

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**  
**КЕТАХ 500 mg/10 ml**  
**раствор за инјектирање / инфузија**  
**(ketamine)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

КЕТАКС 500 mg/10 ml раствор за инјектирање / инфузија.

**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

**Активна супстанција:**

Една вијала содржи:

Кетамин хидрохлорид.....576 mg (еквивалентно на 500 mg кетамин база).

**Екципиенти:**

За комплетна листа на ексципиенси, погледнете во дел 6.1.

**3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА**

Раствор за инјектирање / инфузија.

Бистар, безбоен раствор.

**4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**

**4.1 Терапевтски индикации**

Кетаминот е индициран кај деца и кај возрасни.

Примена на Кетакс се препорачува во следниве состојби:

- Како анестетски агенс при дијагностички и хируршки процедури. Кога се применува како интравенска или интрамускулна инјекција, Кетакс е најпогоден за кратки процедури. Со примена на дополнителни дози или во вид на интравенска инфузија, Кетакс може да се применува за подолги процедури. Ако е потребна мускулна релаксација, треба да се примени мускулен релаксанс, како и поддршка на респирацијата.
- За вовед во анестезијата, пред апликација на другите општи анестетички агенси.
- Како дополние на другите анестетички агенси.

**Специфични подрачја на апликација и типови на процедури:**

- Кога се преферира интрамускулен пат на администрација.
- Кај дебридмент на рана, болни дрвевски и кожни графтови кај пациенти со изгореници, како и кај други површни хируршки процедури.



- Невродијагностички постапки како пневмоенцефалограми, вентрикулограми, миелограми и лумбални пункции.
- Дијагностички и оперативни процедури на окото, ушите, носот и устата, вклучително екстракции на заби.

**Забелешка:** Очните движења може да перзистираат за време на офталмолошките процедури.

- Анестезија кај пациенти со мали шанси за оздравување, со депресија на виталните функции или каде депресијата на виталните функции мора да се избегне, ако тоа е можно.
- Ортопедски процедури како затворени редукции, манипулации, операции при фрактура на колк, ампутации и биопсии.
- Сигмоидоскопии и мали хируршки постапки на анусот и ректумот, циркумцизија и пилонидален синус.
- Постапки на катетеризација на срцето.
- Царски рез, каде се користи како агенс за воведување, во отсуство на зголемен крвен притисок.
- Анестезија кај астматичен пациент, со цел да се минимизира ризикот од напад на бронхоспазам во развој, или при веќе постоечки бронхоспазам каде анестезијата не може да биде одложена.

#### 4.2 Дозирање и начин на администрација

За интравенска инфузија, интравенска инјекција или интрамускулна инјекција.

**ЗАБЕЛЕШКА:** сите дадени дози се однесуваат на кетаминска база.

*Возрасни, постари пациенти (над 65 години) и деца:*

При операции кај постари пациенти, се покажало дека кетаминот може да се дава самостојно или со додавање на други анестетски агенси.

#### Предоперативни подготовки

Кетамин бил безбедно применет како самостоен агенс кај пациенти со присуство на стомачна содржина. Бидејќи не може да се предвиди потребата од дополнителни лекови и мускулни релаксанти, при подготовка за елективна операција, се советува ништо да не се зема преку уста, најмалку 6 часа пред анестезија.

Премедикацијата со антихолинергични агенси (пр. атропин, хиосцин или гликопиролат) или некој друг агенс за сушење, треба да се дава во соодветен интервал пред воведот во анестезијата, со цел да се редуцира хиперсаливацијата индуцирана со кетамин.

Мидазолам, диазепам, лоразепам или флуниразепам применети во премедикација или како додаток на кетаминот, се покажале како ефикасни во намалување на инциденцата на изненадувачки реакции.

#### Почеток и времетраење



Како и со другите општи анестетици, индивидуалниот одговор на Кетакс варира во зависност од дозата, начинот на администрација, возраста на пациентот и од истовремената примена на други агенси, така што препорачаната доза не може да биде апсолутно фиксна. Дозата треба да се титрира според индивидуалните потреби на пациентот.

Поради брзото воведување по интравенска инјекција, пациентот треба да биде во соодветна поддржана положба за време на администрацијата.

Интравенска доза од 2 mg/kg т.т. вообичаено доведува до хируршка анестезија за 30 секунди после инјектирањето и анестетскиот ефект трае 5-10 минути.

Интрамускулна доза од 10 mg/kg т.т. вообичаено доведува до хируршка анестезија за 3 до 4 минути после инјектирањето и анестетскиот ефект вообичаено трае 12 до 25 минути. Враќањето на свеста се одвива постепено.

#### **A. Кетакс како самостоен анестетски агенс**

##### **Интравенска инфузија**

Примената на Кетакс по пат на континуирана инфузија овозможува подобро титрирање на дозата, а поради тоа и примена на помала количина на лек во споредба со интермитентна администрација. Ова резултира со пократко време на опоравување од анестезијата, како и подобра стабилност на виталните знаци.

Раствор кој содржи 1 mg/ml на кетамин во 5% декстроза или 0.9% натриум хлорид е погоден за администрација со инфузија.

##### ***Вовед во општа анестезија***

Инфузија што одговара на 0,5 - 2 mg/kg како вкупна доза на индукција.

##### ***Одржување на анестезија***

Анестезијата може да се одржи со употреба на микродрип инфузија од 10 - 45 mcg/kg/мин. (приближно 1 - 3 mg/мин).

Стапката на инфузија ќе зависи од реакцијата на пациентот и од одговорот на анестезијата. Потребната доза може да се редуцира кога се применува невромускулен блокирачки агенс со долго дејство.

##### **Интермитентно инјектирање**

##### ***Индукција (воведување)***

##### **Интравенски пат**

Иницијалната доза на Кетакс администрирана интравенски, може да се движи од 1 mg/kg до 4.5 mg/kg (се однесува на кетаминска база). Просечната количина потребна да предизвика 5 до 10 минути хируршка анестезија изнесува 2.0 mg/kg. Се препорачува интравенската администрација да се одвива споро (во период од 60 секунди). Побрзата администрација може да резултира со респираторна депресија и зголемен крвен притисок.

##### **Дозирање во акушерство**



Во акушерството, при вагинално породување или при царски рез, препорачаните интравенски дози се движат од 0.2 до 1.0 mg/kg (видете дел 4.6).

### **Интрамускулен пат**

Иницијалната доза на Кетакс администрирана интрамускулно може да се движи од 6.5 mg/kg до 13 mg/kg (се однесува на кетамиска база). Ниска иницијална интрамускулна доза од 4 mg/kg се применува во дијагностички маневри и постапки кои не инволвираат интензивни болни стимулации. Доза од 10 mg/kg вообичаено предизвикува 12 до 25 минути хируршка анестезија.

Доза кај хепатална инсуфициенција:

Дозни редукции треба да се земат во предвид кај пациенти со цироза или други типови на хепатални нарушувања (дел 4.4).

### **Дозирање во акушерство**

Нема доволно податоци за интрамускулно инјектирање и одржување на инфузија со кетамин при породување и не може да се дадат соодветни препораки. Расположливите податоци се дадени во дел 5.2.

### **Одржување на општата анестезија**

Слабеенето на анестезијата може да биде означено со појава на нистагмус, движења како одговор на стимулација и со вокализација. Анестезијата се одржува со администрација на дополнителни дози на Кетакс преку интравенска или преку интрамускулна администрација.

Секоја дополнителна доза изнесува од ½ до цела индукциона (воведна) доза препорачана погоре за начинот на администрација селектиран за одржување, без оглед на начинот на администрација користен за индукција (воведување).

Колку што е поголема вкупната администрирана доза на Кетакс, подолго ќе биде времето неопходно за опоравување.

За време на анестезијата може да се јават бесцелни тоничко-клонични движења на екстремитетите. Овие движења не се однесуваат на “light plane” и не се индикативни за потреба на дополнителни дози на анестетик.

### **Б. Кетакс како агенс за индукција, пред примената на други, општи анестетици**

Индукција се постигнува преку полна интравенска или интрамускулна доза на Кетакс, како што е дефинирано погоре.

Ако Кетакс се администрира интравенски и главниот анестетик е со споро дејство, втората доза на Кетакс може да биде потребна 5 до 8 минути после иницијалната доза. Ако Кетакс е администриран интрамускулно и главниот анестетик е со брзо дејство, администрацијата на главниот анестетик може да се одложи до 15 минути после инјекцијата со Кетакс.

### **В. Кетакс како дополнување на анестетичките агенси**

Кетакс е клинички компатибилен со често користените општи и локални анестетици, кога се оджува адекватна респирација. Дозата на Кетакс за примена со други анестетици



вообичаено се движи во истиот опсег како што е дозирањето наведено погоре. Како и да е, примената со други анестетички агенси може да дозволи намалување на дозата на Кетакс.

### **Г. Управување со пациенти во фаза на закрепнување**

По завршување на процедурата, пациентот треба да се следи и да не се вознемирува. Ова не исклучува следење на виталните знаци. Ако за време на закрепнувањето, пациентот покажува какви било индикации за појава на делириум, може да се земе предвид употребата на дијазепам (5 до 10 mg и.в. кај возрасни лица). Хипнотичка доза на тиобарбитурат (50 до 100 mg и.в.) може да се користи за прекинување на тешките изненадувачки реакции. Ако се примени некој од овие агенси, пациентот може да има подолг период на закрепнување.

### **4.3 Контраиндикации**

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Кетакс е контраиндициран кај лица кај кои зголемувањето на крвниот притисок би предизвикало сериозен проблем (дел 4.8).
- Кетакс не треба да се користи кај пациенти со еклампсија или прееклампсија, тешка коронарна или миокардна болест, цереброваскуларни настани или церебрална траума.

### **4.4 Специјални предупредувања и мерки за претпазливост**

Да се користи само во болници, под супервизија на искусни анестезиолози, освен во итни случаи.

Како и за секој општ анестетик, потребна е достапност и спремност за користење на опрема за реанимација (оживување).

При предозирање со Кетакс, може да дојде до респираторна депресија и во тој случај, треба да се примени поддршка на вентилација. Механичка поддршка на дишењето се преферира при администрација на аналептици.

Интравенската доза треба да се администрира во период од 60 секунди. Побрзата администрација може да резултира со транзиторна респираторна депресија или апнеја и зголемен пресорен одговор.

Поради тоа што фарингеалните и ларингеалните рефлексии вообичаено остануваат активни, механичката стимулација на фарингсот треба да се избегнува, освен ако се применуваат мускулни релаксанти во кој случај потребно е внимание на процесот на респирација.

Иако е пријавена аспирација на контрастен медиум за време на анестезија со Кетакс и тоа во експериментални услови (Taylor, P A and Bowey, R. M, Brit. Med. J. 1971, 2: 688), во клиничката пракса аспирацијата е редок проблем.

Во хируршки постапки кои ги инволвираат патиштата на висцерална болка, Кетакс треба да биде дополнет со агенс кој ја намалува висцералната болка.



Кога Кетакс се користи на амбулантско ниво, пациентот не треба да се ослободи додека не се заврши закрепнувањето од анестезија и потоа треба да биде придружен од одговорно возрасно лице.

*Кетакс треба да се применува со внимание кај пациенти со следниве состојби:*

- Хронични алкохоличари и пациенти моментално интоксигирани со алкохол.
- Кетамин се метаболизира во црниот дроб и потребен е хепатален клиренс за прекин на клиничките ефекти. Пролонгирано времетраење на дејството може да се јави кај пациенти со цироза или со други типови на хепатална инсуфициенција. Кај овие пациенти, треба да се земе во предвид намалување на дозите. Пријавени се абнормални хепатални функционални тестови од примената на кетамин, особено при подолга примена (> 3 дена) или при злоупотреба на лекот.
- Поради пријавата на случаи на зголемување на цереброспиналната течност при примена на анестезија со Кетакс, истиот треба да се користи со посебно внимание кај пациенти со преанестетски зголемен притисок на цереброспиналната течност.
- Пациенти со повреди на очното јаболко и со зголемен интраокуларен притисок (пр. глауком). Потребно е внимание поради можноста од значително зголемување на притисокот после единечна доза кетамин.
- Пациенти со невролошки заболувања или со психијатриски болести (пр. шизофренија и акутна психоза).
- Пациенти со акутна интермитентна порфирија.
- Пациенти со напади (пр. конвулзии).
- Кај пациенти со хипетироидизам или пациенти кои примаат замена за тироидни хормони (зголемени ризик од хипертензија и тахикардија).
- Пациенти со пулмонална или горнореспираторна инфекција (кетаминот го сензитизира фарингеалниот рефлекс и потенцијално може да доведе до ларингоспазам).
- Пациенти со лезии од интракранијална маса, присуство на повреди на главата или хидроцефалус.

#### Изненадувачки реакции

Психолошките манифестации варираат по тежина и тоа помеѓу пријатни состојби кои наликуваат на сон, вивидни имагинарни состојби, халуцинации, ноќни мори и делириум. Во некои случаи, ваквите состојби се придружени со конфузија, возбуда и иритациско однесување, кое неколку пациенти го опишале како непријатно искуство (дел 4.8).

Феноменот на делириум може да се јави во периодот на опоравување. Инциденцата на овие реакции може да биде редуцирана ако вербалната и тактилната стимулација на пациентот се минимизирани за време на опоравувањето. Ова не го исклучува следењето на виталните знаци.

#### Кардиоваскуларен систем



Поради значително зголемување на кислородната консумација од страна на миокардот, кетаминот треба да се користи со внимание кај пациенти со хиповолемија, дехидратација или срцева болест, особено коронарна артериска болест (пр. конгестивна срцева слабост, исхемија на миокардот и миокарден инфаркт. Кетаминот треба да се користи со внимание кај пациенти со блага до умерена хипертензија и тахиаритмии.

Кај пациенти кои имаат хипертензија или срцева декомпензација, срцевата функција треба континуирано да се следи за време на постапката.

Зголемувањето на крвниот притисок започнува брзо после инјекцијата со Кетакс, го достигнува максимумот во период од неколку минути и вообичаено се враќа на преанестетските вредности 15 минути после инјектирањето. Средниот пик на зголемен крвен притисок во клиничките студии се движи од 20-25% од преанестетските вредности. Во зависност од состојбата на пациентот, ова зголемување на крвниот притисок може да се смета за корисен ефект кај некои лица или несакано дејство кај други.

#### Долготрајна примена

Пријавени се случаи на пациенти со циститис, вклучително хеморагичен циститис, акутна бубрежна повреда, хидронефроза и нарушувања на уретерот и тоа кај пациенти кои примале кетамин подолго време, особено во случаи на злоупотреба на кетамин (овие несакани дејства се развиле кај пациенти кои примале долготрајна терапија со кетамин и тоа во временски период од еден месец до неколку години).

#### **Кетаминот не е индициран ниту пак се препорачува за долготрајна употреба.**

Кај пациенти со продолжена примена на кетамин (>3 дена) пријавена е хепатотоксичност.

#### Злоупотреба и зависност од кетамин

Пријавени се случаи на злоупотреба на кетамин. Извештаите сугерираат дека кетамин предизвикува различни симптоми, како што се (вклучително но не лимитирано): неволева, рекурентна меморија на некое минато искуство, халуцинации, дисфорија, анксиозност, инсомнија или дезориентација. Пријавени се, исто така, и несакани дејства: видете во делот “Долготрајна примена”.

Ако се применува на дневна основа во период од неколку недели, може да се развијат зависност и толеранција, особено кај лица со историја на злоупотреба на лекови и зависност од лекови. Поради наведеново, употребата на Кетакс треба да биде под супервизија и потребно е внимание при неговото препишување и администрација.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

При истовремена употреба на кетамин со барбитурати и/или наркотици може да дојде до продолжување на времето на опоравување.

Познато е дека диазепам го зголемува полуживотот на кетамин и дека ги пролонгира неговите фармакодинамски ефекти. Поради тоа, може да бидат потребни дозни прилагодувања.

Кетаминот е хемиски инкомпатибилен со барбитурати и со диазепам, бидејќи постои можност од преципитација (таложeње). Поради тоа, овие лекови не треба да се мешаат во ист шприц или инфузиски раствор.



Кетаминот може да ги потенцира невромускулно-блокирачките ефекти на атракуриум и тубокурарин, вклучително респираторна депресија со апнеа.

Истовремената примена на кетамин и халогенирани анестетици може да го продолжи полувремето на елиминација на кетамин и да го успори опоравувањето од анестезијата.

Истовремена примена на кетамин (особено во високи дози или при брза администрација) со халогенирани анестетици, може да го зголеми ризикот од развој на брадикардија, хипотензија или намален срцев аутпут.

Примената на кетамин со други ЦНС депресори (пр. етанол, фенотијазини, седативни N1-блокатори или скелетно-мускулни релаксанти) може да ја потенцира депресијата на ЦНС и/или да го зголеми ризикот од развој на респираторна депресија. Може да се потребни пониски дози на кетамин при истовремена администрација со други анксиолитици, седативи и хипнотици.

Пријавено е дека кетаминот го антагонизира хипнотичкиот ефект на тиопентал.

Пациентите кои земаат тироидни хормони имаат зголемен ризик од развој на хипертензија и тахикардија ако се даваат истовремено со кетамин.

Истовремена примена на антихипертензивни лекови и кетамин го зголемува ризикот од развој на хипотензија.

Симпатомиметиците (со директно или индиректно дејство) и вазопресинот, може да ги зголемат симпатомиметичките ефекти на кетаминот.

Истовремена употреба со ергометрин, може да доведе до зголемување на крвниот притисок.

Кога истовремено се даваат кетамин и теофилин или аминофилин, може да се забележи клинички значително намалување на прагот за појава на напади (конвулзии). Со истовремената примена на овие средства, пријавени се непредвидливи конвулзии од екстензорен тип.

Лековите кои ја инхибираат активноста на ензимот CYP3A4, генерално, го намалуваат хепаталниот клиренс, што резултира во зголемена концентрација во плазма на лековите кои се супстрат на CYP3A4, како што е кетамин. Истовремена администрација на кетамин со лекови кои го инхибираат ензимот CYP3A4 може да бара намалување на дозата на кетамин за да се постигне посакуваниот клинички исход.

Лековите кои ја индуцираат активноста на ензимот CYP3A4, генерално, го зголемуваат хепаталниот клиренс, што резултира во намалена концентрација во плазма на лековите кои се супстрат на CYP3A4, како што е кетамин. Истовремена администрација на кетамин со лекови кои предизвикуваат индукција на ензимот CYP3A4 може да бара зголемување на дозата на кетамин за да се постигне посакуваниот клинички исход.

#### 4.6 Фертилитет, бременост и доење

##### Бременост

Кетаминот ја минува плацентарната бариера. Ова треба да се има во предвид за време на оперативните акушерски процедури во бременоста. Не се спроведени контролирани клинички студии во бременоста. Употребата во бременоста не е утврдена, а таквата





употреба не се препорачува, со исклучок на администрација за време на операцијата при абдоминално или вагинално породување.

Некои новородени изложени на кетамин даден на мајката во интравенски дози  $\geq 1,5$  mg/kg за време на породувањето, доживеале респираторна депресија и ниска Апгар оценка, при што била потребна нивна реанимација.

При интравенски дози на кетамин поголеми од 2 mg/kg, било забележано значително зголемување на крвниот притисок на мајката, како и на тонусот на матката.

Има недостаток на податоци за интрамускулно инјектирање и за одржување на инфузијата со кетамин во популацијата на родилки. Затоа, не може да се дадат соодветни препораки. Расположливите фармакокинетски податоци се презентирани во дел 5.2.

#### Доење

Не е утврдена безбедност на кетамин за време на доењето, затоа, не се препорачува неговата примена кај доилки.

Анималните студии покажаа репродуктивна токсичност (дел 5.3).

### 4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и машини

Пациентите треба да се предупредат дека не треба да се превзема возење автомобил, ракување со опасни машини или вклучување во опасни активности во период од 24 часа или повеќе, по анестезијата.

Овој лек може да ја наруши когнитивната функција и може да влијае на способноста на пациентот да вози безбедно. Оваа класа на лекови е во списокот на лекови вклучени во прописите под 5а од Законот за сообраќај на патиштата 1988 година. Кога се препишува овој лек, на пациентите треба да им се каже:

- Лекот веројатно ќе влијае на вашата способност за возење.
- Не возете додека дознаете како лекот влијае врз вас.
- Прекршок е да се вози додека сте под дејството на овој лек.
- Сепак, не се смета дека сте направиле прекршок, во следниве ситуации:
  - Лекот ви е препишан за лекување на медицински или стоматолошки проблем,
  - Вие сте го земале според упатствата дадени од страна на препишувачот и во согласност со информациите дадени во упатството, и
  - Лекот не влијаел врз вашата способност да возите безбедно.

### 4.8 Несакани дејства

Пријавени се следниве несакани дејства:

MedDRA Класи на органски системи	Фреквенција	Несакани дејства
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретко	Анафилактична реакција*
Метаболни и нутритивни нарушувања	Помалку чести	Анорексија
Психијатриски нарушувања	Чести	Халуцинација, абнормални соншта, кошмар,



		збунетост, агитација, абнормално однесување
	Помалку чести	Анксиозност
	Ретки	Делириум * Нагло потсетување на некој настан *, Дисфорија *, Несоница, Дезориентација *
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>	Чести	Нистагмус, Хипертонија, Тоничко-клонични движења
<b>Нарушувања на очите</b>	Чести	Диплопија
	Непознато	Зголемен интраокуларен притисок
<b>Срцеви нарушувања</b>	Чести	Зголемен крвен притисок, Зголемен срцев ритам
	Помалку чести	Брадикардија, Аритмија
<b>Васкуларни нарушувања</b>	Помалку чести	Хипотензија
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>	Чести	Зголемена респираторна фреквенција
	Помалку чести	Респираторна депресија, Ларингоспазам
	Ретки	Опструктивно нарушување на дишните патишта*, Апнеја*
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>	Чести	Гадење, Повраќање
	Ретки	Плунковна хиперсекреција *
<b>Хепатобилијарни нарушувања</b>	Непознато	Абнормални хепатални функции, Хепатална повреда предизвикана од лекови**
<b>Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво</b>	Чести	Еритем, Морбилиформен исип
<b>Бубрежни и уринарни нарушувања</b>	Ретки	Циститис*, Хеморагичен циститис*
<b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрацијата</b>	Помалку чести	Болка на местото на инјектирање, Исип на местото на инјектирање
† Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ); Помалку чести ( $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$ ); Ретки ( $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$ ); Непознато (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци) * Фреквенција на несакани дејства проценета од пост-маркетиншката база на податоци ** Продолжен период на употреба ( $> 3$ дена) или злоупотреба на лекот		

### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства после пуштање на лекот во промет е важно, заради следење на балансот на ризик/корист од примената на лекот.

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

### 4.9 Предозирање

Како резултат на предозирање со кетамин хидрохлорид, може да дојде до респираторна депресија. Треба да се примени супортивна (помошна) вентилација. Механичката поддршка на респирацијата ќе обезбеди адекватна сатурација на крвта со кислород и елиминација на јаглеродниот диоксид. Супортивната вентилација се преферира во однос на администрација на аналептици.



Кетакс има широка безбедносна маргина. Во неколку случаи на ненамерно предозирање на Кетакс (до 10 пати повеќе од потребната доза) забележено е пролонгирано, но комплетно опоравување.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

### 5.1 Фармакодинамски особености

АТС код: N01AX03, фармакотерапевтска група: други општи анестетици.

Кетаминот е брзо-делувачки општ анестетик за интравенска или интрамускулна примена со препознатливо фармаколошко дејство. Кетамин хидрохлорид предизвикува дисоцијативна анестезија која се карактеризира со каталепсија, амнезија и нагласена аналгезија која може да трае и во периодот на опоравување.

Фаринго-ларингеалните рефлекси остануваат нормални, а тонусот на скелетните мускули може да биде нормален или зголемен до различен степен. Се јавуваат блага срцева и респираторна стимулација, а понекогаш може да се јави респираторна депресија.

Механизам на дејство:

Кетаминот предизвикува седација, неподвижност, амнезија и нагласена аналгезија. Анестетската состојба предизвикана од кетамин се нарекува “дисоцијативна анестезија”, при што селективно ги нарушува асоцијативните патишта на мозокот, пред да доведе до соместетска сензорна блокада. Постои можност селективно да го депримира таламонеокортикалниот систем, пред значително да ја намали функцијата на постарите мозочни центри и патишта (ретикуларно-активирачки и лимбичен систем).

Дадени се бројни теории за да се објаснат ефектите на кетамин, вклучително сврзувањето со N–метил-D аспартат (NMDA) рецепторите во ЦНС, интеракциите со опиоидните рецептори во централните и спиналните точки и интеракциите со норепинефрин, серотонин и мускаринските холинергични рецептори.

Активноста на NMDA рецепторите може да биде одговорна за аналгетичките, како и за психијатриските (психотични) ефекти на кетамин.

Кетаминот има симпатомиметичка активност, што резултира со тахикардија, хипертензија, зголемена миокардна и церебрална консумација на кислород, зголемен церебрален крвоток и зголемен интракранијален и интраокуларен притисок.

Кетаминот, исто така, е потентен бронходилататор. Клиничките ефекти забележани после администрацијата на кетамин, вклучуваат зголемен крвен притисок, зголемен мускулен тонус (може да наликува на кататонија), отварање на очите (обично придружено со нистагмус) и зголемена миокардна консумација на кислород.

### 5.2 Фармакокинетски особености

#### Апсорпција

Кетаминот брзо се апсорбира после интрамускулна администрација.

#### Дистрибуција



Кетаминот брзо се дистрибуира во перфундираните ткива, вклучително мозокот и плацентата. Анималните студии покажале дека кетаминот високо се концентрира во телесните масти, црниот дроб и во белите дробови. Во хуманата популација, при интравенска болус доза од 2.5 mg/kg, фазата на дистрибуција на кетамин трае околу 45 минути, со полуживот од 10-15 минути, што е асоцирано со времетраењето на анестетскиот ефект (околу 20 минути).

Плазматските концентрации на кетамин изнесуваат околу 1.8 до 2.0 µg/ml во 5-тата минута после интравенска болус инјекција со доза од 2 mg/kg и околу 1.7 до 2.2 µg/ml во 15-тата минута по мускулна инјекција со доза од 6 mg/kg кај деца и возрасни.

Кај родилки кои примиле интрамускулна доза од 250 mg (околу 4.2 mg/kg), стапката на плацентарен трансфер на кетамин од утерината артерија во умбиликалната вена изнесувала 47% за време на породувањето (1.72 наспроти 0.75 µg/ml).

Просечното време на породување кај овие родилки изнесувало 12 минути од примање на кетаминската инјекција до вагинално породување на новороденчето.

#### Биотрансформација

Биотрансформацијата се одвива во црниот дроб. Терминацијата на анестетикот се одвива делумно преку редистрибуција од мозокот до другите ткива и делумно по метаболен пат. CYP3A4 ензимот е примарниот ензим одговорен за N-деметилација до норкетамин во хуманите хепатални микрозомии, со минорен допринос на ензимите CYP2B6 и CYP2C9.

#### Елиминација

Полувремето на елиминација изнесува околу 2-3 часа, екскрецијата е ренална, воглавно во вид на коњуигирани метаболити.

### **5.3 Предклинички податоци за безбедноста**

Истражувањата изведени на животни покажале дека кетаминот може да предизвика NMDA антагонистички индуцирана смрт на невроните (апоптоза) кај јувенилни животни, кога се администрира во високи дози или во подог период или обете. Во некои случаи, тоа довело до абнормалности во однесувањето, учењето и памтењето. Не се знае дали овој наод е релевантен за хуманата популација.

Објавените студии кај животни (вклучително примати), со дози кои резултирале со лесна до умерена анестезија, укажуваат дека примената на анестетички агенси за време на брзиот раст на мозокот или синаптогенеза, резултираа со губиток на клетки во развојниот мозок, што може да е асоцирано со продолжени когнитивни недостатоци.

Клиничката сигнификантност од овие не-клинички наоди е непозната.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1. Листа на ексципиенси**

бензетониум хлорид  
вода за инјектирање

### **6.2. Инкомпатибилност**



Барбитуратите и кетаминот се хемиски инкомпатибилни. Не треба да се даваат со ист инјектор, бидејќи дадени истовремено, може да формираат преципитат. Поради тоа, не мешајте кетамин и диазепам во ист инјектор или флакон за инфузија.

### **6.3. Рок на траење**

24 месеци

### **6.4. Предупредувања за начинот на чување**

Да се чува на собна температура, под 25°C.

За единечна употреба. Неупотребениот производ треба да се исфрли после секоја операција.

### **6.5. Природа и содржина на пакувањето**

Кетакс е спакуван во Тип 1 стаклена вијала со килибарна боја и капацитет од 10 ml.

### **6.6. Специјални предупредувања за отстранување на неупотребениот производ**

Неупотребениот производ или отпадните материјали се отстрануваат во согласност со локалната регулатива за справување со отпадни медицински материјали.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

РИФАМ доо, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Р. Македонија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК СВО ПРОМЕТ**

## **9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО**

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Април, 2020



