

5. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Esketamine "Orifarm", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30994

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esketamine "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

**Esketamine "Orifarm" 5 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning**

1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder esketaminhydrochlorid, svarende til 5 mg esketamin.

1 ampul med 5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 25 mg esketamin.

**Esketamine "Orifarm" 25 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning**

1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder esketaminhydrochlorid, svarende til 25 mg esketamin.

1 ampul med 2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg esketamin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

5 mg/ml:

1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 3,1 mg natrium, se pkt. 4.4.

25 mg/ml:

1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 1,2 mg natrium, se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Induktion og opretholdelse af universel anæstesi, som eneste anæstetikum eller kombineret med andet anæstesimiddel.
* Supplement ved regional eller lokal anæstesi.
* Anæstesi og smertelindring (analgesi) i akutte medicinske situationer.

**4.2 Dosering og administration**

Esketamine "Orifarm" må kun indgives af eller under ledelse af læge uddannet i anæstesi.

Udstyr til at sikre livsvigtige funktioner skal være til stede.

Brugen af Esketamine "Orifarm" bør følge generelle anbefalinger vedrørende faste i 4-6 timer før anæstesi.

Præparatet har en ubetydelig virkning på afværgereflekser i svælg og luftveje, men risikoen for aspiration af flydende og fast materiale til luftvejene er alligevel til stede.

Høje eller hurtige intravenøse doser kan føre til respiratorisk depression.

Øget salivation kan ses efter anvendelse af esketamin og bør forebygges ved at give patienten atropin eller et andet antikolinergt præparat.

Præparatet skal injiceres langsomt intravenøst eller intramuskulært. Om nødvendigt kan injektionen gentages eller indgives som infusion.

Dosering

*Induktion af universel anæstesi*

0,5-1 mg esketamin/kg legemsvægt gives intravenøst eller 2-4 mg/kg intramuskulært.

For vedligeholdelse af universel anæstesi injiceres halvdelen af den initiale dosis efter behov, sædvanligvis hver 10.-15. minut.

Esketamin kan også indgives som kontinuerlig infusion i en dosis på 0,5-3 mg/kg legemsvægt/time.

En lavere dosis skal anvendes hos patienter med store traumer og hos patienter, hvis almentilstand er dårlig. For eksempel bør dosis til patienter i chok reduceres, som regel til ca. det halve af den normale dosis.

*Analgetisk supplement ved regional eller lokal anæstesi*

0,125-0,25 mg esketamin/kg/time som intravenøs infusion.

*Analgesi i akutte medicinske situationer*

0,25-0,5 mg esketamin/kg administreres intramuskulært eller 0,125-0,25 mg/kg som langsom intravenøs injektion (over mindst 60 sekunder).

Som med andre universelle anæstetika, er den individuelle respons på esketamin forskellig afhængig af dosis, administrationsvej, patientens alder og samtidig brug af andre lægemidler, derfor kan der ikke gives faste dosisanbefalinger. Dosis bør titreres i forhold til patientens behov.

*Pædiatrisk population*

Esketamine "Orifarm"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Tilstande, hvor hypertension eller forhøjet intrakranielt tryk kan frembyde risiko.
* Eklampsi og præeklampsi.
* Som eneste anæstetikum hos patienter med manifest iskæmisk hjertesygdom.
* I kombination med xanthin-derivater og ergometrin, se pkt. 4.5.
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Esketamin bør anvendes med forsigtighed i følgende situationer:

* Hjerteinsufficiens og ubehandlet hypertension.
* Ustabil angina pectoris.
* Forhøjet intrakranielt tryk samt skader eller sygdomme i CNS, da forhøjet cerebrospinalt tryk er rapporteret i forbindelse med ketaminanæstesi.
* Undersøgelser eller operationer i øjet, hvor det intraokulære tryk ikke må forhøjes.
* Patienter, der er under kronisk eller akut påvirkning af alkohol.
* Patienter som har eller har haft psykiatriske forstyrrelser.
* Utilstrækkeligt behandlet hyperthyroidisme.
* Situationer som kræver afslapning af uterus muskulaturen (f.eks. ved truende uterusruptur, navlestrengsfremfald).

Esketamin metaboliseres i leveren og udskilles ved hepatisk clearance, hvilket er en forudsætning for ophør af klinisk effekt. Der er blevet rapporteret om unormale leverfunktionstests i forbindelse med brug af esketamin, særligt ved anvendelse over længere tid (> 3 dage) eller ved stofmisbrug. Virkningen kan være forlænget hos patienter med levercirrhose eller andre typer af nedsat leverfunktion. Dosisreduktion bør overvejes til disse patienter.

Ved høje doser og hurtig intravenøs injektion kan respirationsdepression forekomme.

Da aspiration ikke kan udelukkes fuldstændigt, og respirationsdepression kan forekomme, skal intubations- og respirationsudstyr være tilgængeligt.

Hypersalivation skal behandles profylaktisk med atropin.

I forbindelse med diagnostiske og terapeutiske indgreb i de øvre luftveje kan hyperrefleksi og laryngospasme forventes, især hos børn. Muskelrelaksation og kontrolleret ventilation kan derfor være nødvendig ved indgreb i pharynx, larynx og bronkier.

Ved kirurgiske indgreb hvor visceral smerte kan forekomme, anbefales det, at patienten får muskelrelakserende middel og forstærket analgesi gennem kontrolleret ventilation med O2/N2O.

Efter ambulant anæstesi bør patienten ledsages hjem og bør ikke indtage alkohol i de følgende 24 timer.

Langtidsbehandling

Der er rapporteret tilfælde af cystitis, herunder hæmorrhagisk cystitis, akut nyreskade, hydronefrose og lidelser i urinvejene hos patienter i langtidsbehandling med racemisk ketamin (1 måned til flere år), især i forbindelse med ketaminmisbrug. Lignende virkninger kan også forekomme efter misbrug af esketamin (se nedenfor). Levertoksicitet er rapporteret hos patienter efter længere tids brug (> 3 dage).

Stofmisbrug og afhængighed

Der er rapporteret, at racemisk ketamin anvendes som misbrugsstof. Rapporterne tyder på, at ketamin giver en række symptomer, der blandt andre inkluderer flashbacks, hallucinationer, dysfori, angst, søvnløshed eller desorientering. Bivirkninger er også blevet rapporteret: Se afsnittet ”Langtidsbehandling”. Lignende virkninger kan derfor ikke udelukkes efter anvendelse af esketamin. Anvendelse af esketamin kan føre til udvikling af afhængighed og tolerans hos personer med tidligere stofmisbrug. Derfor skal esketamin anvendes med forsigtighed.

Esketamine "Orifarm" 5 mg/ml indeholder 3,1 mg natrium pr ml opløsning.

Esketamine "Orifarm" 25 mg/ml indeholder 1,2 mg natrium pr ml opløsning.

Dette skal tages i betragtning hos patienter på saltfattig diæt.

Risikoen for psykiske reaktioner under opvågningsfasen efter anæstesi (se også pkt. 4.8) kan væsentligt reduceres ved samtidig administration af en benzodiazepin.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kontraindiceret kombinationsbehandling

Krampetærsklen kan nedsættes, hvis esketamin kombineres med xanthin-derivater (f.eks. aminophyllin, theophyllin), disse kombinationer bør undgås.

Dette produkt bør ikke anvendes sammen med ergometrin.

Forsigtighed ved kombinationsbehandling

Sympatomimetika (både direkte og indirekte virkende), thyreoideahormoner og vasopressin kan føre til forhøjet blodtryk og øget hjertefrekvens, hvilket bør tages i betragtning, når de gives sammen med esketamin.

Når esketamin kombineres med hypnotika, benzodiazepiner eller antipsykotika, ses en reduktion af bivirkninger samtidig med at effekten af esketamin forlænges.

Hvis esketamin anvendes sammen med barbiturater og/eller opiater, kan patientens opvågningsfase forlænges.

Dosis for racemisk ketamin kan reduceres og bivirkninger dæmpes ved samtidig administrering af et benzodiazepin. Diazepam øger halveringstiden for racemisk ketamin og forlænger stoffets farmakodynamiske virkning. Dosisjustering kan derfor være nødvendig også for esketamin.

Esketamin potenserer den anæstetiske effekt af halogenerede inhalationsanæstetika (f.eks. halothan, isofluran, desfluran, sevofluran) og det kan derfor være tilstrækkeligt med en lavere dosis af halogenerede inhalationsanæstetika.

Virkningen af ikke-depolariserende (f.eks. pancuronium) og depolariserende (f.eks. suxamethonium) neuromuskulære blokkere kan forlænges af esketamin.

Risikoen for hjertearytmier som følge af adrenalinadministration kan øges, hvis esketamin og halogenerede inhalationsanæstetika indgives samtidigt.

Der er observeret forhøjet blodtryk ved samtidig anvendelse af esketamin og vasopressin.

Lægemidler, som hæmmer CYP3A4-aktivitet kan nedsætte leverclearance, hvilket resulterer i en øget plasmakoncentration af CYP3A4-omsatte lægemidler, såsom esketamin. Samtidig administration af esketamin og lægemidler, som hæmmer CYP3A4-enzymet, kan nødvendiggøre dosisnedsættelse af esketamin for at undgå overdosering.

Lægemidler, som inducerer CYP3A4-aktivitet øger leverclearance, hvilket resulterer i lavere plasmakoncentration af CYP3A4-omsatte lægemidler, såsom esketamin. Samtidig administration af esketamin og lægemidler, som inducerer CYP3A4-enzymet, kan kræve dosisforøgelse af esketamin for at opnå den ønskede kliniske virkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Anvendelse af esketamin bør begrænses under graviditet og kun administreres efter vurdering af om potentielle fordele for moderen opvejer de mulige risici for barnet. Erfaringsgrundlaget for anvendelse af esketamin til gravide er ringe. Esketamin passerer placentabarrieren og kan forårsage respiratorisk depression hos det nyfødte barn hvis det bruges i forbindelse med fødsel. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning  
Esketamin passerer over i modermælken, men risikoen for påvirkning af barnet synes usandsynlig ved terapeutiske doser.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedr. esketamins effekt på fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Behandling med esketamin kan føre til nedsat reaktionsevne. Opmærksom bør udvises i forbindelse med situationer, der kræver skærpet opmærksomhed, f.eks. bilkørsel.

Patienten bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindst 24 timer efter anæstesi med esketamin. Efter ambulant anæstesi bør patienten ledsages hjem og bør ikke indtage alkohol i det følgende døgn.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er for det meste relaterede til dosis og injektionshastighed og er spontant reversible. Bivirkninger i nervesystemet samt psykiske bivirkninger er mere almindelige når esketamin anvendes som eneste anæstesimiddel.

Bivirkninger er anført efter følgende hyppighed: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Immunsystemet** | |
| Sjælden | Anafylaksi. |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig | Opvågningsreaktioner1. Disse omfatter livagtige drømme, herunder mareridt, svimmelhed og motorisk rastløshed2. |
| Ikke kendt | Hallucinationer, dysfori, angst og desorientering. |
| **Nervesystemet** | |
| Ikke almindelig | Toniske og kloniske bevægelser, som kan minde om kramper (pga. øget muskel-tonus) og nystagmus. |
| **Øjne** | |
| Almindelig | Sløret syn. |
| Ikke almindelig | Diplopi, forhøjet intraokulært tryk. |
| **Hjerte** | |
| Almindelig | Forbigående takykardi, forhøjelse af blodtryk og hjertefrekvens (ca. 20 % af udgangsniveauet er almindeligt). |
| Sjælden | Arytmi, bradykardi. |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Sjælden | Hypotension (især i forbindelse med kredsløbskollaps). |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig | Øget vaskulær karresistens i lunge-cirkulationen og øget mucus-sekretion, forhøjet iltforbrug, laryngo­spasmer og forbigående respiratorisk depression (risikoen for respiratorisk depression afhænger sædvanligvis af dosis og injektionshastighed). |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | Kvalme, opkastninger, hypersalivation. |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke kendt | Unormal leverfunktionstest.  Lægemiddelinduceret leverskade3. |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Ikke almindelig | Morbilliformt udslæt, eksantem. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig | Smerte og rødmen på injektionsstedet. |

1 Når esketamin anvendes som eneste anæstetikum kan op til 30 % af patienterne få dosisafhængige bivirkninger i opvågningsfasen.

2 Hyppigheden af disse bivirkninger kan væsentligt reduceres ved samtidig anvendelse af en benzodiazepin.

3 Efter længere tids brug (> 3 dage).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Kliniske tegn på overdosering er kramper, hjertearytmi og respirationsstop.

Respirationsstop skal behandles med assisteret eller kontrolleret ventilation, indtil der igen er tilstrækkelig spontan respiration.

Kramper skal behandles med intravenøs indgift af diazepam. Hvis denne behandling ikke giver det ønskede resultat, anbefales administration af phenytoin eller thiopental.

Der findes ingen specifik antidot.

**4.10 Udlevering**

A§4 NBS (kopieringspligtigt, kun til sygehuse og speciallæger i anæstesi).

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, generelle, ATC-kode: N01AX14

Virkningsmekanisme

Esketamin er et chiralt cyklohexanonderivat med udtalt analgetisk virkning og ved stigende doser anæstetisk virkning. Esketamin medfører en såkaldt dissociativ anæstesi. Ved at påvirke associationsbanerne i hjernen medfører esketamin katalepsi med bevidstløshed og amnesi.

Farmakodynamisk virkning

Ketamins racemiske komponenter omfatter S-ketamin (esketamin) og R-ketamin. Den analgetiske virkning skyldes primært esketamins blokering af NMDA-receptorer. Den anæstetiske-analgetiske styrke mellem R- og S-isomererne er i størrelsesordenen 1:4. Styrken af esketamin er cirka den dobbelte af racemisk (R)(S)-ketamin i den samme dosis.

Klinisk virkning og sikkerhed

Esketamin har en markant lokal-anæstetisk virkning på rygmarv og perifere nerver.

Esketamin kan medføre en dosisafhængig svækkelse af respiration og kredsløb (hos op til 30 % af patienterne, hvis esketamin gives som det eneste anæstesimiddel) og påvirker kun marginalt afværgereflekserne.

Under anæstesi med esketamin ses EEG-tegn på reduceret elektrisk aktivitet i hjernebarken, især frontalt, og en aktivering af subkortikale strukturer. Muskeltonus bevares eller øges, hvorfor afværgereflekser generelt ikke svækkes. Krampetærsklen sænkes ikke. Under spontan respiration ses en øgning af det intrakranielle tryk, som kan undgås ved tilstrækkelig kontrolleret lungeventilation.

Den sympatikomimetiske virkning af esketamin fører til en stigning i blodtryk og hjertefrekvens, hvorved myokardiets iltforbrug og koronare blodgennemstrømning øges. Esketamin har en negativ inotrop og antiarytmisk virkning på hjertet.

Den perifere karresistens påvirkes næsten ikke på grund af modvirkende effekter.

Efter indgift af esketamin kan ses moderat hyperventilation uden nogen nævneværdig effekt på blodgasserne.

Racemisk ketamin har været anvendt til patienter med astma bronchiale samt ved respiratorbehandling af status asthmaticus på grund af ketamins bronchodilaterende effekt. Esketamin har en afslappende virkning på bronkialmuskulaturen. Den kliniske erfaring med esketamin til denne patientgruppe er begrænset.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ingen eller kun små forskelle i farmakokinetikken for esketamin sammenlignet med racemisk (R)(S)-ketamin. Derfor henvises i den følgende tekst til resultater med racemisk (R)(S)-ketamin (nedenfor kaldet "ketamin"). Farmakokinetikken for ketamin er lineær.

Absorption

Efter intramuskulær injektion i m. deltoideus absorberes stoffet hurtigt med en absorptionshalveringstid på 2-17 minutter. Biotilgængeligheden af ketamin er ca. 90 % efter i.m. injektion. Plasmaproteinbinding er ca. 50 %. Lipidopløseligheden er høj. Tmax for racemisk ketamin er 11-21 minutter, og for esketamin er 14-22 minutter inden for det terapeutiske dosisinterval og i ækvipotent dosering. De korresponderende Cmax værdier for racemisk ketamin er 202-332 ng/ml, og for esketamin (ækvipotent dosis = halv dosis af racemisk ketamin) er 75-140 ng/ml. Dette indebærer, at AUC og biotilgængelighed for intramuskulær esketamin svarer til AUC og biotilgængelighed for racemisk ketamin, dvs. svarende til næsten komplet systemisk absorption efter intramuskulær indgift.

Fordeling

Ketamin når hurtigt hjernen efter intravenøs bolusindgift; Maksimal koncentration nås indenfor 1 minut. Koncentrationen i hjernevæv er ca. 6,5 gange højere end i plasma. Ved en intravenøs bolusdosis på 2,5 mg/kg varer distributionsfasen for ketamin ca. 45 minutter, med en halveringstid på 10-15 minutter, dette er forbundet med varigheden af den bedøvende virkning (ca. 20 minutter). Esketamin plasmakoncentrationer er omkring 2,6 µg/ml efter 1 minut og 0,9 µg/ml efter 5 minutter ved en 1 mg/kg intravenøs bolusdosis af esketamin. Esketamins maksimale plasmakoncentration er omkring 0,14 µg/ml efter 25 minutter ved en 0,5 mg/kg intramuskulær dosis af esketamin.

Biotransformation

Ketamin nedbrydes i leveren via demethylering (via cytokrom P450 systemet) til den væsentligt mindre potente hovedmetabolit norketamin samt andre ultimativt inaktive metabolitter. CYP3A4-enzymet er det primære enzym, som er ansvarlig for ketamin N-demetylering til norketamin i humane levermikrosomer; med mindre bidrag af CYP2B6 og CYP2C9 enzymer. Metabolismen er hurtig og stort set kvantitativ. Den metaboliske udskillelse er derfor høj og når op på 1200-1500 ml/min. Ved metaboliseringen dannes

(+/-)-norketamin ved N-demetylering og et (+/-)-cyclohexenonderivat ved hydroxylering. Disse metabolitter har henholdsvis 1/3 - 1/10 og 1/10 - 1/100 af den anæstetiske virkning af ketamin.

Elimination

Den terminale halveringstid for ketamin er mellem 79 minutter (efter kontinuerlig intravenøs infusion) og 186 minutter (efter lavdosis intravenøs bolusindgift). En halveringstid på 240 minutter er målt for (+/-)-norketamin. Præliminære resultater tyder på, at farmakokinetikken ved langtidsinfusion ikke adskiller sig nævneværdigt fra dette.

Ketamin og dets metabolitter udskilles primært via nyrerne. Efter indgift af 3H-ketamin­hydrochlorid, blev 91-97 % af den totale radioaktivitet genfundet i urinen indenfor 120 timer og kun 3 % i fæces. Kun henholdsvis 2,3 % eller 1,6 % af dosis blev fundet som frit ketamin eller som frit (+/-)-norketamin og 16 % af dosis som dehydronorketamin i urin opsamlet i løbet af 72 timer.

To forsøg har bekræftet ligheden mellem den kinetiske profil for henholdsvis S-ketamin (esketamin), R-ketamin og racemisk ketamin. Esketamin viser blot en tendens til hurtigere udskillelse og større total clearance end R-ketamin og racemisk ketamin, hvilket kan medføre bedre kontrollerbarhed ved klinisk anvendelse.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg har vist, at racemisk ketamin kan inducere NMDA-antagonist-induceret neuronal celledød hos unge dyr (apoptose), når det indgives i høje doser, i længere perioder eller begge dele.

Esketamin har samme farmakologiske target. Relevansen af dette til humant brug er ukendt.

Akut toksicitet

Akutte toksicitetsforsøg med rotter viser en LD50 værdi for esketamin på 35 mg/kg legemsvægt. Samme værdi er fundet for racemisk ketamin, mens LD50 for R-ketamin er 41,5 mg/kg legemsvægt.

Kronisk toksicitet  
I forsøg med rotter som fik gentagen intravenøs dosis i 13 uger ses nedsat legemsvægt hos de dyr, som fik en daglig dosis på 8 mg esketamin/kg legemsvægt eller derover. Ved samme og højere doser ses desuden øget respirationshastighed og foroverbøjet stilling, derefter nedsat respirationshastighed og ataksi. Efter intravenøs injektion af en ækvianæstetisk dosis racemisk ketamin (16 mg/kg/døgn) ses samme toksiske symptombillede, men endnu mere udtalt end efter indgift af 8 mg/kg/døgn af S-enantiomeren.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Der ses ingen tegn på mutagene egenskaber i *in vitro* undersøgelser (AMES test, HGPRT-test på V79 celler, kromosomaberrationstest på humane lymfocytter) og *in vivo* mutagenicitetsstudier (kromosomanalyse af rotters knoglemarv). Der findes ingen dyreundersøgelser af karcinogeniciteten for esketamin.

Reproduktionstoksicitet

Publicerede dyreforsøg (inklusive primater) ved doser, der fører til let til moderat anæstesi, viser, at brug af anæstetika under perioden for hurtigt vækst af hjernen eller synaptogenese fører til celletab i den udviklende hjerne, der kan være forbundet med kognitive defekter. Den kliniske betydning af disse ikke-kliniske fund er ikke kendt.

I et peri/postnatalt forsøg med rotter, fik hunrotter enten esketamin i 1 af 2 doser (henholdsvis 1,4 og 16 mg/kg/dag) eller racemisk ketamin (16 mg/kg/døgn) intravenøst fra befrugtningsdagen til den 21. laktationsdag. Ligesom i det 13-ugers forsøg, som er beskrevet ovenfor ses øget respirationshastighed, foroverbøjet stilling og ataksi. Disse symptomer er af en sammenlignelig intensitet ved samme doser af S-enantiomeren og racematet (16 mg/kg/døgn). Der ses øget postnatal mortalitet op til dag 4 post partum i alle dosisgrupper, hvilket sandsynligvis skyldtes manglende kuldpleje fra moderdyrenes side. Der er ingen effekt på andre reproduktionsparametre i dosisgrupperne. Der er heller ingen effekt på dyrene i F1 generationen og deres reproduktive adfærd. Der er ingen tegn på teratogene egenskaber.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre, (for pH justering)

Natriumhydroxid (for pH justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Esketamin er kemisk uforligelig med barbiturater, diazepam og doxapram grundet dannelse af bundfald. Stofferne må ikke administreres gennem samme sprøjte og kanyle.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelsen i 48 timer ved 25 °C for lægemiddel fortyndet med glucose 50 mg/ml (5 %) eller natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis opblandingen ikke anvendes straks er opbevaringstider og opbevaringsforhold før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved 2 ºC-8 ºC, medmindre rekonstituering, fortynding osv. er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampuller, glas type I (Ph.Eur.).

5 mg/ml: 5×5 ml, 10×5 ml, ampuller markeret med en grøn og en hvid ring.

25 mg/ml: 5×2 ml, 10×2 ml, ampuller markeret med en rød og en hvid ring.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retnings­linjer.

Esketamine "Orifarm" kan blandes med glucose 50 mg/ml og med natriumchlorid 9 mg/ml.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsningen og beholderen tillader det.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg/ml: 60445

25 mg/ml: 60446

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. juli 2024