

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CALYPSOL 50 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon a 10 ml soluție injectabilă conține ketamină 500 mg sub formă de clorhidrat de ketamină 576,7 mg.

Excipient cu efect cunoscut: 1 ml soluție injectabilă conține sodiu 1,6 mg (sub formă de clorură de sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Administrarea ketaminei este indicată la copii și la adulți.

Ca agent anestezic unic recomandat în intervențiile chirurgicale și procedurile diagnostice de scurtă durată. Pentru inducerea și menținerea anesteziei.

În doze mici poate fi asociat cu alte medicamente (în special cu benzodiazepină) utilizate în anestezie. Poate fi asociat cu oricare altă metodă de anestezie locală.

Indicații speciale în care ketamina este indicată în monoterapie sau în asociere:

- intervenții deosebit de dureroase (de exemplu schimbarea pansamentului la pacienții cu arsuri);
- proceduri neurodiagnostice (cum ar fi pneumoencefalograma, ventriculograma, mielograma);
- endoscopie;
- anumite intervenții oftalmologice;
- intervenții chirurgicale și proceduri diagnostice asupra dinților, gurii sau gâtului;
- intervenții otorinolaringologice;
- intervenții ginecologice extraperitoneale;
- intervenții asociate inducerii travaliului și cezariană;
- intervenții în ortopedie și traumatologie;
- anestezia la pacienți cu hipotensiune arterială și stare de șoc, având în vedere efectele cardio-respiratorii ale ketaminei;
- când se recomandă administrarea intramusculară (de exemplu la copii).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Similar altor anestezice generale, răspunsul individual la Calypsol este diferit în funcție de doză, calea de administrare și vârsta pacientului; de aceea nu au putut fi stabilite recomandări exacte cu privire la dozaj. În asociere, doza de ketamină trebuie redusă.

Administrare intravenoasă

Doza inițială de Calypsol administrată intravenos este de 0,7-2 mg/kg, care asigură anestezie chirurgicală corespunzătoare timp de 5 până la 10 minute în aproximativ 30 secunde după administrare (la pacienții cu risc înalt, în stare de șoc sau vârstnici doza recomandată este de 0,5 mg/kg).

Administrare intramusculară

Doza inițială este de 4-8 mg/kg, care asigură anestezie chirurgicală corespunzătoare timp de 12-25 minute, la câteva minute după administrare.

Administrare intravenoasă în perfuzie

500 mg ketamină + 500 ml perfuzie de glucoză sau clorură de sodiu: doza inițială recomandată este 2-6 mg/kg/oră.

Menținerea anesteziei

În caz de necesitate, jumătate din doza inițială sau doza inițială poate fi administrată repetat intramuscular sau intravenos. Insuficiența anesteziei poate fi indicată de nistagmus, mișcare ca răspuns la stimulare. Anestezia se menține prin administrarea de doze suplimentare de Calypsol.

Mișcări involuntare și tonico-clonice ale extremităților pot apărea în timpul anesteziei. Aceste mișcări nu înseamnă un nivel superficial al anesteziei și nu sunt indicatoare ale necesității unor doze suplimentare de anestezic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Ketamina este contraindicată la persoanele a căror hipertensiune arterială este severă sau slab controlată (TA>180/100 mmHg în repaus) și la persoanele la care o creștere a tensiunii arteriale ar constitui un pericol grav (cum ar fi: insuficiență cardiacă, tulburare cardiovasculară severă, traumatism cerebral, masă sau hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral).
- Preeclampsie, eclampsie.
- Hipertiroidie netratată sau tratată inadecvat.
- Antecedente de convulsii; tulburări psihice (schizofrenie, psihoză acută).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Ketamina trebuie administrată de către sau sub supravegherea atentă a unui medic cu experiență, familiar cu modul de utilizare a anestezicelor.
- Similar altor anestezice generale, echipamentele de reanimare trebuie să fie disponibile pe parcursul administrării și utilizării de ketamină soluție injectabilă.
- Ketamina trebuie administrată cu precauție, după evaluarea raportului risc/beneficiu: timp de 6 luni după angină instabilă sau infarct miocardic, în caz de presiune intracraniană crescută, glaucom sau traumatism ocular cu penetrare.
- Doza intravenoasă trebuie administrată lent, în interval de un minut. Administrarea rapidă poate duce la deprimare respiratorie tranzitorie și creștere semnificativă a tensiunii arteriale.
- La pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă congestivă este necesară monitorizarea continuă a funcției cardiace.
- Deoarece reflexele faringiene și laringiene rămân, de obicei, active, trebuie evitată stimularea mecanică a faringelui atunci când ketamina este utilizată în monoterapie. În cazul procedurilor chirurgicale sau diagnostice la nivelul faringelui, laringelui sau arborelui bronșic, ketamina trebuie administrată în asociere cu miorelaxante și cu controlul minuțios al respirației.

- În intervențiile chirurgicale ce implică și căile durerii viscerale, ketamina trebuie suplimentată cu un alt medicament analgezic.
- În procedurile obstetricale care necesită relaxarea totală a musculaturii uterine, ketamina nu trebuie administrată în monoterapie.
- În proceduri diagnostice sau terapeutice la nivelul ochiului, este recomandată administrarea concomitentă a anestezicelor locale.
- Ketamina trebuie utilizată cu precauție la pacienții intoxicați cu alcool.
- În timpul perioadei de recuperare poate apărea fenomenul de delir. Administrarea benzodiazepinelor și reducerea la minim a stimulării verbale, tactile sau vizuale a pacientului în această perioadă poate reduce incidența acestor reacții. Aceasta nu exclude monitorizarea indicilor vitali.
- La administrarea ketaminei în condiții de ambulatoriu, pacientul nu poate fi eliberat decât după recuperarea completă din anestezie și să fie însoțit de un adult responsabil.
- Utilizarea pe termen lung
La pacienții la care s-a administrat ketamină un timp îndelungat au fost raportate cazuri de cistită, inclusiv cistită hemoragică, afectare renală acută, hidronefroză și tulburări uretrale, în special în contextul abuzului de ketamină. (Aceste reacții adverse apar la pacienții la care se administrează tratament cu ketamină un timp îndelungat, după o perioadă cuprinsă între o lună până la câțiva ani).
A fost raportată și hepatotoxicitatea la pacienții cu utilizare prelungită (>3 zile).
Administrarea ketaminei pe termen lung nu este nici indicată, nici recomandată.
- Abuz medicamentos și dependență
S-a raportat utilizarea ketaminei ca drog de abuz. Rapoartele sugerează că aceasta produce o varietate de simptome care includ, fără limitare, flashback, halucinații, disforie, anxietate, insomnie sau dezorientare. Au fost raportate și reacții adverse: vezi „Utilizarea pe termen lung”. Pot apărea dependența și toleranța la ketamină la pacienții cu antecedente de abuz medicamentos sau dependență. Ca urmare, ketamina trebuie prescrisă și administrată cu prudență.
În cazul utilizării ilicite de către consumatorii de derivați impuri farmaceutic ai ketaminei, a fost observată apariția: simptomelor la nivelul tractului urinar inferior, disfuncției vezicii urinare, cistitei, hidronefrozei uni- sau bilaterale, simptomelor la nivelul tractului gastro-intestinal superior, în special după utilizarea prin inhalare, precum și a disfuncției hepatice, colestazei, dilatării arborelui biliar sau chiar dezvoltarea cirozei hepatice. Aceste tulburări urinare, gastro-intestinale și hepatice au fost observate în timpul utilizării cronice sau repetate a ketaminei. Toate modificările pot dispărea după oprirea administrării de ketamină și derivați ai acesteia cumpărate pe stradă.
- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Timpul de trezire se poate prelungi în cazul în care Calypsol se administrează concomitent cu barbiturice și/sau narcotice. Ketamina este incompatibilă cu barbituricele și diazepamul deoarece pot precipita. Prin urmare ele nu trebuie amestecate în același flacon sau aceeași seringă.

Ketamina poate potența efectul blocant neuromuscular al tubocurarinei și atracuriumului putând să producă inclusiv depresie respiratorie și apnee.

Folosirea anestezicelor halogenate concomitent cu ketamina poate prelungi timpul de înjumătățire al ketaminei și poate întârzia trezirea după anestezie. Folosirea concomitentă a ketaminei (mai ales la administrarea rapidă a unor doze mari) cu anestezice halogenate poate crește riscul de apariție a bradicardiei, hipotensiunii și scăderea eiecției cardiace.

Folosirea ketaminei cu alte depresive ale sistemului nervos central (SNC) (ex. etanol, fenotiazine, sedative blocante H1 sau musculo-relaxante) poate potența depresia SNC și/sau poate crește riscul de apariție a depresiei respiratorii. Reducerea dozelor de ketamină poate fi necesară atunci când este administrată concomitent cu anxiolitice, sedative și hipnotice.

Ketamina poate antagoniza efectul hipnotic al tiopentalului.

Pacienții care iau hormoni tiroidieni au un risc crescut de apariție a tahicardiei și hipertensiunii arteriale atunci când li se administrează ketamină.

Utilizarea concomitentă de agenți antihipertensivi și ketamină crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale.

Când teofilina și ketamina sunt administrate concomitent se observă o scădere a pragului convulsivant semnificativă clinic. În mod imprevizibil au fost raportate convulsii la administrarea concomitentă a acestor agenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ketamina trece prin placentă. Acest lucru trebuie avut în vedere în timpul procedurilor obstetricale operative efectuate în timpul sarcinii. Nu au fost efectuate studii clinice controlate privind utilizarea în timpul sarcinii. Utilizarea în timpul sarcinii nu a fost stabilită, iar o astfel de utilizare nu este recomandată, cu excepția administrării în timpul intervenției chirurgicale pentru naștere abdominală sau de naștere vaginală.

Unii nou-născuți expuși la ketamină administrată mamei intravenos în doze mai mari de 1,5 mg/kgc în timpul travaliului au prezentat depresie respiratorie și scor APGAR mic, necesitând resuscitare. Creșteri importante ale tensiunii arteriale la mamă și a tonusului uterin au fost observate la administrarea intravenoasă a unor doze mai mari de 2 mg/kgc.

Nu există date cu privire la injectarea intramusculară sau la perfuzia de menținere cu ketamină la populația de gravide, prin urmare nu pot fi făcute recomandări. Date disponibile sunt prezentate la pct. 5.2.

Alăptarea

Siguranța folosirii ketaminei în timpul alăptării nu a fost stabilită, prin urmare nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Timp de 24 de ore după administrarea ketaminei în monoterapie este contraindicată conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor sau efectuarea de activități periculoase.

4.8 Reacții adverse

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență†	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice*
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Anorexie
Tulburări psihice	Frecvente	Halucinații, Vise anormale, Coșmaruri, Confuzie, Agitație, Comportament anormal
	Mai puțin frecvente	Anxietate
	Rare	Delir*, Flashback*, Disforie*, Insomnie, Dezorientare*
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Nistagmus, Hipertonie, Mișcări tonico-clonice
Tulburări oculare	Frecvente	Diplopie
	Cu frecvență necunoscută	Creștere a presiunii intraoculare
Tulburări cardiace	Frecvente	Creștere a tensiunii arteriale, Creștere a frecvenței cardiace
	Mai puțin frecvente	Bradicardie, Aritmii
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și	Frecvente	Creștere a frecvenței respiratorii

mediastinale	Mai puțin frecvente	Depresie respiratorie, Laringospasm
	Rare	Tulburare obstructivă a căilor respiratorii*, Apnee*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, Vărsături
	Rare	Sialoree*
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Anomalii ale testelor funcționale hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Eritem, Erupecie cutanată tranzitorie morbiliformă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Cistită*, Cistită hemoragică*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Dureri la locul de injectare, Erupecie cutanată tranzitorie la locul de injectare

† Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

* Frecvența estimată a RA este obținută din datele de după punerea pe piață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Ketamina are un indice terapeutic larg.

Ca urmare a administrării intravenoase a unor doze mari sau a administrării prea rapide a ketaminei poate să apară deprimare respiratorie sau apnee.

Trebuie efectuată susținerea mecanică a respirației până la restabilirea adecvată a respirației spontane.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte anestezice generale, codul ATC: N01AX03

Ketamina este un agent anestezic general care induce o stare de anestezie caracterizată prin analgezie profundă. Ketamina produce o așa-numită „anestezie disociativă”, care se descrie ca o disociație funcțională între sistemele talo-neocortical și limbic.

Acțiunea analgezică a ketaminei se dezvoltă chiar și la doze subdisociative și durează mai mult decât anestezia în sine. Acțiunea sedativă și hipnotică a ketaminei este mai puțin pronunțată. Are acțiune anestezică locală în măduva spinării și nervii periferici.

În timpul administrării ketaminei, tonusul muscular rămâne neschimbat sau se poate intensifica; de aceea, reflexele de apărare nu sunt afectate. Nu se reduce pragul convulsivant.

În cazul respirației spontane poate crește presiunea intracraniană, care poate fi prevenită prin respirație artificială corespunzătoare.

Deoarece ketamina determină simpaticotonie, în timpul utilizării sale cresc tensiunea arterială și frecvența contracțiilor cardiace; odată cu creșterea circulației coronariene în miocard crește necesitatea de oxigen.

Ketamina are efect inotrop negativ și acțiune antiaritmică (efect cardiac direct). Datorită acțiunii antagoniste rezistența vasculară periferică nu se modifică.

După administrarea ketaminei se înregistrează hiperventilație semnificativă, fără deviații semnificative ale indicilor gazelor în sânge.

Ketamina relaxează musculatura bronhiilor.

Ketamina nu are niciun efect asupra metabolismului, ficatului, rinichilor, sistemului endocrin, tractului gastro-intestinal și asupra coagulabilității sângelui.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ketamina este liposolubilă. Concentrația plasmatică maximă a ketaminei se atinge în primul minut după administrarea intravenoasă. Concentrația plasmatică maximă a ketaminei se atinge peste 20 (5-30) minute după administrarea intramusculară. După administrarea intramusculară, biodisponibilitatea este de 93%.

Ketamina se leagă de proteină în proporție de 47%. Faza inițială (faza alfa) are o durată de aproximativ 45 de minute, cu un timp de înjumătățire ($T_{1/2}$) de 10-15 minute. Această primă fază corespunde efectului anestezic al ketaminei. Ketamina este distribuită rapid în țesuturile bine vascularizate (de exemplu în creier).

Concentrația ketaminei în țesuturi corespunde modelului bifazic deschis.

Acțiunea anestezică este terminată prin redistribuirea de la nivelul sistemului nervos central (SNC) spre echilibrarea lentă a țesuturilor periferice și biotransformarea hepatică într-un metabolit activ. Printre metaboliți există unul cu acțiune hipnotică.

În faza beta timpul de înjumătățire este de aproximativ 2,5 ore. 90% dintre metaboliți se elimină prin rinichi.

Ketamina traversează placentă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile publicate, efectuate la animale (inclusiv primate), cu doze care induc anestezie ușoară până la moderată, au demonstrat că utilizarea medicamentelor anestezice în perioada de creștere rapidă a creierului sau a sinaptogenezei a avut ca rezultat pierdere celulară la nivelul creierului aflat în dezvoltare, care poate fi asociată cu deficiențe cognitive prelungite. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate non-clinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzetoni

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Barbituricele sunt incompatibile chimic cu ketamina; de aceea nu se vor amesteca în aceeași seringă (precipită). Atunci când este necesară administrarea concomitentă cu diazepam, cele două medicamente trebuie administrate separat și nu trebuie amestecate în același dispozitiv pentru administrare (seringă sau perfuzie).

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 flacoane din sticlă brună a câte 10 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6439/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021