

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CALYPSOL 50 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje ketamini hydrochloridum 57,67 mg, což odpovídá ketaminum 50,0 mg (koncentrace 50 mg/1 ml).

Jedna injekční lahvička s 10 ml injekčního roztoku obsahuje ketamini hydrochloridum 576,7 mg, což odpovídá ketaminum 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna lahvička s 10 ml injekčního roztoku obsahuje 6,29 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Bezbarvý nebo téměř bezbarvý čirý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ketamin je indikován pro dospělé, dospívající a děti.

Celková anestezie

Jako výhradní anestetikum (v monoterapii) u krátkých diagnostických a terapeutických výkonů.

Pro indukci a udržování anestezie.

Ve sníženém dávkování jako doplněk jiných celkově působících anestetik (hlavně benzodiazepinů). Může být použit v kombinaci s regionální anestezii.

Zvláštní oblasti použití nebo typy výkonů, kde se může ketamin použít samotný nebo v kombinaci:

- bolestivé výkony (např. výměna obvazů u pacientů s popáleninami);
- neurodiagnostické procedury (např. pneumoencefalogram, ventrikulogram, myelogram);
- některé oftalmologické výkony. [Poznámka: Během oftalmologických výkonů mohou přetrvávat pohyby očí (viz bod 4.8)];
- výkony v oblasti zubů, úst a krku;
- otorinolaryngologické výkony;
- porodnické výkony a indukce *sectio caesarea*, pokud není zvýšený krevní tlak;
- ortopedické a traumatologické výkony;
- anestezie u pacientů s hypotenzí, v šoku, kdy je třeba počítat s kardiovaskulárními účinky ketaminu;

- srdeční katetrizace;
- anestezie u astmatických pacientů buď za účelem minimalizace rizika rozvoje ataky bronchospasmu, nebo v případě bronchospasmu, kdy anestezie nemůže být odložena.

Analgezie

CALYPSOL se používá u akutních somatických bolestí traumatického původu, u popálenin (hlavně v přednemocniční péči), při bolestivých vyšetřeních a převazech. Dále se používá k bazálnímu útlumu během operace a bezprostředně v pooperační péči, v resuscitační péči a při hromadném výskytu zraněných.

Je vhodný k trankvanalgezii, pokud je kombinovaný s benzodiazepiny.

Další indikace

Bronchospasmus rezistentní na běžnou terapii, adjuvantní léčba u astmatického stavu, úporná škytavka, priapismus.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučuje se premedikace diazepamem, protože výrazně snižuje frekvenci i intenzitu nežádoucích účinků ketaminu. Tyto dvě léčivé látky se nesmí mísit v jedné injekční stříkačce nebo infuzi z důvodu rizika precipitace (viz body 4.5 a 6.2). Anestezii lze udržovat dalším opakovaným podáním přípravku CALYPSOL ve vyšší polovině anebo celé úvodní dávky, maximálně 5krát.

Stejně jako u jiných celkových anestetik se individuální odpověď na ketamin liší v závislosti na dávce, cestě podání a věku pacienta. Proto je třeba podání individualizovat.

Pokud je přípravek CALYPSOL používán v kombinaci s jinými anestetiky, je třeba dávku ketaminu snížit.

Intravenózní podání

Úvod do celkové anestezie:

Úvodní dávka podaná intravenózně po dobu 60 sekund se pohybuje mezi 1,0 a 4,5 mg/kg tělesné hmotnosti a do 30 sekund vyvolá anestezii trvající 5 až 10 minut.

Intramuskulární podání

Úvod do celkové anestezie:

Úvodní dávka podaná intramuskulárně je průměrně 10 mg/kg (v rozmezí 6,5 - 13 mg/kg) a během 3 - 4 min vyvolá anestezii trvající 12 až 15 minut.

Udržování celkové anestezie:

Dle potřeby může být opakovaně podána polovina počáteční dávky nebo celá počáteční dávka intramuskulárně nebo intravenózně.

(Známkou zeslabení anestezie může být nystagmus nebo pohyby jako odpověď na stimulaci, což může vyžadovat potřebu zopakovat podání. Nicméně neúčelné pohyby končetin během anestezie nenaznačují nedostatečnou hloubku anestezie).

Pediatrická populace

Intravenózní podání

Intermitentní intravenózní podání

Úvod do celkové anestezie:

Děti: 0,5 až 4,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Průměrná dávka, která může vyvolat anestezii trvající 5 - 10 minut, je 2,0 mg/kg tělesné hmotnosti.

Udržování celkové anestezie:

Děti: ½ nebo ¼ plné indukční dávky.

Intramuskulární podání

Děti: 2,0 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti.

Analgezie

Cesta podání	Biologická dostupnost	Počáteční dávka pro analgezií
Intravenózní	100 %	0,25 - 1 mg/kg (dospělí) 0,25 - 2 mg/kg (děti)
Intramuskulární	93 %	4 - 5 mg/kg

Alternativní podání

CALYPSOL je možné podat i alternativní cestou, protože se vstřebává po bukální nebo intranazální aplikaci. Dávka je dvojnásobná oproti i.v. podání a doba trvání analgezie je srovnatelná s i.m. podáním. Toho se využívá v medicíně katastrof a výběrově i u dětí.

Způsob podání

CALYPSOL se podává intravenózně nebo intramuskulárně, je možné také alternativní podání bukálně nebo intranazálně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná hypertenze nebo špatně kontrolovaná hypertenze (TK >180/100 mm Hg v klidu) a v případech, kde by zvýšení krevního tlaku představovalo vážné ohrožení (jako jsou srdeční selhání, těžká kardiovaskulární porucha, cerebrální trauma, intrakraniální tumor nebo intrakraniální krvácení, cévní mozková příhoda).
- Preeklampsie, eklampsie.
- Neléčená nebo nedostatečně léčená hypertyreóza.
- Křeče v anamnéze; psychiatrická onemocnění (např. schizofrenie, akutní psychóza).

- Glaukom.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intravenózně se přípravek CALYPSOL má podávat malou bolusovou dávkou (po dobu 60 sekund). Rychlejší podání může přivodit respirační depresi nebo apnoe.

CALYPSOL smí podávat pouze lékař školený v anesteziologii s vybavením k neodkladné resuscitaci.

Opatrnosti je třeba při použití ketaminu v těchto případech: nestabilní angina pectoris, čerstvý infarkt myokardu, tachyarytmie, poranění oka (perforace bulbu), zvýšený nitrolební nebo nitrooční tlak již před anestézií (ketamin může obojí zvýšit), abusus alkoholu a akutní intoxikace alkoholem, jaterní cirhóza.

Při městnavém srdečním selhávání, při ischemii myokardu anebo hypertenzi je nutné průběžně monitorovat srdeční činnost.

Protože faryngeální a laryngeální reflexy obvykle nevyhasínají, nesmí se při chirurgických nebo diagnostických výkonech na faryngu, laryngu nebo bronších používat CALYPSOL samotný. Pokud není použito myorelaxans, je třeba se vyhnout mechanickému dráždění faryngu.

Při chirurgických výkonech, které mohou vyvolat viscerální bolest, je třeba účinek přípravku CALYPSOL doplnit podáním analgetika.

Při výkonech v porodnictví, které vyžadují úplnou relaxaci děložní svaloviny, nesmí být ketamin podáván samostatně.

Při diagnostických nebo terapeutických výkonech na oku je doporučeno současné použití lokální anestezie.

Četnost výskytu delirantních stavů při probouzení z anestezie se dá snížit podáním benzodiazepinu před podáním ketaminu nebo společně s ním. Výskyt delirantních stavů se také snižuje, jestliže v průběhu probouzení minimalizujeme slovní, taktilní a vizuální stimulaci pacienta. To nevylučuje monitorování vitálních funkcí. K ukončení těžkých reakcí při probouzení může být nutné použít hypnotickou dávku krátkodobě nebo ultrakrátce působícího barbiturátu.

Při použití ketaminu u ambulantní péče nesmí být pacient propuštěn, dokud anestezie kompletně nepominula, a pacienta musí provázet zodpovědná dospělá osoba.

Platí zákaz pití alkoholických nápojů ještě nejméně 24 hodin po probuzení z ketaminové anestezie.

CALYPSOL může vyprovokovat maligní hypertermii.

Zvláště u malých dětí vedlo opakované podání ketaminu v krátkém období k akutní toleranci. V těchto případech je možné dosáhnout anestetického účinku ketaminu vhodným zvýšením dávky.

Dlouhodobé používání

U pacientů, kterým byl ketamin podáván dlouhodobě, zvláště u pacientů zneužívajících ketamin, byly hlášeny případy cystitidy včetně hemoragické cystitidy, akutní poruchy funkce ledvin, hydronefrózy a poruch ureteru. (Tyto nežádoucí účinky se rozvíjí u pacientů léčených ketaminem dlouhodobě v rozmezí od jednoho měsíce do několika let.)

U pacientů s prodlouženou dobou používání (> 3 dny) byly také hlášeny případy hepatotoxicity.

Ketamin není ani indikován ani doporučen pro dlouhodobé používání!

Zneužívání léků a závislost

Byly hlášeny případy zneužívání ketaminu. Hlášení naznačují, že ketamin způsobuje výskyt různých symptomů zahrnujících mimo jiné tzv. flashbaky, halucinace, dysforii, anxieta, insomni a dezorientaci. Také byly hlášeny nežádoucí účinky (viz „Dlouhodobé používání“). U osob se zneužíváním léků a závislostí

v anamnéze se může v souvislosti s používáním ketaminu rozvinout závislost a tolerance. Proto je třeba ketamin předepisovat a podávat s opatrností.

V souvislosti s nezákonným používáním ketaminu a jeho derivátů byl pozorován u osob zneužívajících drogy výskyt symptomů dysfunkce dolních močových cest, dysfunkce močového měchýře, cystitida, unilaterální nebo bilaterální hydronefróza, symptomy poškození horního gastrointestinálního traktu, zvláště po inhalačním použití, a porucha funkce jater, cholestáza, dilatace žlučových cest či dokonce rozvoj jaterní cirhózy. Tyto močové, gastrointestinální a jaterní poruchy byly pozorovány u chronického nebo opakovaného používání ketaminu. Po přerušení používání bylo pozorováno zmírnění či vymizení těchto symptomů.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 10 ml (v jedné injekční lahvičce), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ketamin potencuje myorelaxační účinek tubokurarinu a ergometrinu, nemění však účinnost pankuronium a sukcinylcholinu.

Současné používání ketaminu s opioidy může potencovat útlum CNS nebo zvýšit riziko rozvoje útlumu dýchání.

Barbituráty a anestetika typu halogenovaných uhlovodíků (tj. enfluran, halothan, isofluran, methoxyfluran) prodlužují účinek ketaminu a mohou zpomalit probouzení z anestezie.

Hypnotika (zvláště deriváty benzodiazepinu) nebo neuroleptika mohou prodloužit účinek ketaminu a snížit výskyt nežádoucích účinků.

Ketamin je chemicky inkompatibilní s barbituráty a diazepamem, protože dochází k precipitaci. Proto se tyto látky nesmějí mísit v těžce injekční stříkačce nebo infuzním roztoku.

Injekce ketaminu jsou kompatibilní s běžně používanými anestetiky a myorelaxanciemi.

Během léčby štítné žlázy může dojít ke zvýšení krevního tlaku a tachykardii.

V případě současného podávání aminofylinu a ketaminu může dojít ke snížení prahu pro vznik křečí.

K částečné antagonizaci účinku ketaminu na CNS lze použít fysostigmin, současné podání droperidolu a benzodiazepinů snižuje výskyt halucinací a riziko psychomotorického neklidu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Není k dispozici dostatečné množství vhodných údajů, aby mohl být vyhodnocen účinek přípravku CALYPSOL na těhotenství u člověka.

Kojení

CALYPSOL přestupuje placentární bariérou a může se vylučovat do mateřského mléka.

V období těhotenství a kojení se přípravek CALYPSOL může použít pouze po pečlivém zvážení očekávaného prospěchu a možného rizika!

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ketamin je látka snižující schopnost koncentrace a rychlost reakce. Účinek je však krátkodobý, trvání útlumového stavu je značně individuálně variabilní (24 hodin a více, v závislosti na použité dávce).

Po odeznění anestezie může pacient výše uvedené činnosti vykonávat se souhlasem lékaře.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků nejsou dostupné.

Poruchy imunitního systému: anafylaktická reakce.

Poruchy metabolismu a výživy: snížení chuti k jídlu.

Psychiatrické poruchy: abnormální sny; halucinace, zrakové; změny nálady; delirium; psychomotorická hyperaktivita; stav zmatenosti ¹.

¹ Během probuzení z anestezie ketaminem jsou časté naléhavé reakce včetně živých, často nepříjemných snů. Tyto stavy jsou méně časté u dětí do 15 let a u osob starších 65 let.

Poruchy nervového systému: zvýšení svalového tonu; tonicko-klonické pohyby ².

² Zvýšení tonu kosterního svalstva se může manifestovat tonickými a klonickými pohyby. Tyto pohyby neznamenaají slabou hloubku anestezie a nevyžadují další dávky ketaminu.

Poruchy oka: diplopie; nystagmus; zvýšení nitroočního tlaku (mírné).

Srdeční poruchy: zvýšení krevního tlaku (přechodné); zvýšení tepové frekvence (přechodné); bradykardie; arytmie.

Cévní poruchy: hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dechová deprese ³; apnoe ³; laryngospasmus.

³ Tyto reakce se mohou vyskytnout po příliš rychlém i.v. podání nebo po při vysokých dávkách ketaminu.

Gastrointestinální poruchy: nauzea; zvracení, hypersekrece slin.

Poruchy kůže a podkožní tkáň: erytém, morbiliformní exantém.

Poruchy ledvin a močových cest

U pacientů, kterým byl ketamin podáván dlouhodobě, byly hlášeny případy cystitidy včetně hemoragické cystitidy (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: reakce v místě aplikace injekce ⁴.

⁴Málo často byly hlášeny místní bolestivost a exantém v místě aplikace injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Po předávkování anebo po příliš rychlém intravenózním podání ketaminu se může vyvinout dechová deprese. V takovém případě je třeba dýchání podpořit. Upřednostňuje se mechanická podpora dýchání před podáváním analeptik.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná celková anestetika

ATC kód: N01AX03.

Ketamin vyvolává tzv. disociativní anestezii, charakterizovanou jako funkční a elektrofyziologickou disociaci vztahů mezi thalamokortikálním a limbickým systémem. Zvláštní anestetický stav vyvolaný ketaminem se popisuje jako kataleptický stav, při němž oči zůstávají otevřené, je pomalý nystagmus a korneální reflexy i reflexy na světlo zůstávají intaktní. Za přiměřeně hluboké chirurgické anestezie se vyskytne zvýšení svalového tonu různého stupně a někdy záměrné pohyby bez vztahu k bolestivým stimulům. Posuzování přiměřené hloubky anestezie vychází primárně z registrace přítomnosti nebo nepřítomnosti záměrných odpovědí na bolestivé stimuly. Mírné centrální změny se objeví i po subanestetických dávkách ketaminu. Tyto změny mohou interferovat se schopností příslušné osoby zorganizovat si myšlenky a porozumět dění v okolí v průběhu období odeznívání účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózní aplikaci klesá koncentrace ketaminu zpočátku (alfa-fáze) po dobu asi 45 minut s poločasem 10 až 15 minut. Tato první fáze poklesu klinicky odpovídá období anestetického působení látky.

Biotransformace

Biotransformace ketaminu je založena na N-dealkylaci (metabolit I), hydroxylaci na cyklohexanovém jádře (metabolit III a IV), konjugaci s glukuronovou kyselinou a dehydrací hydroxylovaného metabolitu s tvorbou cyklohexanového derivátu (metabolit II).

Anestetickou účinnost ukončí kombinace dvou faktorů, tj. redistribuce z CNS do periferních tkání a biotransformace v játrech na metabolit I. Tento metabolit má zhruba třetinu účinnosti ketaminu.

Eliminace

Poločas druhé fáze (beta-fáze) poklesu koncentrace ketaminu v plasmě je cca 2,5 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Hodnoty LD₅₀ po intraperitoneálním podání byly 275 mg/kg u čerstvě narozených myší, 209 mg/kg u myších mláďat před odstavením a 246 mg/kg u dospělých myší.

Hodnoty LD₅₀ u potkanů byly 146 mg/kg u novorozených zvířat, 170 mg/kg u mláďat před odstavením, 299 mg/kg u dospělých potkanů.

Hodnoty LD₅₀ po intravenózní aplikaci byly 68,4 mg/kg u potkanů a 59,7 mg/kg u opic.

Lokální dráždění

Nebyly zjištěny náznaky lokálního poškození po podání ketaminu intravenózně nebo intraarteriálně potkanům a psům. Klinické zkušenosti ukázaly, že lokální reakce v místě injekce se u člověka vyskytnou jen vzácně.

Chronická toxicita

U potkanů se po každodenní intravenózní aplikaci ketaminu v dávkách od 2,5 do 10 mg/kg po dobu 6 týdnů objevilo jen mírné snížení příjmu potravy a středně silné zpomalení přírůstku hmotnosti; tato změna byla závislá na dávce u samců, nikoli však u samic.

Pravidelné monitorování laboratorních parametrů a závěrečné morfologické studie neprokázaly toxické účinky látky v použitých dávkách. Ztráta hmotnosti u psů po každodenních i.m. injekcích ketaminu v dávce až do 40 mg/kg po dobu 6 týdnů byla pravděpodobně způsobena celkovým útlumem fyzické aktivity, který látka vyvolala.

Jednoznačné hematologické ani hemopoetické změny nebyly nalezeny. Zvýšení koncentrace cholesterolu, urey, hodnot alkalické fosfatázy a aminotransferáz v séru byly nejvýraznější po vysokých dávkách ketaminu. Zvýšené hodnoty se po ukončení přívodu látky vrátily k normě. Uvedené změny by mohly souviset s přechodnou anorexií a ztrátou hmotnosti. Histologické změny nebyly významné. U opic anestetizovaných vždy na 3 až 6 hodin 2krát týdně po dobu 6 týdnů byla mírně zvýšená sedimentace erytrocytů; změny celkového počtu leukocytů a neutrofilů v diferenciálním krevním obraze byly nejednotné.

Reprodukční toxicita

Publikované studie na zvířatech (včetně primátů) v dávkách vedoucích k lehké až středně silné anestezii prokázaly, že použití anestetik v období rychlého růstu mozku nebo synaptogeneze vedlo ke ztrátě buněk ve vyvíjejícím se mozku, což může být spojeno s dlouhodobými kognitivními poruchami. Klinický význam těchto preklinických zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzethonium-chlorid, chlorid sodný, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Roztok ketamin-hydrochloridu se nesmí mísit v jedné injekční stříkačce s roztoky barbiturátů a s diazepamem. Jiné inkompatibility nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

Léčivý přípravek je nutné po otevření okamžitě spotřebovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla třídy I s hliníkovým krytem a pryžovou zátkou, papírová proložka, krabička.

Velikost balení:

5 x 10 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21,

1103 Budapešť,

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

05/140/97-C

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 2. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 2. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 1. 2021