

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL
ESKETAMINA

COMPOSICIÓN

Cada mL de solución inyectable contiene:

Esketamina (como clorhidrato) 50 mg

Excipientes (Cloruro de bencetonio, Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio, Agua para Inyectables), c.s.

Presentación: X frasco ampolla de vidrio tipo I, color ámbar con 10 mL.

VIA DE ADMINISTRACION

Uso Intravenoso e Intramuscular

Uso adulto / pediátrico

CLASIFICACIÓN Otros anestésicos generales

CÓDIGO ATC N01AX14

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

KETA-S está indicado como anestésico único en intervenciones diagnósticas y quirúrgicas que no necesiten de relajamiento muscular. A pesar de ser apropiado para intervenciones de corta duración, KETA-S puede ser empleado, mediante administración de dosis adicionales, en procedimientos más prolongados.

ESQUEMA POSOLÓGICO

KETA-S debe administrarse solo bajo supervisión médica, considerando el uso de equipamiento clínico de monitoreo de funciones vitales.

Tal y como sucede con otros agentes anestésicos generales, la respuesta individual a KETA-S varía dependiendo de la dosis, la vía de administración, la edad y el uso concomitante de otros agentes, por lo que no se puede recomendar una dosis fija. La dosis debe ser determinada según los requerimientos del paciente.

Pre-medicación: atropina, escopolamina u otro medicamento que disminuye la salivación con suficiente anticipación antes de la inducción de la anestesia.

La administración de droperidol (0,1 mg/Kg por vía intramuscular) o de diazepam (0,1 mg/Kg vía intramuscular), como pre-medicación, ha resultado eficaz para reducir la incidencia de reacciones en la fase de recuperación.

KETA-S es químicamente incompatible con barbitúricos y diazepam debido a la formación de precipitado. Por lo tanto, no deben mezclarse en la misma jeringa o líquido de perfusión, deben administrarse por separado.

Preparativos pre quirúrgicos:

KETA-S se puede utilizar como agente anestésico único incluso cuando el estómago no esté vacío, aunque debido al riesgo de aspiración, sólo se deberá utilizar cuando a juicio del médico se considere que los beneficios compensan los posibles riesgos.

Siempre se debe recomendar al paciente que no ingiera nada por vía oral durante, al menos, las 6 horas previas a la anestesia, debido a que no es posible predecir la necesidad de tener que administrar agentes complementarios y relajantes musculares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

La pre medicación con un agente anticolinérgico (atropina, escopolamina) u otro agente antisialogogo a un intervalo adecuado antes de la inducción anestésica, permite reducir la hipersalivación inducida por KETA-S y evitar así dificultades respiratorias.

Inicio y duración de la acción:

Debido a la rápida inducción tras la inyección intravenosa inicial, el paciente debe encontrarse acostado o apoyado durante la administración.

El inicio de la acción de la KETA-S es rápido. Una dosis intravenosa de 2 mg/Kg de peso corporal normalmente produce anestesia quirúrgica a los 60 segundos de la inyección y el efecto anestésico dura de 5 a 10 minutos. Si se desea un efecto más prolongado, pueden administrarse incrementos adicionales por vía intramuscular o intravenosa para mantener la anestesia sin causar efectos acumulativos significativos.

Combinaciones:

KETA-S es clínicamente compatible con los anestésicos generales y locales normalmente utilizados cuando se mantiene un adecuado intercambio respiratorio.

Para lograr una anestesia equilibrada puede utilizarse un régimen con una dosis reducida de esketamina suplementado con diazepam en combinación con otros anestésicos como óxido nitroso y oxígeno.

Inducción en anestesia general:

a) Vía intravenosa:

La dosis inicial de KETA-S administrado intravenosamente puede oscilar entre 1 mg/Kg a 4,5 mg/Kg. La dosis media necesaria para producir de 5 a 10 minutos de anestesia quirúrgica es de 2 mg/Kg de peso corporal, iniciándose el efecto a los 60 segundos de la inyección.

Alternativamente, puede utilizarse una dosis de inducción de 1,0 a 2,0 mg/Kg de KETA-S intravenosa a una velocidad de 0,5 mg/Kg/min, junto una dosis de 2 - 5 mg de diazepam en jeringa separada administrada durante un tiempo superior a 60 segundos. En la mayoría de los casos es suficiente con 15 mg de diazepam o menos. La incidencia de manifestaciones psicológicas durante el despertar, especialmente sueños y delirios, puede reducirse con este programa de dosis de inducción.

Se recomienda efectuar la administración lentamente (al menos 60 segundos), debido a que una administración más rápida puede provocar una depresión respiratoria y aumento de la presión arterial.

b) Vía intramuscular:

La dosis inicial de KETA-S administrada intramuscularmente puede oscilar entre 6,5 mg/Kg a 13 mg/Kg. La dosis de 10 mg/Kg normalmente produce de 12 a 25 minutos de anestesia quirúrgica.

Mantenimiento de la anestesia general:

La dosis de mantenimiento debe ajustarse a las necesidades anestésicas del paciente y dependiendo del uso de un anestésico adicional.

Para mantener la anestesia pueden aplicarse repeticiones de la mitad de la dosis de inducción, según sea necesario. No obstante, durante el curso de la anestesia se pueden presentar movimientos involuntarios tónico-clónicos en las extremidades. Estos movimientos no implican que el plano anestésico sea ligero ni son indicativos de la necesidad de dosis adicionales de anestésico. Se debe considerar que cuanto mayor sea la cantidad de KETA-S administrado, más largo será el período necesario para obtener una recuperación completa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

Los pacientes adultos inducidos con KETA-S aumentado con diazepam intravenoso pueden mantenerse con KETA-S administrado por perfusión lenta por microgoteo a una dosis de 0,1 a 0,5 mg/minuto, aumentado con 2 - 5 mg de diazepam intravenoso según sea necesario. En muchos casos es suficiente con 20 mg de diazepam o menos para la inducción y mantenimiento de la anestesia. No obstante, dependiendo de la naturaleza y duración de la operación, estado físico del paciente y otros factores, puede ser necesario una dosis mayor de diazepam. La incidencia de manifestaciones psicológicas durante el despertar, especialmente sueños y delirios, puede reducirse con este programa de dosis de mantenimiento.

Como Suplemento de otros Anestésicos:

KETA-S es clínicamente compatible con los anestésicos locales o generales de uso corriente, siempre y cuando se mantenga una ventilación pulmonar adecuada. Las dosis de esketamina empleadas en asociación con otros anestésicos varían dentro de los mismos límites de las dosis indicadas para inducción de anestesia, conforme a lo arriba indicado. Sin embargo, el uso de otro anestésico en conjunto con esketamina permite la reducción de las dosis de este.

Población pediátrica:

Según la experiencia en pacientes pediátricos, dosis intramusculares entre 9 y 13 mg/Kg normalmente producen anestesia quirúrgica entre 3 a 4 minutos tras la inyección, durando el efecto anestésico entre 12 y 25 minutos.

La dosis para subgrupos de población pediátrica de diferentes edades no se ha investigado suficientemente. Según los limitados datos disponibles, es poco probable que las pautas posológicas difieran significativamente entre adultos y niños/adolescentes.

Deterioro hepático

Cuando se ha descrito una función hepática insuficiente, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes diagnosticados con cirrosis u otras alteraciones hepáticas.

Método de administración

Dilución: Para la preparación de una solución diluida que contiene 1 mg de esketamina por mL, transferir asépticamente 10 mL (50 mg/mL del frasco ampolla) y diluir para 500 mL de glucosa 5% o cloruro de sodio 0,9% y mezclar bien.

El fluido necesario para el paciente y la duración de la anestesia deben ser considerados con respecto a la elección de la dilución apropiada. Si fuese necesaria la restricción del fluido, la dilución puede hacerse en 250 mL, resultando de esa forma en 2 mg de esketamina por mL.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

KETA-S está contraindicado en personas:

- en quienes una elevación de la presión arterial o de la presión intracraneal constituiría un peligro grave
- con presión arterial alta y proteinuria (preeclampsia) y convulsiones (eclampsia) debido al embarazo
- como único agente anestésico en pacientes con enfermedades cardíacas isquémicas manifiestas
- cuando se combina con derivados de xantina, por ejemplo, aminofilina, teofilina
- cuando se combina con ergometrina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL**

La esketamina debe ser administrada por médico (o bajo su supervisión), con larga experiencia en administración de anestésicos generales, mantenimiento de las vías aéreas y control de la respiración.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano-dentista.

El medicamento está encuadrado en la categoría C de riesgo en el embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

KETA-S debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- hipovolemia, deshidratación o enfermedades cardíacas, especialmente enfermedades de las arterias coronarias (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio), debido al aumento sustancial del consumo de oxígeno del miocardio.
- en pacientes con angina de pecho inestable o infarto de miocardio en los últimos 6 meses.
- hipertensión y taquiarritmias leves a moderadas.
- intoxicación alcohólica crónica o aguda.
- rasgos neuróticos o antecedentes psiquiátricos (por ejemplo, esquizofrenia y psicosis aguda).
- porfiria aguda intermitente (debido a la posibilidad de desencadenar una reacción porfírica).
- hipertiroidismo o pacientes que reciben reemplazo de tiroides (mayor riesgo de hipertensión y taquicardia).
- infección pulmonar o de las vías respiratorias superiores (la esketamina sensibiliza el reflejo nauseoso, provocando potencialmente laringoespasmo).
- situaciones en las que el miometrio del útero debe estar tranquilo (por ejemplo, amenaza de rotura del útero, prolapso del cordón umbilical).
- en pacientes con insuficiencia cardíaca
- en pacientes con presión intracraneal elevada, excepto con ventilación adecuada, y lesiones o enfermedades del sistema nervioso central, ya que se ha informado un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo durante el uso de esketamina.
- en pacientes con presión intraocular elevada (p. ej., glaucoma), lesiones oculares penetrantes y exámenes o cirugía ocular en los que el aumento de la presión intraocular no es deseable
- accidente cerebrovascular o traumatismo cerebral.
- si la hipertensión está mal ajustada o no se trata (hipertensión arterial - presión arterial sistólica/diastólica superior a 180/100 mmHg en reposo)

Las dosis intravenosas altas y rápidas pueden causar depresión respiratoria.

Aunque los reflejos faríngeos y laríngeos suelen permanecer activos, no se puede descartar por completo la aspiración (entrada de material líquido o sólido en las vías respiratorias). Por lo tanto, y debido a una potencial depresión respiratoria con dosis altas o después de una inyección intravenosa rápida, se debe disponer del equipo e instalaciones necesarios para la intubación y ventilación del paciente.

Se debe administrar atropina profiláctica para prevenir el aumento de la secreción de saliva con esketamina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

La inducción de la anestesia se acompaña de taquicardia ocasional, elevación de la presión arterial y del gasto cardíaco, que regresan a los valores iniciales dentro de los 15 minutos posteriores a la inyección. El aumento máximo medio de la presión arterial en los estudios clínicos ha oscilado entre el 20 y el 25 por ciento de los valores iniciales. Dependiendo del estado del paciente, esta elevación de la presión arterial puede considerarse una reacción adversa o un efecto beneficioso de la esketamina.

Si la esketamina se utiliza de forma ambulatoria, el paciente debe ser acompañado a su casa y no debe beber alcohol durante las siguientes 24 horas.

La esketamina se metaboliza en el hígado y se requiere aclaramiento hepático para que cesen los efectos clínicos. Se han notificado pruebas de función hepática anormales en relación con esketamina, especialmente en pacientes después de un uso prolongado (> 3 días) o en abuso. Puede producirse una duración prolongada de la acción en pacientes con cirrosis u otros tipos de insuficiencia hepática. En estos pacientes se debe considerar una reducción de la dosis.

En caso de ventilación insuficiente se produce un aumento regular de la presión intracraneal, la presión intraocular y el tono muscular. En casos raros, la piel puede enrojecerse. En algunos casos reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis). Los pacientes en shock pueden tener una presión arterial aún más baja.

En intervenciones diagnósticas y terapéuticas del tracto respiratorio superior pueden producirse hiperreflexia y laringoespasma, especialmente en niños. Las intervenciones en faringe, laringe y árbol bronquial posiblemente requerirán relajación muscular con respiración artificial.

En procedimientos quirúrgicos que involucran vías de dolor visceral, la esketamina debe complementarse con un relajante muscular, analgesia adicional, ventilación controlada y la administración de óxido nitroso/oxígeno.

El efecto de relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo pancuronio) y despolarizantes (por ejemplo suxametonio) pueden prolongarse debido al uso de esketamina. Se requiere una monitorización continua de la función cardíaca durante la cirugía en pacientes con hipertensión o descompensación cardíaca.

El riesgo de reacciones psiquiátricas durante el período de recuperación se puede reducir significativamente mediante la administración adicional de benzodiazepinas.

Si se utiliza esketamina en un paciente en shock, se deben considerar los principios de la terapia de shock (sustitución de volumen, suministro de oxígeno). Se requiere especial precaución en estados de shock severos en los que apenas se puede medir la presión arterial o no se puede medir en absoluto.

Como no siempre se puede predecir la necesidad de anestésicos o relajantes musculares adicionales, se recomienda que el paciente ayune durante 4 a 6 horas antes de la cirugía para evitar la aspiración. Como los reflejos faríngeos suelen permanecer activos, se debe evitar la estimulación mecánica de la faringe a menos que se utilicen relajantes musculares con la debida atención.

Abuso y dependencia

Se ha informado del abuso de ketamina racémica. Estos informes sugieren que la ketamina racémica produce una variedad de síntomas que incluyen (entre otros) flashbacks, alucinaciones, disforia, ansiedad, insomnio o desorientación. Además, también se han notificado casos de cistitis, incluida cistitis hemorrágica, y casos de hepatotoxicidad. Por lo tanto, no se pueden excluir efectos similares tras el uso terapéutico de esketamina. Pueden desarrollarse dependencia y tolerancia, particularmente en personas con antecedentes o abuso de drogas o dependencia de drogas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

Por lo tanto, el uso de esketamina debe supervisarse estrechamente y prescribirse y administrarse con especial precaución.

Uso a largo plazo

Se han notificado casos de cistitis, incluida cistitis hemorrágica, en pacientes que recibieron ketamina racémica a largo plazo (desde un mes hasta varios años). También pueden ocurrir efectos comparables con el abuso de esketamina. También se ha informado hepatotoxicidad en pacientes con uso prolongado (más de 3 días).

INTERACCIONES

La esketamina puede aumentar el efecto de los opioides co-administrados causando un aumento de la depresión del sistema nervioso central y/o respiratorio.

- Contraindicación con administración simultánea.

Derivados de xantina

Dado que existe evidencia clínica y experimental de un umbral convulsivo reducido con la combinación de teofilina y esketamina, se debe evitar la combinación con teofilina. Se han informado convulsiones impredecibles de tipo extensor con la administración concomitante de estos agentes.

- Precaución con administración simultánea

Uterotónicos

La esketamina no se puede utilizar en combinación con ergometrina.

Bloqueadores neuromusculares

La esketamina puede potenciar y prolongar el efecto de los agentes bloqueantes neuromusculares (p. ej., suxametonio y atracurio), provocando una relajación muscular prolongada y/o depresión respiratoria.

Hipnóticos, benzodiazepinas, neurolépticos.

La premedicación con diazepam prolonga la vida media de la esketamina y, como resultado, aumenta la eficacia. La combinación puede requerir un ajuste de dosis.

Vasopresina

Con la administración simultánea de esketamina y vasopresina se observó un aumento sinérgico de la presión arterial.

Hidrocarburos halogenados

El efecto anestésico de los hidrocarburos halogenados (por ejemplo, isoflurano) aumenta en combinación con esketamina. Es posible que se necesiten dosis más bajas de estos hidrocarburos halogenados. En caso de administración simultánea de esketamina e hidrocarburos halogenados puede producirse arritmia cardíaca tras la administración de adrenalina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

Barbitúricos, narcóticos, anestésicos por inhalación, alcohol, relajantes musculares.

Puede producirse un tiempo de recuperación prolongado si se utilizan barbitúricos, narcóticos y anestésicos por inhalación simultáneamente con esketamina. El uso concomitante de esketamina (especialmente en dosis altas o cuando se administra rápidamente) con anestésicos halogenados puede aumentar el riesgo de desarrollar bradicardia, hipotensión o disminución del gasto cardíaco.

La administración concomitante de esketamina y otros sedantes (p. ej., etanol, fenotiazinas, bloqueadores H1 sedantes o relajantes musculares) puede potenciar la depresión del sistema nervioso central y/o aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Es posible que se requieran dosis reducidas de esketamina con la administración concomitante de otros ansiolíticos, sedantes e hipnóticos.

Simpaticomiméticos, hormonas tiroideas, vasopresina.

Los pacientes que toman simpaticomiméticos (con efectos directos o indirectos), hormonas tiroideas y vasopresina, tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión y taquicardia cuando se les administra esketamina.

Agentes antihipertensivos

El uso concomitante de agentes antihipertensivos y esketamina aumenta el riesgo de desarrollar hipotensión.

Inhibidores CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la actividad enzimática del CYP3A4 normalmente disminuyen el aclaramiento hepático, lo que puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4, como la esketamina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de esketamina en caso de administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, fluconazol, claritromicina, eritromicina, verapamilo, diltiazem).

Inductores CYP3A4

Los medicamentos que inducen la actividad enzimática del CYP3A4 suelen aumentar el aclaramiento hepático, lo que puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4, como la esketamina. Puede ser necesario un aumento de la dosis de esketamina en caso de administración concomitante con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan).

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de esketamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El uso de esketamina debe restringirse durante el embarazo y sólo administrarse después de considerar si los beneficios potenciales para la madre superan el posible peligro para el niño.

La esketamina atraviesa la barrera placentaria y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido si se usa durante el parto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

Lactancia

La esketamina se excreta en la leche materna, pero parece poco probable que produzca algún efecto en el niño cuando se utilizan dosis terapéuticas.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de la esketamina sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Después del tratamiento con esketamina, la capacidad de reacción puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiere estar alerta, por ejemplo, al conducir un vehículo.

Los pacientes no deben conducir vehículos de motor ni operar maquinaria al menos 24 horas después de la administración de esketamina.

~~El producto es clínicamente compatible con los anestésicos locales o generales de uso corriente, siempre y cuando sea mantenida una ventilación pulmonar adecuada. Las dosis empleadas en asociación con otros anestésicos varían dentro de los mismos límites de las dosis indicadas para la inducción de anestesia. Todavía el uso de otro anestésico, en conjunto con el producto, podrá permitir la reducción de las dosis.~~

~~Potencializa los efectos bloqueadores neuromusculares de la tubocurarina. Puede prolongar el período de recuperación de la anestesia de los hidrocarburos halogenados.~~

~~Puede aumentar el riesgo de hipotensión y/o de depresión respiratoria de los antihipertensivos o depresores del SNC.~~

~~Puede aumentar el riesgo de hipertensión y taquicardia cuando es administrado concomitantemente con hormonas tiroideas.~~

~~Interacciones con otros fármacos comúnmente usados en medicación preanestésica:~~

~~Dosis altas (3 o más veces que la dosis equivalente efectiva en humanos) de morfina, potidina y atropina aumentan la intensidad y prolongan la duración de la anestesia producida por dosis anestésicas estándar de esketamina en macacos Rhesus. El prolongamiento de la duración no fue de magnitud suficiente para contraindicar el uso de esos fármacos para medicación preanestésica en experimentos clínicos humanos.~~

~~Existe incompatibilidad química entre los barbitúricos y la esketamina ocurriendo formación de precipitado. No deben, por lo tanto, ser inyectados juntos, en la misma jeringa.~~

~~La acción de esketamina es potencializada por el diazepam. Los dos fármacos deben ser administrados separadamente. No mezclar esketamina y diazepam en la jeringa o en el frasco de infusión.~~

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Las reacciones adversas están relacionadas principalmente con la dosis y la velocidad de inyección y son reversibles. Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central son más frecuentes si KETA-S se administra como anestésico único.

Dentro del sistema de clasificación de órganos designado, las reacciones adversas se enumeran bajo secciones de frecuencia, utilizando el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

<u>Clasificación por órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	<u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	<u>Frecuencia no conocida</u> (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>			<u>Reacción anafiláctica*</u>	
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Sueños anormales, pesadillas, mareos, inquietud</u>			<u>Alucinaciones, disforia, ansiedad, desorientación</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Nistagmo, movimientos tónicos clónicos</u>			
<u>Trastornos oculares</u>	<u>Visión borrosa</u>	<u>Diplopía, aumento de la presión intraocular</u>		
<u>Trastornos cardíacos</u>	<u>Aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia temporal</u>		<u>Bradicardia, arritmia</u>	
<u>Trastornos vasculares</u>			<u>Hipotensión</u>	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.</u>	<u>Aumento de la resistencia vascular en la circulación pulmonar y aumento de la secreción de mucus. Aumento del consumo de oxígeno, laringoespaso y depresión respiratoria temporal. (el riesgo de depresión respiratoria generalmente depende de la dosis y la frecuencia)</u>			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Náuseas, vómitos, hipersecreción salival</u>			
<u>Trastornos</u>				<u>Prueba de función</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

<u>hepatobiliares</u>				<u>hepática anormal</u> <u>Daño hepático</u> <u>inducido por</u> <u>fármacos*</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.</u>		<u>Eritema, erupción mobiliforme, exantema</u>		
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		<u>Dolor en el lugar de la inyección,</u> <u>Erupción en el lugar de la inyección</u>		

***Posterior a uso prolongado, superior a 3 días, o abuso / dependencia**

Cuando se utiliza esketamina como único anestésico, hasta el 30% de los pacientes pueden tener respuestas dosis dependientes en la fase de recuperación. El despertar de la anestesia suele ir acompañado de sueños vívidos, con o sin actividad psicomotora, que pueden manifestarse en pesadillas o alucinaciones, confusión, delirio de emergencia (a menudo con sensación disociativa o flotante) y comportamiento irracional. La incidencia de estas reacciones se reduce mediante la combinación de KETA-S y un derivado de benzodiazepina. La depresión respiratoria transitoria debida a trastornos del sistema nervioso central se puede observar durante la inducción intravenosa y depende de la dosis y la velocidad de inyección.

SOBREDOSIS

La administración de una dosis excesiva de **KETA-S** podrá ser seguida de depresión respiratoria. La utilización de ventilación mecánica, que mantenga una saturación adecuada del oxígeno sanguíneo y la eliminación de dióxido de carbono, es preferible al empleo de analépticos.

El **KETA-S** ofrece amplio margen de seguridad, dosis excesivas accidentales de hasta 10 veces mayores que las habituales han sido seguidas de recuperación prolongada, pero completa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La esketamina es un anestésico y analgésico de acción rápida.

Provoca anestesia disociativa.

El efecto analgésico se produce en dosis inferiores a las necesarias para la anestesia disociativa y es más prolongado. Estos efectos farmacológicos se atribuyen al bloqueo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) por la esketamina.

El racemato de ketamina está formado por los enantiómeros esketamina ((S)-ketamina) y (R)-ketamina. El efecto anestésico analgésico entre el isómero (R) y (S) está en una proporción de 1:4. La eficacia de la (S) -ketamina en comparación con la ketamina racémica es de 1.5:1.

Durante la anestesia con esketamina, en el electroencefalograma se pueden observar signos de supresión de la actividad bioeléctrica de la corteza cerebral, especialmente en las zonas frontales, así como activación de las estructuras subcorticales. Debido a que el tono muscular se mantiene o ha aumentado, los reflejos de protección en general no se reducen. El umbral de convulsiones se reduce. Durante la respiración espontánea, la presión del líquido cefalorraquídeo puede aumentar, lo que puede evitarse con una ventilación mecánica adecuada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

Debido al efecto simpaticomimético causado por la esketamina, la presión arterial y la frecuencia cardíaca aumentan, lo que resulta en un aumento del consumo de oxígeno cardíaco y de la circulación coronaria. La resistencia vascular apenas se ve influenciada por los mecanismos opuestos (reflejos).

Después de la administración de esketamina se observó una hiperventilación moderada sin cambios significativos en los niveles de gases en sangre. La esketamina tiene un efecto relajante de la musculatura bronquial.

Propiedades farmacocinéticasAbsorción

La esketamina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular. La biodisponibilidad tras la administración intramuscular es del 93%.

La ketamina se puede detectar en plasma después de 4 min y las concentraciones plasmáticas alcanzan su punto máximo entre 5 y 30 min después de la inyección con un T_{máx} 22 min, C_{máx} 243 ng/mL después de una dosis de 0,5 mg/Kg

Después de la perfusión intravenosa de 40 mg/h/70 Kg, el T_{máx} es de 110 min, la C_{máx} es de 305 ng/mL con un ABC de 142 ng*h/mL.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 10-30%. La esketamina tiene un perfil plasmático bifásico con una fase de distribución que dura 45 minutos y una vida media de distribución de 10 a 15 minutos, que clínicamente corresponde al efecto anestésico. Para una persona estandarizada de 70 Kg se observa un volumen de distribución central de 38,7 L/70 Kg y un volumen de distribución periférico de 102 L/70 Kg.

Metabolismo

El metabolismo de la esketamina se produce principalmente en el hígado. La esketamina está N-desmetilada e hidroxilada en el anillo de ciclohexano.

CYP2B6 es la principal enzima responsable de la N-desmetilación de esketamina a norketamina. La norketamina se desmetila aún más a deshidronorketamina a través de CYP2B6. Se ha demostrado que la norketamina tiene 1/3 de la potencia de la esketamina. CYP3A5 y CYP2A6 participan en la hidroxilación de la esketamina. Los metabolitos N-desmetilados e hidroxilados se conjugan adicionalmente mediante UGT y se excretan en la orina.

Excreción

La excreción se midió después de la administración intravenosa. La vida media de eliminación de la esketamina es de aproximadamente 2,5 horas y de la norketamina de aproximadamente 4 horas. El espacio libre está entre 60 y 147 litros/h/70 kg. La esketamina y sus metabolitos se excretan principalmente después de la glucurodinación a través de los riñones en la orina.

Población pediátrica

En 20 niños (de 1 a 7 años de edad) se encontró que después de la administración intravenosa (dosis en bolo de 2 mg/Kg durante 10 segundos) la C_{máx} fue de 1860 ± 883 ng/mL. Aparentemente se encuentra una mayor proporción de metabolitos de norketamina en los niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL

En un segundo estudio (4 niños, de 5 a 9 años de edad) se encontró que no había diferencias significativas en las concentraciones entre niños y adultos en el intervalo de hasta 3 horas después de la inyección intravenosa de 2 mg/Kg. Sin embargo, las concentraciones a las 5 horas fueron menores en los niños después de la inyección intravenosa de ketamina y la diferencia fue significativa. Los volúmenes de distribución aparentes después de la inyección intravenosa fueron similares en niños y adultos. Aunque la vida media fue más corta en niños (100 vs. 153 min.) y el aclaramiento plasmático mayor (16,8 vs. 12,6 mL/min/Kg) comparado con adultos.

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios publicados en animales (incluidos primates) en dosis que producen anestesia ligera a moderada demuestran que el uso de agentes anestésicos durante el período de rápido crecimiento cerebral o sinaptogénesis produce una pérdida de células en el cerebro en desarrollo que puede estar asociada con deficiencias cognitivas prolongadas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos no clínicos.

En estudios con administración intravenosa única y repetida, los síntomas de toxicidad se debieron a efectos farmacodinámicos exagerados de la esketamina.

Los estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo no revelaron evidencia de potencial genotóxico. No se llevaron a cabo estudios a largo plazo sobre la carcinogenicidad.

En estudios sobre toxicidad reproductiva, se encontró un aumento de la mortalidad posnatal hasta el día 4 posparto en un estudio peri/postnatal en ratas en todos los grupos de dosis, lo que probablemente es atribuible a un cuidado insuficiente de las crías por parte de las madres.

Otros parámetros no se vieron afectados en ningún grupo de reproducción de dosis. Tampoco hubo influencia sobre los padres de la generación F1 y su comportamiento reproductivo. No hubo indicios de propiedades teratogénicas.

INCOMPATIBILIDADES

KETA-S es químicamente incompatible con barbitúricos y diazepam debido a la formación de precipitado. Por lo tanto, no deben mezclarse en la misma jeringa o líquido de perfusión.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

El producto debe ser conservado en temperatura ambiente, a no más de 30 °C ~~entre 15° y 30°C~~, protegido de la luz. No congelar.

El plazo de caducidad del producto es de 24 meses para frasco ampolla, a partir de la fecha de fabricación impresa en el envase.

24 horas, almacenado a no más de 30 °C, para el producto diluido en condiciones asépticas validadas, con solución glucosada al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9%

No administrar el producto si el plazo de validez está vencido.

Número de lote y fechas de fabricación y validez: Véanse en el envase.

No use medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su envase original.

KETA-S El Ketamin es un líquido incoloro, límpido y esencialmente libre de partículas visibles.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.

Reg. I.S.P.:

REF. N° RF2168596/23

REG. ISP N° F-28231/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KETA-S SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/10 mL**

TITULAR DE REGISTRO SANITARIO Y FABRICANTE

Titular de registro por:

CRISTALIA Chile S.p.A., ubicado en El Golf 99, Of. 701, Las Condes, Santiago.

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. ubicado en Rodovia Itapira-Lindoia, Km 14, Sao Paulo, Brasil.