendruck (Glaukom) und perforierenden Augenverletzungen sowie in Verbindung mit Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf,
- bei Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege
- bei Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss.

Ketamin wird in der Leber verstoffwechselt. Eine verlängerte Wirkungsdauer kann bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen von Leberfunktionsstörung auftreten. Bei diesen Patienten sollte eine Verringerung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Im Falle einer hohen Dosierung und schnellen Verabreichung in die Vene kann es zur Abflachung der Atemzüge bis zum Atemstillstand kommen.

Da ein Eindringen von flüssigen oder festen Stoffen in die Atemwege (Aspiration) nicht vollständig ausgeschlossen werden kann und die Möglichkeit einer Atemdepression besteht, müssen Intubations- und Ventilationsgeräte verfügbar sein.

Erhöhter Speichelfluss sollte vorbeugend mit Atropin behandelt werden.

Bei ambulanten Operationen muss bis zur Entlassung eine angemessene kontinuierliche Überwachung des Patienten gewährleistet sein.

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

Bei chirurgischen Eingriffen mit viszeralen Schmerzen ist Muskelentspannung und zusätzliche Analgesie (entsprechende Beatmung und Lachgas / Sauerstoff) angezeigt.

Bei Alkoholintoxikation ist für die Anwendung von Ketamin-hameln Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit bekannten schweren Angina-pectoris-Anfällen in der Anamnese ist für die Anwendung von Ketamin-hameln Vorsicht geboten.

Beim Einsatz von Ketamin-hameln beim 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 bei Verwendung von Ketamin-hameln besondere Vorsicht geboten.

Nach einer ambulant durchgeführten Anästhesie sollten Sie den Weg nach Hause nur in Begleitung antreten und innerhalb der nächsten 24 Stunden keinen Alkohol konsumieren.

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

#### Langzeitanwendung

Bei Patienten, die Ketamin über einen längeren Zeitraum erhielten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Hydronephrose und Harnleiterstörungen berichtet, insbesondere bei Ketaminmissbrauch. (Diese unerwünschten Reaktionen entwickelten sich bei Patienten mit Langzeitbehandlung mit Ketamin nach einem Zeitraum von 1 Monat bis mehrere Jahre).

Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde auch über das Auftreten von Hepatotoxizität berichtet.

#### Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit

Es liegen Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit Ketamin vor. Diese Berichte legen nahe, dass Ketamin zu einer Reihe von Symptomen führen kann, wie u.a. das Wiedererleben früherer Gefühlszustände, Halluzinationen, Dysphorien, Angst, Schlaflosigkeit und Desorientierung. Unerwünschte Wirkungen wurden ebenfalls berichtet: siehe „Langzeitanwendung“.

Personen mit Arzneimittelmissbrauch oder –abhängigkeit in der Anamnese können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Ketamin entwickeln.

Besondere Vorsicht ist daher sowohl für das Verordnen als auch für die Verabreichung von Ketamin geboten.

#### **Anwendung von Ketamin-hameln zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen /angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

In Kombination mit Xanthinderivaten (z. B. Aminophyllin oder Theophyllin) tritt möglicherweise eine Absenkung der Krampfschwelle ein. Diese kombinierte Verabreichung sollte vermieden werden.

Ketamin-hameln sollte nicht in Kombination mit Ergometrin gegeben werden (verwendet zur Hemmung der Milchbildung und in der Geburtshilfe zur Stillung von Blutungen nach Lösung der Plazenta.)

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

Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Ketamin-hameln die Aufwachphase verlängern.

Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen, direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika und Vasopressin kann im Zusammenhang mit der Gabe von Ketamin-hameln zum Auftreten einer Blutdrucksteigerung (arterielle Hypertonie) und einer Herzfrequenzbeschleunigung (Tachykardie) führen. Dies sollte bei gleichzeitiger Verwendung von Ketamin-hameln bedacht werden.

Die anästhetische Wirkung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Halothan, Isofluran, Desfluran, Sevofluran) wird durch Gabe von Ketamin-hameln verstärkt, so dass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen ausreichend sein können.

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

Die Wirkung bestimmter Arzneimittel, die Muskelentspannung bewirken (depolarisierende oder nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien, z.B. Suxamethonium, Pancuronium) kann verlängert sein.

Von Diazepam ist bekannt, dass es die Halbwertszeit von Ketamin erhöht und dessen pharmakodynamische Wirkung verlängert. Daher kann eine Dosisanpassung notwendig werden.

Nach der Gabe von Adrenalin kann sich das Risiko von Herzrhythmusstörungen (kardialen Arrhythmien) durch die Komedikation mit Ketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen erhöhen.

Arzneimittel, die Hemmer eines bestimmten Arzneimittel-abbauenden Enzyms in der Leber (CYP3A4) sind, können zu erhöhten Blutspiegeln von Arzneimitteln führen, die über dieses Enzym abgebaut werden, wie z.B. Ketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine verringerte Dosierung von Ketamin erforderlich machen, um das erwünschte klinische Ergebnis zu erreichen.

Arzneimittel, die Induktoren eines bestimmten Arzneimittel-abbauenden Enzyms in der Leber (CYP3A4) sind, können zu verringerten Blutspiegeln von Arzneimitteln führen, die über dieses Enzym abgebaut werden, wie z.B. Ketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 induzieren, kann eine erhöhte Dosierung von Ketamin erforderlich machen, um das erwünschte klinische Ergebnis zu erreichen.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Über eine Anwendung von Ketamin in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor.

### Schwangerschaft

Die Aussagekraft der tierexperimentellen Studien ist unzureichend, jedoch deuten die verfügbaren Daten nicht auf unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder auf die postnatale Entwicklung hin. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ketamin-hameln darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen für die Mutter den möglichen Schaden für das Kind überwiegt. Ketamin passiert die Plazenta. Bei Dosen von mehr als 2 mg Ketaminhydrochlorid pro kg KG i.v. muss mit einer Atemdepression des Neugeborenen gerechnet werden.

### Stillzeit

Ketamin geht in die Muttermilch über, jedoch scheint eine Wirkung auf das Kind bei therapeutischen Dosierungen unwahrscheinlich.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Behandlung mit Ketamin-hameln kann das Reaktionsvermögen vermindern. Dies sollte in Verbindung mit Situationen bedacht werden, die besonderer Wachsamkeit bedürfen, wie z. B. die Teilnahme am Straßenverkehr. Nach einer Narkose mit Ketamin-hameln dürfen Sie mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder ohne sicheren Halt arbeiten.

Sie sollten sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

### **3. Wie ist Ketamin-hameln anzuwenden?**

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihr Arzt Ketamin-hameln nicht anders verordnet hat.

Zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden i.v. 1,0 bis 2,0 mg Ketamin pro kg KG, i.m. 4 bis 8 mg Ketamin pro kg KG verabreicht; zur Aufrechterhaltung wird die halbe Initialdosis bei Bedarf nachinjiziert, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Alternativ kann Ketamin-hameln als Dauerinfusion in einer Dosierung von 1 bis 6 mg Ketamin pro kg KG und Stunde verabreicht werden. Bei Mehrfachverletzung (Polytrauma) und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Zur Ergänzung (Supplementierung) einer Regionalanästhesie werden nach Bedarf 0,25 bis 0,5 mg Ketamin pro kg KG gegeben.

Für die Analgesie bei künstlicher Beatmung (intubierte Intensivpatienten) werden im Allgemeinen 0,5 mg Ketamin pro kg KG als Bolus mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,4 bis 1,0 (bis 3) mg Ketamin pro kg KG und Stunde bei gleichzeitiger Gabe eines Benzodiazepins verabfolgt.

4 bis 6 Wochen Behandlungsdauer sollten nicht überschritten werden.

Zur Anästhesie in der Notfallmedizin werden 0,5 bis 1,0 mg Ketamin pro kg KG intramuskulär bzw. 0,25 bis 0,5 mg Ketamin pro kg KG intravenös appliziert.

Zur Behandlung einer häufig und dauerhaft auftretenden Atemnot (therapieresistenter Status asthmaticus) werden 1 bis 2 mg Ketamin pro kg KG intravenös, bei Bedarf bis 5 mg Ketamin pro kg KG injiziert.

Ketamin-hameln sollte nur durch einen in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Hinweise auf Absetzphänomene bei Dauerinfusion liegen nicht vor.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Ketamin-hameln erhalten haben, als Sie sollten**

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.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen sind normalerweise abhängig von der Dosierung und der Geschwindigkeit der Injektion und spontan reversibel.

Psychiatrische und das Nervensystem betreffende Nebenwirkungen sind häufiger, wenn Ketamin als einziges Mittel zur Narkose verabreicht wird.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Durch das Immunsystem bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen). Bei Patienten im Schockzustand kann es auch zu einer weiteren Blutdrucksenkung kommen.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Aufwachreaktionen <sup>1</sup> z. B. lebhafte Träume, inklusive Alpträume, Übelkeit und Erbrechen, erhöhter Speichelfluss (Hypersalivation), Sehstörungen, Schwindel und motorische Unruhe <sup>2</sup>
Nicht bekannt	Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Orientierungsstörung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gelegentlich	Tonische und klonische Kontraktionen, die Krämpfen gleichen können (durch erhöhten Muskeltonus), Augenzittern (Nystagmus)
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Doppeltsehen, Zunahme des Augeninnendrucks (intraokularen Drucks)
<b>Herzkrankungen</b>	
Sehr häufig	Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (ein Anstieg von 20% über den Ausgangswert ist häufig.)
Häufig	Zeitweise stark beschleunigter Herzschlag (temporäre Tachykardie)

Selten	Herzrhythmusstörung (Arrhythmie), verlangsamter Herzschlag (Bradykardie)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Selten	niedriger Blutdruck (Hypotonie, insbesondere in Verbindung mit Kreislaufschock)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve kommt es zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf und zu einer erhöhten Schleimsekretion (Mukussekretion); erhöhter Sauerstoffverbrauch, Laryngospasmus und temporäre Atemdepression (Das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Injektion.)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit und Erbrechen, erhöhter Speichelfluss
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	anormaler Leberfunktionstest, arzneimittelbedingter Leberschaden*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Masernähnliche (morbilliforme) Hautrötung, Hautauschlag (Exanthem)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich	Schmerzen und entzündliche Rötung der Haut (Erythem) an der Injektionsstelle
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig	Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei Kindern mit Reflexsteigerung (Hyperreflexie) und Stimmritzenkrampf (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 und zur Zunahme des Augeninnendrucks (intraokularen Drucks) und zu erhöhtem Muskeltonus.

<sup>1</sup> Wenn Ketamin-hameln als einziges Anästhetikum verabreicht wird, kann es bei bis zu 30% der Patienten während des Erwachens zu dosisabhängigen Reaktionen kommen.

<sup>2</sup> Die Inzidenz dieser Ereignisse kann in hohem Maße durch die Verabreichung eines Benzodiazepins verringert werden.

\* Bei längerer Anwendungsdauer (> 3 Tage) oder Arzneimittelmisbrauch.

#### Gegenmaßnahmen

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 Ketamin-hameln ab.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Ketamin-hameln aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis und der äußeren Umhüllung nach „Verw. bis“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### Aufbewahrungsbedingungen

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### Hinweise auf Haltbarkeit nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage bei 20 - 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht kann das Produkt nach erstmaligem Öffnen maximal 28 Tage bei 20 - 25°C aufbewahrt werden. Bei anderen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen trägt der Anwender die Verantwortung.

Nur klare und farblose Injektionslösung anwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden sie unter [www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung](http://www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung).

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Ketamin-hameln enthält**

- Der Wirkstoff ist: Ketamin  
1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 500 mg Ketamin (als Ketaminhydrochlorid).  
1 Durchstechflasche mit 20 ml enthält 1000 mg Ketamin (als Ketaminhydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Benzethoniumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

### **Wie Ketamin-hameln aussieht und Inhalt der Packung**

Ketamin-hameln 50 mg/ml Injektionslösung steht in folgenden Packungsgrößen zur Verfügung:

- 5 Durchstechflaschen, 10 ml
- 10 Durchstechflaschen, 10 ml
- 5 Durchstechflaschen, 20 ml
- 10 Durchstechflaschen, 20 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1

31787 Hameln, Deutschland

### **Hersteller**

Siegfried Hameln GmbH  
Langes Feld 13, 31789 Hameln, Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im April 2020.**

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

## **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika  
ATC-Code: N01AX03

Ketaminhydrochlorid ist ein razemisches Cyclohexanon-Derivat mit starker analgetischer Wirkung. Gleichzeitig bewirkt es eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Sie wird teilweise durch Naloxon aufgehoben. Die sedativen und hypnotischen Eigenschaften von Ketaminhydrochlorid sind eher von untergeordneter Bedeutung. Die analgetisch-anästhetische Potenz zwischen dem (R)- und (S)- Isomer entspricht etwa der Größenordnung 1:4. Die Potenz von (S)-Ketamin ist etwa doppelt so hoch wie racemisches (R)(S)-Ketamin in gleicher Dosis. Am Rückenmark und an peripheren Nerven zeigt Ketaminhydrochlorid einen deutlichen lokalanästhetischen Effekt.

Im EEG lassen sich unter Ketaminhydrochlorid 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, 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 Ketaminhydrochlorid zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei reaktiv gesteigerter Koronardurchblutung zunimmt. Am Herzen selbst zeigt Ketaminhydrochlorid eine negativ inotrope und antiarrhythmische Wirkung. Der periphere Widerstand ändert sich bei koronargesunden Patienten aufgrund gegensätzlicher Einflüsse kaum.

Nach Ketaminhydrochloridgabe wird eine mäßige Hyperventilation beobachtet ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase. An der Bronchialmuskulatur übt Ketaminhydrochlorid einen relaxierenden Effekt aus.

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

### **Pharmakokinetische Eigenschaften**

Ketaminhydrochlorid löst sich in Wasser im Verhältnis 1 zu 4 und zeigt einen pKa-Wert von 7,5.

Der Verteilungsquotient Heptan/Wasser beträgt 5,5. Als lipophile Substanz weist Ketaminhydrochlorid ein scheinbares Verteilungsvolumen von 200 l auf.

Ketamin verteilt sich nach intravenöser Bolusgabe schnell in stark durchblutete Gewebe (z. B. Herz, Lunge und Gehirn), gefolgt von Muskeln und periphere Gewebe und anschließend Fettgewebe; die Spitzenkonzentrationen werden innerhalb von 1 Minute erreicht. Dabei

finden sich ca. 6,5-fach höhere Konzentrationen im Hirngewebe als im Plasma. Ketamin passiert die Plazentaschranke

Ketaminhydrochlorid wird nach intramuskulärer Gabe in den M. deltoideus rasch (Resorptionshalbwertszeit 2 bis 17 Minuten) resorbiert. Nach Gabe von 0,5 mg Ketaminhydrochlorid pro 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).

Nach einer intravenösen Bolusgabe von 2,5 mg/kg an Menschen dauert die Verteilungsphase von Ketamin rund 45 Minuten bei einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten, welche mit der Dauer des anästhetischen Effekts (rund 20 Minuten) verbunden ist. Ketaminhydrochlorid ist nach i.m. Applikation zu 93 % bioverfügbar. Es wird zu etwa 47 % an Plasmaprotein gebunden.

Der Metabolismus erfolgt rasch und weitgehend quantitativ. Die metabolische Clearance ist demzufolge hoch und beträgt 1.200 bis 1.500 ml/min. Dabei entstehen u. a. durch N-Demethylierung ( $\pm$ )-Norketamin (über das Cytochrom-P-450-System) und ein durch Dehydratisierung entstehendes ( $\pm$ )-Cyclohexenon-Derivat, die etwa 1/3 bis 1/10 bzw. 1/10 bis 1/100 der anästhetischen Wirkung von Ketaminhydrochlorid haben. In humanen Lebermikrosomen ist das Enzym CYP3A4 das hauptsächlich verantwortliche Enzym für die N-Demethylierung von Ketaminhydrochlorid zu Norketamin, mit geringen Beiträgen der Enzyme CYP2B6 und CYP2C9

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

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

Nach vorliegenden vereinzelt Befunden dürfte sich die Pharmakokinetik bei Dauerinfusionsbehandlung nicht wesentlich ändern.

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 (Cyclohexenon-Derivat) nach i.v.-Gabe von 2mg/kg Ketamin-Racemat, 1mg/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.

## **Präklinische Daten zur Sicherheit**

### a) Akute und chronische Toxizität

Symptome der Toxizität waren in Studien mit einmaliger und wiederholter intravenöser Verabreichung durch die übersteigerten pharmakodynamischen Wirkungen von Ketamin bedingt.

### b) Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial. Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

#### c) Reproduktionstoxizität

In den Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte sich in einer Peri-/ Postnatalstudie an Ratten in allen Dosisgruppen eine erhöhte postnatale Mortalität bis Tag 4 post partum, 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 F<sub>1</sub>-Generation und deren Reproduktionsverhalten. Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergaben sich nicht.

#### **Inkompatibilitäten**

Ketamin-hameln 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.

#### **Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

#### **Hinweis**

Ketamin-hameln ist latexfrei