FASS

Ketamin Abcur

Abcur
Injektionsvätska, lösning 50 mg/ml
(Klar, färglös lösning)

Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Allmänanestetika

Aktiv substans:
Ketamin

ATC-kod:
N01AX03

Läkemedel från Abcur omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Ketamin Abcur injektionsvätska, lösning 10 mg/ml och 50 mg/ml

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-06-18.

Indikationer

Induktion och underhåll av anestesi vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, som enda anestetikum eller i kombination med andra anestesimedel. Före anläggandet av eller som komplement till regional anestesi.

Ketamin Abcur är indicerat för barn och vuxna.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Patienter hos vilka en höjning av blodtrycket utgör en allvarlig risk.
Eklampsi och pre-eklampsi.

Dosering

Ketamin Abcur ska endast administreras av eller under ledning av anestesiologiskt utbildad läkare. Utrustning för att säkerställa livsviktiga funktioner ska finnas tillgänglig.

Vuxna, äldre (över 65 år) och barn:

Premedicinering: Atropin eller glykopyrron ska ges preoperativt för att hämma slemsekretionen. Bensodiazepinderivat, t ex midazolam, kan ges som premedicinering (intravenöst eller rektalt) för att dämpa den initiala hyperkinetiska cirkulationen och minska frekvensen av oro under uppvaknandet.

Dosering

Intramuskulärt: Vid intramuskulär administrering bör man välja den högre styrkan, Ketamin Abcur 50 mg/ml, för att minimera volymen.

i.m. injektion	*Dos (mg/kg kroppsvikt)*	*Tillslagstid (min)*	*Duration (min)*
Induktion	10,0 (6,5-13,5)	3-5	12-25
Underhåll	Halva induktionsdosen		

Intravenöst: Administrering av intravenös bolusdos bör ske långsamt (minst 60 sekunder), då snabbare tillförsel kan resultera i övergående andningsdepression.

i.v. injektion	*Dos (mg/kg kroppsvikt)*	*Tillslagstid (min)*	*Duration (min)*
Induktion	2,0 (1,0-4,5)	1	5-15
Underhåll	Halva induktionsdosen, alternativt övergång till infusionsteknik. Se nedan.		

Omvandlingstabell: Dos i mg/kg kroppsvikt till dos i ml/kg kroppsvikt

Dos *mg/kg kroppsvikt*	*Dos* *ml/kg kroppsvikt* *Ketamin Abcur 10 mg/ml*	*Dos* *ml/kg kroppsvikt* *Ketamin Abcur 50 mg/ml*
1,0	0,10	0,02
2,0	0,20	0,04
4,5	0,45	0,09
6,5	0,65	0,13
10,0	1,00	0,20
13,5	1,35	0,27

Infusion: Infusionsteknik ger ett jämnare narkosförlopp, den totala ketamindosen blir ofta lägre än vid intermittenta injektioner och uppvaknandet sker snabbare. Vid ventilation med syrgas/lustgas kan en ketamindos i det lägre intervallet räcka.

Infusion	*Dos*
Induktion	2,0–6,0 mg/kg kroppsvikt
Underhåll	2,0–6,0 mg/kg kroppsvikt och timme

Ovan angivna dos motsvaras ungefär av 1 droppe per kg kroppsvikt och minut av ketamininfusionslösning 1 mg/ml.

Dosering inom obstetrik: Inom obstetriken, vid vaginal förlossning eller kejsarsnitt, rekommenderas en intravenös dos i intervallet 0,2–1,0 mg/kg (se avsnitt Graviditet).

Dosering vid nedsatt leverfunktion: Dosreduktion bör övervägas för patienter med cirrhos eller nedsatt leverfunktion av annat skäl (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering vid nedsatt njurfunktion: Vanligen krävs ingen dosreduktion.

Kombinationsanestesi: Ketamin kan med fördel kombineras med benzodiazepinderivat, t ex midazolam. Ketamin och midazolam kan blandas i samma infusion (10 ml Ketamin Abcur 50 mg/ml + 7,5 ml midazolam 5 mg/ml per 500 ml infusionsvätska).

Induktion (i.v. injektion)	
ketamin	2 mg/kg kroppsvikt
midazolam	0,15 mg/kg kroppsvikt

Underhåll (kontinuerlig infusion)	
ketamin	1 mg/kg kroppsvikt och timme
midazolam	0,075 mg/kg kroppsvikt och timme

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Ketamin Abcur ska användas med försiktighet hos patienter med

- hypovolemi, dehydrering eller hjärtsjukdom, särskilt koronarartärsjukdom (t ex kongestiv hjärtsvikt, myokardischemi och hjärtinfarkt) pga den betydande ökningen av myokardiell syrekonsumtion
- mild till måttlig hypertension och takyarytmier
- förhöjt cerebrospinalt tryck samt skador eller sjukdomar i det centrala nervsystemet, eftersom ökat cerebrospinalt tryck har rapporterats under ketaminanestesi
- förhöjt intraokulärt tryck (t ex glaukom) och vid undersökningar eller operationer i ögat, där en höjning av det intraokulära trycket är olämpligt
- kronisk eller akut alkoholintoxikation
- neurotiska drag eller psykiatrisk anamnes (t ex schizofreni och akut psykos)
- akut intermittent porfyri

- hypertyreoidism eller patienter som står på substitutionsbehandling med tyreoideapreparat (ökad risk för hypertension och takykardi)
- pulmonell infektion eller övre luftvägsinfektion (ketamin sensibiliserar kräkreflexen vilket kan leda till laryngospasm)
- intrakraniell lesion, skallskada, skada på ögonglob eller hydrocefalus

Inledningen av anestesin åtföljs av tillfällig takykardi, höjning av blodtrycket och hjärtminutvolymen, vilka återgår till utgångsvärdena inom 15 minuter efter injektion. I kliniska studier har medianvärdet av blodtryckshöjningen varit mellan 20 till 25% över utgångsvärdet. Beroende på patientens allmäntillstånd kan blodtryckshöjningen betraktas som en biverkan eller som en gynnsam effekt av ketamin.

Efter öppenvårdsanestesi bör patienten ledsagas hem och bör avstå från alkohol under de närmaste 24 timmarna.

Ketamin metaboliseras i levern varför hepatiskt clearance krävs för att de kliniska effekterna ska upphöra. Förlängning av effekten kan inträffa hos patienter med cirrhos eller nedsatt leverfunktion av annat skäl. Dosreduktion bör övervägas för dessa patienter.

Ketamin har givits som enda medel med god säkerhet då ventrikeln ej varit tömd. Då behovet av kompletterande anestetika eller muskelrelaxerande medel inte alltid kan förutses, rekommenderas emellertid att patienten fastar 4–6 timmar före operation för att undvika aspiration. Eftersom reflexerna i farynx vanligen bibehålls, bör mekanisk stimulering av farynx undvikas, såvida inte patienten samtidigt ges muskelrelaxerande medel under adekvat övervakning.

Långtidsanvändning
Fall av cystit, inklusive hemorragisk cystit, akut njurskada, hydronefros och uretära sjukdomar, har rapporterats hos patienter som använt ketamin under lång tid, i synnerhet när ketamin missbrukats (utanför rådande indikation). Dessa biverkningar utvecklas inom en tidsperiod mellan 1 månad upp till flera år hos patienter som långtidsbehandlas med ketamin.

Levertoxicitet har också rapporterats hos patienter vid långvarig användning (>3 dagar).

Läkemedelsmissbruk och beroende
Det finns rapporter om missbruk av ketamin. Rapporterna pekar på att ketamin orsakar en rad symtom, inkluderande, men inte begränsade till, flashbacks, hallucinationer, nedstämdhet, ångest, sömnlöshet eller förvirring. Biverkningar har också rapporterats: se "Långtidsanvändning".
Ketaminberoende och -tolerans kan utvecklas hos individer med läkemedelsmissbruk eller beroende i anamnesen. Av denna anledning bör ketamin förskrivas och administreras med försiktighet.

Ketamin Abcur innehåller natrium
En ampull med 10 mg/ml innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d v s är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Ketamin kan öka effekten av opioider som administreras samtidigt och leda till ökad CNS- och/eller andningsdepression.

Teofyllin

Kombination med teofyllin bör undvikas, då kliniska och experimentella belägg finns för sänkt kramptröskel vid kombination av teofyllin och ketamin. Oförutsägbara krampanfall med extensoraktivitet har rapporterats vid samtidig administrering av dessa medel.

Suxametonium
Ketamin kan förlänga den muskelrelaxerande effekten av suxametonium. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Atracurium
Ketamin kan potentiera den neuromuskulärt blockerande effekten av atracurium inklusive andningsdepression med apné.

Diazepam
Premedicinering med diazepam förlänger halveringstiden av ketamin med förstärkt effekt som följd. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Vasopressin
Vid samtidig administrering av ketamin och vasopressin har synergistisk blodtryckshöjande effekt iakttagits.

Sympatomimetika (direkt eller indirekt verkande) och vasopressin kan förstärka de sympatomimetiska effekterna av ketamin.

Samtidig användning av ergometrin kan leda till blodtrycksstegring.

Barbiturater, narkotika, inhalationsanestetika, alkohol, muskelrelaxerande medel
Barbiturater, narkotika och inhalationsanestetika kan, om de används samtidigt med ketamin, förlänga uppvaknandet. Samtidig användning av ketamin (särskilt vid höga doser eller om det administrerats snabbt) med halogenerade anestetika kan öka risken för utveckling av bradykardi, hypotension eller minskad hjärtminutvolym.
Samtidig administrering av ketamin och andra sedativa (t ex *etanol, fentiaziner, sederande* H_1*-blockerare eller muskelrelaxerande medel*) kan potentiera CNS-depression och/eller öka risken för andningsdepression. Vid samtidig administrering av andra anxiolytika, sedativa eller hypnotika kan det vara nödvändigt att reducera ketamindosen. Ketamin har rapporterats antagonisera tiopentals hypnotiska effekt.

Tyroideahormoner
Patienter som tar tyreoideahormoner löper ökad risk att utveckla hypertension och takykardi när de får ketamin.

Antihypertensiva medel
Vid samtidig administrering av antihypertensiva medel och ketamin ökar risken för hypotension.

Läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymaktivitet minskar vanligtvis hepatisk clearance, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substrat, som t ex ketamin. Vid samtidig administrering av ketamin med läkemedel som hämmar CYP3A4-enzym (t ex itrakonazol, flukonazol, klaritromycin, erytromycin, verapamil, diltiazem) kan minskad dosering av ketamin krävas för att få önskat kliniskt resultat.

Läkemedel som inducerar CYP3A4-enzymaktivitet ökar vanligtvis hepatisk clearance, vilket kan leda till minskade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substrat, som t ex ketamin. Vid samtidig administrering av ketamin med läkemedel som inducerar CYP3A4-enzym (t ex fenytoin, karbamazepin, johannesört) kan ökad dosering av ketamin krävas för att få önskat kliniskt resultat.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Inga kontrollerade kliniska studier har utförts på gravida kvinnor. Säkerheten vid användning under graviditet har inte fastställts, och därför är sådan användning inte rekommenderad, med undantag för administrering vid kejsarsnitt och vaginal förlossning. Ketamin passerar lätt genom placenta. Några nyfödda barn som har exponerats för ketamin när modern har fått intravenösa doser på >1,5 mg/kg under förlossningen har drabbats av andningsdepression och låga Apgar-poäng, vilket har krävt återupplivning av det nyfödda barnet. Påtaglig ökning av blodtryck och muskeltonus i livmodern har observerats hos modern vid intravenösa doser på mer än 2 mg/kg.

Amning

Ketamin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Erforderliga data saknas dock, varför användning ej kan rekommenderas.

Trafik

Efter behandling med ketamin kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

Patienten bör avstå från att framföra motorfordon och använda maskiner under minst 24 timmar efter anestesi med ketamin. Efter öppenvårdsanestesi bör patienten ledsagas hem och bör avstå från alkohol under det närmaste dygnet.

Biverkningar

Biverkningarna är mestadels relaterade till dos och injektionshastighet samt är reversibla.
Biverkningar på det centrala nervsystemet är vanligare om Ketamin Abcur ges som enda anestetikum.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med ketamin med följande frekvenser: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			anafylaktisk reaktion*	
Metabolism och nutrition		anorexi		
Psykiska störningar	hallucinationer, onormala drömmar,	ångest	delirium*, flashback*, dysfori*, sömnlöshet, desorientering	

	mardrömmar, förvirring, agitation, onormalt beteende			
Centrala och perifera nervsystemet	nystagmus, tonisk-kloniska rörelser			
Ögon	diplopi	förhöjt intraokulärt tryck		
Hjärtat	förhöjt blodtryck, ökad hjärtfrekvens	bradykardi, arytmi		
Blodkärl		hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	ökad andningsfrekvens	andnings-depression, laryngospasm	obstruktiv lungsjukdom*, apné*	
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar, hypersalivation*			
Lever och gallvägar				Onormala leverfunktionstester, läkemedelsinducerad leverskada**
Hud och subkutan vävnad	erytem, morbilliforma utslag	exantem		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ökad muskeltonus		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		smärta vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället		

* Biverkningsfrekvens beräknad utifrån säkerhetsdata insamlad efter lansering
** Vid långvarig användning (>3 dagar) eller läkemedelsmissbruk

Uppvaknandet ur anestesin åtföljs ofta av livliga drömmar, med eller utan psykomotorisk aktivitet, som kan manifesteras av mardrömmar eller hallucinationer, förvirring, delirium vid uppvaknande (ofta med dissociativ eller svävande förnimmelse) och irrationellt beteende. Incidensen av dessa reaktioner minskas genom att Ketamin Abcur kombineras med bensodiazepinderivat. Övergående respiratorisk depression på grund av CNS-påverkan kan ses vid intravenös induktion och är beroende av dosstorlek och injektionshastighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom
Kliniska tecken på överdosering är kramper, hjärtstillestånd och andningsdepression.

Behandling
Andningsdepression ska behandlas med assisterad eller kontrollerad ventilation tills tillfredsställande spontan andning har återställts.

Kramper ska behandlas med intravenös tillförsel av diazepam. Om denna behandling inte ger önskat resultat rekommenderas intravenös tillförsel av fenytoin eller tiopental.

Ingen specifik antidot finns.

Farmakodynamik

Ketamin Abcur innehåller som verksam substans ketamin i racemform. Ketamin ger en så kallad dissociativ anestesi genom selektivt avbrott av associationsbanor i hjärnan. I subanestetiska doser har ketamin analgetisk effekt som sannolikt beror på interaktion med biogena amin- och endogena opiatsystem. Ketamin påverkar vanligen inte reflexerna i farynx och larynx och muskeltonus förblir normal eller ökar något. Kardiovaskulärt och respiratoriskt stimulerande effekter medger att ketamin ges till högriskpatienter i hypovolemisk chock. Ketamins bronkdilaterande effekt möjliggör användning på patienter med bronkialastma samt vid respiratorbehandling av status asthmaticus. Påverkan på sekretion och mag-tarmkanalen dämpas genom premedicinering med antikolinergikum. Den analgetiska effekten kan utnyttjas som komplement till regional anestesi eller i masskadesituationer/katastrofsammanhang. Ketamin är kliniskt kompatibelt med de vanligaste anestetika och muskelrelaxerande medel under förutsättning att respirationen upprätthålls.
En intravenös dos av 2,0 mg/kg kroppsvikt ger kirurgisk anestesi inom en minut efter injektion och den anestetiska effekten kvarstår i 5–15 minuter. Intramuskulär dosering
10,0 mg/kg kroppsvikt ger kirurgisk anestesi inom 3–5 minuter efter injektion med en duration av 12–25 minuter. För att åstadkomma förlängd anestesi eller analgesi kan Ketamin Abcur ges i infusion via dropp eller sprutpump för jämn administrering. Intravenös eller intramuskulär injektion kan upprepas.

Farmakokinetik

Absorption
Ketamin absorberas snabbt efter parenteral administrering. Biotillgängligheten vid intramuskulär administrering är 90 %.

Distribution
Bindningen till plasmaproteiner är cirka 50 %. Lipidlösligheten är hög. Ketamin har lätt för att passera placenta och distribueras snabbt till vävnad med hög perfusion (t ex hjärta, lungor och hjärna), följt av muskelvävnad och perifer vävnad och därefter fett. Ketamin har en bifasisk plasmaprofil med en distributionsfas som varar i cirka 45 minuter och en distributionshalveringstid på 10–15 minuter, vilket kliniskt motsvarar läkemedlets anestetiska effekt. Maximal plasmakoncentration för ketamin är cirka 1,8–2,0 mikrog/ml 5 minuter efter en intravenös bolusinjektion på 2 mg/kg och cirka 1,7-2,2 mikrog/ml 15 minuter efter en intramuskulär injektion på 6 mg/kg hos vuxna och barn.

Metabolism
Nedbrytning av ketamin sker i levern. Den terminala eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 80 minuter för vuxna och något kortare för barn.
Ketamin genomgår N-demetylering i levern (via cytokrom P450-systemet) och hydroxylering av cyklohexanringen med bildning av vattenlösliga konjugat som utsöndras i urinen. CYP3A4-enzymet är det enzym som i huvudsak ansvarar för N-demetylering av ketamin till norketamin i humana levermikrosomer, och enzymerna CYP2B6 och CYP2C9 bidrar i mindre omfattning. Ytterligare oxidation sker också med bildning av cyklohexanonderivat. Den okonjugerade N-demetylerade metaboliten har visat sig vara mindre än en sjättedel så potent som ketamin. Det okonjugerade demetylcyklohexanonderivatet har visat sig vara mindre än en tiondel så potent som ketamin.

Eliminering
Resultat från studier på vuxna människor visade att i genomsnitt 91 % av dosen återfinns i urin och 3 % i faeces.

Prekliniska uppgifter

Publicerade djurstudier (inklusive primater) med doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesimedel under perioden med snabb hjärntillväxt eller synaptogenes resulterar i cellförlust under utvecklingen av hjärnan som kan associeras med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är okänd.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
10 mg/ml
Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 10 mg ketamin.
En ampull med 5 ml innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 50 mg ketamin.

50 mg/ml
Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 50 mg ketamin.
En ampull med 5 ml innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 250 mg ketamin.
En ampull med 10 ml innehåller ketaminhydroklorid motsvarande 500 mg ketamin.

Förteckning över hjälpämnen
10 mg/ml:
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

50 mg/ml:
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Ketamin Abcur är kemiskt inkompatibelt med barbiturater och diazepam på grund av att fällningar bildas. Dessa läkemedel ska inte blandas i samma spruta eller infusionsvätska.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
Oöppnad förpackning: 3 år

Efter öppnande: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats under 48 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Ketamin Abcur kan spädas med 50 mg/ml (5%) glukoslösning och 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml Klar, färglös lösning
10 x 5 milliliter ampull (fri prissättning), EF
Injektionsvätska, lösning 50 mg/ml Klar, färglös lösning
10 x 5 milliliter ampull (fri prissättning), EF