# SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

## 1. IME LEKA

§ ▲

Esketamin Kalceks, 5 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju

§ ▲

Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju

INN: esketamin

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca je esketamin-hidrohlorid.

*Esketamin Kalceks, 5 mg/ml, 10 x 5 ml*
1 ml rastvora sadrži 5 mg esketamina (što odgovara 5,77 mg esketamin-hidrohlorida).
Jedna ampula od 5 ml sadrži 25 mg esketamina (što odgovara 28,85 mg esketamin-hidrohlorida).

*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 2 ml*
1 ml rastvora sadrži 25 mg esketamina (što odgovara 28,85 mg eksetamin-hidrohlorida).
Jedna ampula od 2 ml sadrži 50 mg esketamina (što odgovara 57,7 mg esketamin-hidrohlorida).

*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 10 ml*
1 ml rastvora sadrži 25 mg esketamina (što odgovara 28,85 mg eksetamin-hidrohlorida).
Jedna ampula od 10 ml sadrži 250 mg esketamina (što odgovara 288,5 mg esketamin-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

*Esketamin Kalceks, 5 mg/ml, 10 x 5 ml*
Jedna ampula od 5 ml sadrži 15,75 mg natrijuma.

*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 2 ml*
Jedna ampula od 2 ml sadrži 2,36 mg natrijuma.

*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 10 ml*
Jedna ampula od 10 ml sadrži 11,8 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.
Bistar, bezbojan rastvor bez vidljivih čestica.
pH vrednost rastvora je 3,0-5,0.
Osmolalnost rastvora je 270-310 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

## 4.1. Terapijske indikacije

Lek Esketamin Kalceks je indikovan:
- za uvođenje i održavanje opšte anestezije, kao jedinog anestetika ili u kombinaciji sa drugim anestetikom,
- za anesteziju i analgeziju u urgentnoj medicini,
- kao dodatak regionalnoj ili lokalnoj anesteziji.

*Napomena*
U dečijoj hirurgiji i urgentnoj medicini, esketamin se generalno koristi kao monoterapija. U ostalim indikacijama preporučuje se primena u kombinaciji sa hipnoticima.

## 4.2. Doziranje i način primene

Samo za bolničku primenu. Lek Esketamin Kalceks se može primenjivati samo od strane ili pod nadzorom anesteziologa. Oprema za reanimaciju mora biti dostupna.

Kad god je to moguće, primena leka Esketamin Kalceks treba da bude u skladu sa uobičajenim preoperativnim smernicama u vezi sa restrikcijom unosa hrane tokom 4 do 6 sati pre anestezije.

Iako esketamin ima neznatan uticaj na zaštitne reflekse ždrela i disajnih puteva, ne može se potpuno isključiti mogućnost aspiracije tečnih ili čvrstih materija. Visoke doze ili prebrza intravenska primena mogu izazvati depresiju disanja.

Povećana salivacija može biti povezana sa primenom esketamina i može se sprečiti davanjem atropina ili nekog drugog antiholinergika.

Doziranje

Za indukciju opšte anestezije, esketain se primenjuje intravenski u dozi od 0,5 mg/kg do 1 mg/kg ili intramuskularno u dozi od 2 mg/kg do 4 mg/kg.

Za održavanje opšte anestezije, po potrebi injektuje se polovina inicijalne doze, obično svakih 10 - 15 minuta.

Esketamin se takođe može primeniti kao kontinuirana infuzija u dozi od 0,5 mg/kg/h do 3 mg/kg/h.

U slučaju višestrukih povreda (politrauma) i kod pacijenata u lošem opštem stanju, neophodno je smanjenje doze. Na primer, kod pacijenata u šoku dozu treba smanjiti; kao smernica preporučuje se primena približno polovine uobičajene doze.

Kao dodatak regionalnoj ili lokalnoj anesteziji, esketamin se primenjuje u dozi od 0,125 mg/kg/h do 0,25 mg/kg/h u vidu intravenske infuzije.

Za analgeziju u okviru urgentne medicine primenjuje se doza od 0,25 mg/kg do 0,5 mg/kg esketamina intramuskularno ili doza od 0,125 mg/kg do 0,25 mg/kg esketamina sporom intravenskom injekcijom.

Kao i kod drugih opštih anestetika, individualni odgovor na esketamin varira u zavisnosti od doze, načina primene, starosti pacijenta i istovremene primene drugih lekova. Stoga se preporučena doza ne može u potpunosti utvrditi. Dozu treba titrirati prema individualnim potrebama pacijenta.

*Oštećenje funkcije jetre*
Kod pacijenata sa cirozom ili drugim vrstama oštećenja funkcije jetre može doći do produženog trajanja delovanja esketamina. Kod ovih pacijenata treba razmotriti smanjenje doze esketamina (videti odeljak 4.4)

*Pedijatrijska populacija*
Doziranje esketamina nije adekvatno proučavano u podgrupama pedijatrijskih pacijenata različitog uzrasta. Na osnovu ograničenih podataka, ne očekuje se da će se doziranje kod pedijatrijskih pacijenata značajno razlikovati od doziranja kod odraslih (videti napomenu u odeljku 4.1).

Način primene
Esketamin se primenjuje kao spora intravenska ili intramuskularna injekcija. Ako je potrebno, injekcija se može ponoviti ili se može primeniti u obliku infuzije.

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

## 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Kod pacijenata kod kojih povišen krvni pritisak ili intrakranijalni pritisak predstavlja ozbiljan rizik.
- Kada se primenjuje kao jedini anestetik kod pacijenata sa manifestnim ishemijskim srčanim poremećajima.
- U slučaju eklampsije i preeklampsije.
- U kombinaciji sa derivatima ksantina i ergometrinom.

Molimo pogledajte odeljak 4.5 „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija“.

## 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Esketamin Kalceks treba koristiti sa posebnim oprezom u sledećim slučajevima:

- hipovolemija, dehidratacija ili oboljenje srca, posebno koronarna arterijska bolest (npr. kongestivna srčana insuficijencija, ishemija miokarda ili infarkt miokarda), zbog značajne potrošnje kiseonika u miokardu
- dekompenzovana srčana insuficijencija i nelečena hipertenzija;
- nestabilne angine pektoris ili infarkt miokarda u poslednjih 6 meseci
- blaga do umerena hipertenzija i tahiaritmija
- povišen intrakranijalni pritisak i oštećenja ili oboljenja centralnog nervnog sistema, jer je povišenje cerebrospinalnog pritiska u vezi sa ketaminskom anestezijom;
- infekcija pluća ili gornjih disajnih puteva (esketamin senzibilizuje refleks povraćanja, što može potencijalno izazvati laringospazam)
- kod pacijenata sa povećanim intraokularnim pritiskom (npr. glaukom), prodornom povredom oka i u vezi sa pregledom oka ili operacijom oka kod kojih ne bi trebalo da se povećava intraokularni pritisak;
- akutna interminentna porfirija (zbog mogućnosti izazivanja napada porfirije);
- kod pacijenata pod hroničnim ili akutnim uticajem alkohola;
- kod pacijenata koji imaju ili su imali teške psihijatrijske poremećaje;
- nedovoljno lečen hipertiroidizam;
- situacije koje zahtevaju opušten miometrijum materice (npr. preteća ruptura materice, prolaps pupčane vrpce).

Esketamin se metaboliše u jetri, a hepatični klirens je neophodan za prestanak kliničkog dejstva. Prijavljena su izrazita odstupanja u testovima funkcije jetre povezana sa upotrebom esketamina, posebno pri produženoj upotrebi (> 3 dana) ili zloupotrebi droga. Kod pacijenata sa cirozom ili drugim vrstama oštećenja funkcije jetre može doći do produženog trajanja delovanja. Kod ovih pacijenata treba razmotriti smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

U slučaju velike doze i brze intravenske injekcije može doći do depresije disanja.

Kako se aspiracija ne može u potpunosti isključiti i zbog mogućnosti respiratorne depresije, mora biti dostupna oprema za intubaciju i ventilaciju.

Kontinuirano praćenje srčane funkcije tokom operacije je neophodno kod pacijenata sa hipertenzijom ili srčanom dekompenzacijom.

Ako se esketamin koristi kod pacijenta u šoku, moraju se uzeti u obzir principi terapije šoka (zamena volumena, snabdevanje kiseonikom). Poseban oprez je potreban kod teških stanja šoka gde se krvni pritisak teško može izmeriti ili se uopšte ne može izmeriti.

Pošto se potreba za dodatnim anesteticima ili mišićnim relaksantima ne može uvek predvideti, preporučuje se pacijentu gladovanje 4-6 sati pre operacije kako bi se sprečila aspiracija. Pošto faringealni refleksi obično ostaju aktivni, treba izbegavati mehaničku stimulaciju farinksa, osim ako se mišićni relaksansi ne koriste sa odgovarajućom pažnjom.

Pojačano lučenje pljuvačke treba profilaktički lečiti atropinom.

U dijagnostičkim i terapijskim procedurama gornjih disajnih puteva moguća je hiperrefleksija i laringospazam, posebno kod dece. Mišićni relaksansi i kontrolisana ventilacija stoga mogu biti neophodni u postupcima na faringeksu, larinksu i bronhijama.

U hirurškim zahvatima koji mogu uključiti visceralni bol, indikovani su opuštanje mišića i dodatna analgezija (kontrolisana ventilacija i primena azot-oksida/kiseonika).

Nakon ambulantne anestezije, pacijent treba da bude u pratnji kući i ne sme da konzumira alkohol u naredna 24 sata.

Dugotrajna upotreba
Slučajevi cistitisa, uključujući hemoragični cistitis, prijavljeni su kod pacijenata koji su dugotrajno (od jednog meseca do nekoliko godina) koristili racemski ketamin. Slični efekti se takođe mogu javiti nakon zloupotrebe esketamina (vidi tekst niže). Hepatotoksičnost je takođe prijavljena kod pacijenata sa produženom upotrebom (> 3 dana).

Zloupotreba droga i zavisnost
Prijavljeno je da se racemski ketamin koristi kao droga za zloupotrebu. Izveštaji sugerišu da racemski ketamin proizvodi različite simptome uključujući, između ostalog, flešbekove, halucinacije, disforiju, anksioznost, nesanicu ili dezorijentaciju. Takođe su prijavljeni slučajevi cistitisa, uključujući hemoragični cistitis i slučajevi hepatotoksičnosti. Stoga se slični efekti ne mogu isključiti nakon upotrebe esketamina.

Zavisnost i tolerancija na esketamin mogu se razviti kod osoba sa istorijom zloupotrebe droga ili zavisnosti. Zbog toga, esketamin treba propisivati i primenjivati sa oprezom.

Rizik od psihičke reakcije koja se javlja tokom oporavka od anestezije (videti takođe odeljak 4.8) može se u velikoj meri smanjiti istovremenom primenom benzodiazepina.

Ovaj lek sadrži natrijum

*Esketamin Kalceks, 5 mg/ml, 10 x 5 ml*
Ovaj lek sadrži 3,2 mg natrijuma po mililitru rastvora, što odgovara 0,16% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 2 ml i Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 10 ml*
Ovaj lek sadrži 1,2 mg natrijuma po mililitru rastvora, što odgovara 0,06% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

**4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Istovremena primena je kontraindikovana
Istovremena primena sa derivatima ksantina (npr. aminofilin, teofilin) može dovesti do snižavanja praga za pojavu konvulzija, pa je istovremena primena kontraindikovana.

Ovaj lek se ne sme koristiti u kombinaciji sa ergometrinom.

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez
Simpatomimetici (direktnog ili indirektnog dejstva), tiroidni hormoni i vazopresin mogu dovesti do povećanja krvnog pritiska i srčane frekvencije, što treba uzeti u obzir pri istovremenoj primeni sa esketaminom.

U kombinaciji sa hipnoticima, benzodiazepinima ili antipsihoticima dolazi do smanjenja neželjenih reakcija, ali i produženja trajanja dejstva esketamina.

Barbiturati i opijati koji se daju istovremeno sa esketaminom mogu produžiti fazu oporavka.

Poznato je da diazepam produžava poluvreme eliminacije racemskog ketamina i produžava njegova farmakodinamska dejstva. Stoga će možda biti potrebno prilagođavanje doze i za esketamin.

Anestetičko dejstvo halogenovanih ugljovodonika (na primer halotan, izofluran, desfluran, sevofluran) se pojačava primenom esketamina, tako da mogu biti potrebne manje doze halogenovanih ugljovodonika.

Uticaj nedepolarizujućih (na primer pankuronijum) i depolarizujućih (na primer suksametonijum) mišićnih relaksansa može biti produžen zbog upotrebe esketamina.

Rizik od srčane aritmije nakon primene adrenalina može se povećati pri istovremenoj primeni esketamina i halogenovanih ugljovodonika.

Uočeno je povećanje krvnog pritiska pri istovremenoj primeni esketamina i vazopresina.

Lekovi koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 generalno smanjuju hepatični klirens, što dovodi do povećane koncentracije lekova supstrata CYP3A4 u plazmi, kao što je esketamin. Zajednička primena esketamina sa lekovima koji inhibiraju enzim CYP3A4 može zahtevati smanjenje doze esketamina da bi se postigao željeni klinički ishod.

Lekovi koji indukuju aktivnost CYP3A4 generalno povećavaju hepatični klirens, što rezultira smanjenom koncentracijom lekova koji su supstrati CYP3A4 u plazmi, kao što je esketamin. Istovremena primena esketamina sa lekovima koji indukuju enzim CYP3A4 može zahtevati povećanje doze esketamina da bi se postiglo željeno kliničko dejstvo.

### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi esketamina kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Upotrebu esketamina treba ograničiti tokom trudnoće i primenjivati samo nakon razmatranja, ako potencijalna korist za majku prevazilazi mogući rizik za dete.
Esketamin prelazi placentnu barijeru i može izazvati depresiju disanja kod novorođenčeta ako se koristi tokom porođaja.

Dojenje
Esketamin se izlučuje u majčino mleko, ali je malo verovatan uticaj na dete kada se koriste terapijske doze.

Plodnost
Nema podataka o uticajima esketamina na plodnost ljudi.

### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena esketamina može dovesti do smanjene sposobnosti reagovanja. Ovo treba uzeti u obzir u situacijama koje zahtevaju posebnu budnost, npr. prilikom vožnje automobila.
Pacijent ne bi trebalo da upravlja vozilima ili rukuje mašinama najmanje 24 sata nakon anestezije esketaminom.

### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva obično zavise od doze i brzine primene injekcije i spontano su reverzibilna.
Neželjena dejstva vezana za poremećaje nervnog sistema (CNS) i psihijatrijske poremećaje, češća su ako se esketamin daje kao jedini anestetik.

Neželjene reakcije su navedene prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma često ( ≥ 1/10)
Često ( ≥ 1/100 do < 1/10)
Povremeno ( ≥ 1/1000 do < 1/100)
Retko ( ≥ 1/10 000 do <1/1000)
Veoma retko ( < 1/10 000)
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

| **Klasa sistema organa** | **Učestalost** | **Neželjena reakcija** |
|---|---|---|
| **Poremećaji imunskog sistema** | Retko | Anafilaksa |
| **Psihijatrijski poremećaji** | Često | Reakcije oporavka[1]. To uključuje živopisne snove, uključujući noćne more, vrtoglavicu i motorički nemir[2]. |
| | Nepoznato | Halucinacije, disforija, anksioznost i dezorijentacija. |
| **Poremećaji nervnog sistema** | Povremeno | Tonički i klonični pokreti, koji mogu da podsećaju na konvulzije (kao rezultat povećanog mišićnog tonusa) i nistagmus. |
| **Poremećaji oka** | Često | Zamagljen vid. |
| | Povremeno | Diplopija, povećan intraokularni pritisak. |
| **Kardiološki poremećaji** | Često | Privremena tahikardija, povećanje krvnog pritiska i srčane frekvencije (oko 20% u odnosu na početnu vrednost). |
| | Retko | Aritmija, bradikardija. |
| **Vaskularni poremećaji** | Retko | Hipotenzija (naročito u vezi sa cirkulatornim šokom). |
| **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji** | Često | Pojačani vaskularni otpor u plućnoj cirkulaciji i pojačano lučenje sluzi. Povećana potrošnje kiseonika, laringospazma i prolazna respiratorna depresija (rizik od respiratorne depresije obično zavisi od doze i brzine davanja injekcije). |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | Često | Mučnina i povraćanje, povećana salivacija. |
| **Hepatobilijarni poremećaji** | Nepoznato | Odstupanja testova funkcije jetre. Oštećenje jetre izazvana lekovima[3]. |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | Povremeno | Morbiliformni osip i egzantem. |
| **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene** | Povremeno | Bol i eritem na mestu primene injekcije. |

[1] Kada se esketamin koristi kao jedini anestetik, faza oporavka može uključiti reakcije zavisne od doze kod do 30% pacijenata.
[2] Učestalost ovih događaja može se značajno smanjiti primenom benzodiazepina.
[3] Nakon duže primene (> 3 dana) ili zloupotreba droga.

Prijavljivanje neželjenih reakcija
Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

## 4.9. Predoziranje

Klinički simptomi predoziranja su konvulzije, srčana aritmija i zastoj disanja. Zastoj disanja se mora lečiti potpomognutom ili kontrolisanom ventilacijom sve dok se ne postigne zadovoljavajuće spontano disanje.
Konvulzije treba lečiti intravenskom primenom diazepama. Ako tretman sa diazepamom ne rezultira dovoljnim odgovorom, preporučuje se primena fenitoina ili tiopentala.
Trenutno nije poznat nijedan specifičan antidot.

# 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

## 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Anestetici; ostali opšti anestetici

**ATC šifra:** N01AX14

Mehanizam dejstva
Esketamin je hiralni derivat cikloheksanona sa analgetskim i u rastućim dozama, anestetičkim dejstvom. Esketamin proizvodi takozvanu disocijativnu anesteziju. Utičući na asocijacijativne puteve u mozgu, esketamin izaziva kataleptičko stanje sa gubitkom svesti i amnezijom.

Farmakodinamsko dejstvo
Komponente ketamin racemata uključuju esketamin i (R)-ketamin. Analgetsko dejstvo esketamina se prvenstveno pripisuje blokadi N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Analgetsko-anestetička potentnost između R i S izomera iznosi približno 1:3.

Klinička efikasnost i bezbednost
Esketamin ima izražen lokalno anestetičko dejstvo na kičmenu moždinu i periferne nerve.

Esketamin ne izaziva respiratornu ili depresiju kardiovaskularnog sistema i ima zanemarljiv uticaj na zaštitne reflekse. Tokom anestezije esketaminom, mišićni tonus se održava ili povećava, a zaštitni refleksi uglavnom ostaju neoštećeni. Prag za konvulzije se ne snižava. Spontano disanje izaziva povećanje intrakranijalnog pritiska, što se može izbeći adekvatnom plućnom ventilacijom.

Zbog svog simpatomimetičkog dejstva, esketamin dovodi do povećanja krvnog pritiska i srčane frekvencije, što dovodi do povećanja potrošnje kiseonika u miokardu i koronarnog protoka krvi. Esketamin ima negativan inotropni i antiaritmički uticaj na srce. Periferni otpor je neznatno promenjen usled kontradiktornih uticaja.

Umerena hiperventilacija može se javiti nakon primene esketamina, ali to nema značajan uticaj na gasove u krvi.

Esketamin ima bronhodilatatorno dejstvo, što ga čini pogodnim izborom za primenu kod pacijenata sa astmom i tokom veštačke ventilacije pacijenata sa *status asthmaticus*-om.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Nema značajnih ili postoje samo neznatne razlike u farmakokinetici esketamina i racemskog (±) ketamina. Iz tog razloga mogu da se koriste farmakokinetička iskustva sa racemskim ketaminom (u daljem tekstu „ketamin“). Farmakokinetika ketamina je linearna.

Resorpcija
Ketamin se brzo resorbuje nakon intramuskularne primene, sa bioraspoloživošću od približno 90%.

Distribucija
Stepen vezivanja za proteine plazme je približno 50%. Rastvorljivost u lipidima je visoka.

Ketamin se brzo distribuira u visoko vaskularizovana tkiva (npr. srce, pluća i mozak), zatim u mišićna i periferna tkiva, a potom i u adipozno tkivo. Faza distribucije ketamina kod ljudi nakon intravenske bolus injekcije u dozi od 2,5 mg/kg, traje približno 45 minuta uz poluvreme od 10 do 15 minuta, što je povezano sa trajanjem anestetičkog dejstva (približno 20 minuta). Nakon intravenske bolus injekcije esketamina u dozi od 1 mg/kg, koncentracije esketamina u plazmi su približno 2,6 mikrogram/ml nakon 1 minuta i 0,9 mikrogram/ml nakon 5 minuta. Nakon intramuskularne doze od 0,5 mg/kg esketamina, maksimalna koncentracija esketamina u plazmi je približno 0,14 mikrogram/ml nakon 25 minuta.

Biotransformacija
Ketamin se metaboliše u jetri N-demetilacijom (preko sistema citohroma P450) do manje potentnog glavnog metabolita norketamin i drugih krajnje neaktivnih metabolita. U humanim mikrozomima jetre CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za N-demetilaciju ketamina u norketamin, uz manji doprinos enzima CYP2B6 i CYP2C9. Metabolizam je brz i uglavnom potpun; metabolički klirens je od 1200 ml/min do 1500 ml/min.

Eliminacija
Terminalno poluvreme eliminacije ketamina je između 79 minuta (nakon kontinuirane infuzije) i 186 minuta (nakon intravenske primene male doze). 98% ketamina i njegovih metabolita se izlučuje putem bubrega, 2% fecesom, a samo mala količina se izlučuje kao nepromenjena supstanca. Približno 95% se izlučuje u prvih 24 sata.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna i hronična toksičnost
U studijama sa pojedinačnom i ponovljenom intravenskom primenom, simptomi toksičnosti su bili posledica prenaglašenih farmakodinamskih dejstava esketamina.
Studije na životinjama (uključujući primate) u dozama koje dovode od blage do umerene anestezije pokazuju da primena anestetika tokom perioda brzog rasta mozga ili sinaptogeneze dovodi do gubitka ćelija u mozgu u razvoju što može biti povezano sa produženim kognitivnim nedostacima. Klinički značaj ovih nekliničkih nalaza nije poznat.

Mutagenost i karcinogenost
*In vitro* i *in vivo* studije genotoksičnosti nisu dale dokaze o genotoksičnom potencijalu. Dugoročne studije karcinogenosti nisu sprovedene.

Reproduktivna toksičnost
U studijama reproduktivne toksičnosti, povećana postnatalna smrtnost do 4. dana nakon porođaja je pronađena u perinatalnim odnosno postnatalnim studijama na pacovima u svim doznim grupama, što se verovatno može pripisati nedovoljnoj brizi o leglu od strane majki.

Nije bilo uticaja na ostale reproduktivne parametre ni u jednoj doznoj grupi. Takođe nije bilo uticaja na roditelje F1 generacije i njihovo reproduktivno ponašanje. Nisu se ispoljile teratogene osobine.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Esketamin je hemijski inkompatibilan sa barbituratima, diazepamom i doksapramom zbog stvaranja precipitata. Ne smeju se davati istim špricem i iglom.
Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, izuzev onim navedenim u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

4 godine

Rok upotrebe nakon razblaženja:
Ne čuvati u frižideru. Hemijska i fizička stabilnost u upotrebi je dokazana tokom 48 sati na 25 °C.
Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ako metoda razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, proizvod treba odmah upotrebiti.
Ako se ne upotrebi odmah, vreme skladištenja i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika.

**6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.
Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon razblaženja ili prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Ampule od bezbojnog stakla zapremine 2 ml, 5 ml ili 10 ml sa *one point cut*. Ampule su sa obeleženim delom za otvaranje ampule u vidu prstena i tačke. Boja prstena se razlikuje za jačine i zapremine ampula. Za jačinu od 5 mg/ml prsten je tirkizne boje. Ampule od 2 i 10 ml jačine 25 mg/ml obeležene su sa dva prstena – gornji plavi i donji zeleni prsten.
Ampule su upakovane u blister od polivinilhlorida. Blisteri su upakovani u kartonsku kutiju.

*Esketamin Kalceks, 5 mg/ml, 10 x 5 ml*
Spoljašnje pakovanje leka je kartonska kutija koja sadrži dva blistera od polivinilhlorida i Uputstvo za lek.
Jedan blister sadrži 5 ampula od 5 ml (10 x 5 ml).

*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 2 ml*
Spoljašnje pakovanje leka je kartonska kutija koja sadrži dva blistera od polivinilhlorida i Uputstvo za lek.
Jedan blister sadrži 10 ampula od 2 ml (10 x 2 ml).

*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 10 ml*
Spoljašnje pakovanje leka je kartonska kutija koja sadrži dva blistera od polivinilhlorida i Uputstvo za lek.
Jedan blister sadrži 10 ampula od 10 ml (10 x 10 ml).

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Parenteralne lekove treba vizuelno pregledati na čestice i promenu boje pre primene kad god to dozvoljavaju rastvor i pakovanje. Rastvor se ne sme koristiti ako je promenio boju ili zamućen ili ako se primete čestice.

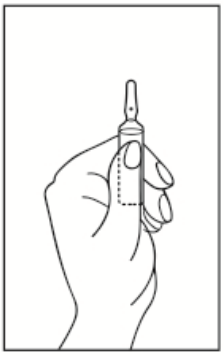
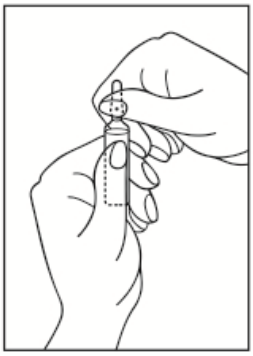
Samo za jednokratnu upotrebu. Lek treba upotrebiti odmah nakon otvaranja ampule. Neiskorišćeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Lek Esketamin Kalceks se može mešati sa:
• rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju;
• rastvorom glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju.

Nakon razblaženja do 1 mg/ml ili 2 mg/ml sa gore navedenim rastvorima, lek Esketamin Kalceks je hemijski i fizički stabilan kada je u kontaktu sa PVC i EVA infuzionim kesama, PVC i polietilenskim cevima i polipropilenskim i polikarbonatnim špricevima.

Uputstvo za otvaranje ampule:
1) Okrenite ampulu sa obojenim vrhom nagore. Ako u gornjem delu ampule ima rastvora, lagano tapkajte prstom da sav rastvor dođe do donjeg dela ampule.
2) Koristite obe ruke da otvorite; dok u jednoj ruci držite donji deo ampule, drugom rukom odlomite gornji

deo ampule u pravcu dalje od obojene tačke (videti sliku ispod).

## 7. NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO
Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

## 8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

*Esketamin Kalceks, 5 mg/ml, 10 x 5 ml:* 000461856 2023
*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 2 ml:* 000461857 2023
*Esketamin Kalceks, 25 mg/ml, 10 x 10 ml:* 000461243 2023

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.03.2026.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.