

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ketalar 50 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La solution contient 50 mg de kétamine par ml.

Dans la solution, la kétamine est présente sous forme de chlorhydrate de kétamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ketalar est indiqué chez les enfants et les adultes:

- comme agent anesthésique unique. Particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures.
- comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques.
- comme potentialisateur d'agents anesthésiques moins puissants, tel que le protoxyde d'azote.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ketalar n'est pas indiqué ni recommandé pour une utilisation à long terme (voir rubriques 4.1 et 4.4).

Préparation préopératoire

Etant donné que des vomissements ont été rapportés suite à l'administration de kétamine, une protection des voies respiratoires peut être prévue à cause des réflexes laryngo-pharyngés actifs. Cependant, puisqu'une aspiration peut se produire avec la kétamine et puisque les réflexes protecteurs peuvent aussi être diminués par des anesthésiques supplémentaires et des relaxants musculaires, la possibilité d'une aspiration doit être prise en considération. La kétamine est recommandée pour l'utilisation chez le patient dont l'estomac n'est pas vide lorsque, selon le jugement du praticien, les bénéfices du médicament l'emportent sur les risques possibles.

Posologie

Les réactions individuelles lors d'une anesthésie générale varient en fonction de la dose, de la voie d'administration et de l'âge du patient. La posologie du Ketalar ne peut donc être fixée de façon absolue et doit être adaptée à chaque cas.

Mode d'administration

Ketalar est une solution injectable pour administration intramusculaire ou intraveineuse en milieu hospitalier.

Ketalar utilisé seul

La liste suivante reprend les doses recommandées, exprimées en kétamine base.

Voie intraveineuse: La dose initiale de Ketalar administrée par voie IV peut varier entre 1 mg/kg et 4,5 mg/kg. La dose moyenne nécessaire pour produire 5 à 10 minutes d'anesthésie chirurgicale est de 2 mg/kg.

Voie intramusculaire: La dose initiale de Ketalar administrée par voie IM peut varier entre 6,5 et 13 mg/kg. Une dose de 10 mg/kg produira habituellement 12 à 25 minutes d'anesthésie chirurgicale.

Perfusion intraveineuse: 500 mg de Ketalar sont dilués dans 500 ml de solution saline ou glucosée isotonique (soit une solution de kétamine à 0,1 %).

L'induction est réalisée soit par l'administration dans la tubulure d'une dose initiale de 2 à 5 mg/kg de Ketalar, soit par un débit rapide de la perfusion (120 à 150 gouttes par minute).

Dès la perte de conscience, ce débit est ralenti à 30-60 gouttes par minute et sera ensuite adapté en fonction de la survenue éventuelle de signes de réveil.

Rythme d'administration: Il est recommandé d'injecter Ketalar lentement (sur une période de 60 secondes). Une administration plus rapide peut provoquer une dépression respiratoire et accentuer l'effet hypertenseur.

Maintien de l'anesthésie: Pour maintenir l'anesthésie, des doses supplémentaires comprises entre la moitié et la totalité de la dose initiale, peuvent, si nécessaire, être répétées en injection IV ou IM.

Patients âgés

Ces doses seront diminuées pour les patients âgés.

Patients insuffisants hépatiques

Des réductions de dose doivent être prises en considération chez les patients qui ont une cirrhose ou d'autres types de troubles hépatiques.

Population pédiatrique

Le dosage de kétamine chez les patients pédiatriques et adultes doit être individualisée et titrée en fonction des besoins du patient. Le dosage pédiatrique correspond au dosage recommandé pour les adultes exprimé en mg/kg.

Dosage en obstétrique : en obstétrique, pour une délivrance vaginale ou pour une délivrance abdominale, des doses intraveineuses variant entre 0,2 à 1,0 mg/kg sont recommandées (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement). Toutefois, les données relatives à la dose d'entretien de la perfusion de kétamine chez la parturiente sont insuffisantes et aucune recommandation posologique ne peut être émise.

Les données relatives aux injections intramusculaires chez la parturiente sont insuffisantes et aucune recommandation posologique ne peut être émise. Les données pharmacocinétiques disponibles sont présentées dans la rubrique 5.2.

Ketalar utilisé avec d'autres produits (voir également 4.5)

Ketalar est cliniquement compatible avec d'autres agents anesthésiques locaux ou généraux, lorsqu'une assistance respiratoire adéquate est maintenue.

Le temps de réveil peut être prolongé lors d'utilisation simultanée de Ketalar avec des barbituriques ou des narcotiques.

L'association de choix est le diazépam en injection intraveineuse, qui interfère le moins avec les fonctions vitales et présente une activité facilement contrôlable.

Une dose réduite de Ketalar, administrée avec le diazépam, peut être utilisée pour produire une anesthésie équilibrée par la combinaison avec d'autres agents tels que le protoxyde d'azote et l'oxygène. Le diazépam est connu pour allonger la demi-vie de la kétamine et prolonger ses effets pharmacodynamiques, ce qui peut nécessiter des ajustements posologiques.

Les barbituriques et le diazépam ne peuvent pas être injectés avec la même seringue ou le même flacon de perfusion que Ketalar.

Prémédication

L'atropine, la scopolamine et d'autres anti-sialagogues ont été utilisés en prémédication afin d'éviter des problèmes liés à une hypersalivation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Lorsqu'une augmentation significative de la pression artérielle constitue un risque grave.
- Troubles cardiovasculaires graves et hypertension sévère.
- Augmentation de la pression du liquide cébrospinal et affections intracrâniennes sévères.

En cas d'hypertension artérielle, d'antécédents d'accident cérébrovasculaire ou d'insuffisance cardiaque sévère, l'anesthésiste restera seul juge de l'opportunité d'utilisation de Ketalar.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Comme tout anesthésique général, Ketalar ne doit être utilisé que sous contrôle d'anesthésistes expérimentés dans l'administration d'anesthésiques généraux et capables de maintenir une ventilation adéquate et de contrôler la respiration. Un équipement de réanimation doit être disponible et prêt à l'usage.
- L'injection intraveineuse devra être effectuée sur une période de 60 secondes. Une administration plus rapide peut entraîner une dépression respiratoire ou de l'apnée et une réponse pressive augmentée.
- Ketalar est cliniquement compatible avec les agents anesthésiques généraux et locaux.
- Les barbituriques et le diazépam ne peuvent pas être injectés avec la même seringue ou le même flacon de perfusion que Ketalar.
- Comme avec les autres anesthésiques généraux, des états de confusion postopératoires peuvent se présenter durant la période de réveil. Il faut noter que des réactions d'émergence se sont produites chez environ 12 % des patients. Les manifestations psychologiques varient en intensité entre états de rêve agréables, imagination vive, hallucinations, cauchemars et délire d'émergence (qui consiste souvent de sensations dissociatives ou instables). Dans certains cas, ces états sont accompagnés de confusion, d'excitation et de comportement irrationnel dont quelques patients se souviennent comme d'une expérience désagréable. Ces effets ne durent généralement pas plus que quelques heures. Dans quelques cas, cependant, des récurrences se sont produites jusqu'à 24 heures après l'opération. Aucun effet psychologique résiduel n'a été observé suite à l'emploi de kétamine. L'incidence de ces phénomènes d'émergence est plus faible chez les jeunes (âgés de 15 ans ou moins) et chez les personnes âgées (âgées de plus de 65 ans) et également moins fréquente lorsque le médicament est administré par voie intramusculaire. L'incidence de manifestations psychologiques durant

l'émergence, en particulier les observations de rêve et le délire d'émergence peut être réduite par l'utilisation de doses recommandées plus faibles de kétamine en conjonction avec du diazépam par voie intraveineuse durant l'induction et la maintenance de l'anesthésie. L'incidence de ces réactions peut être réduite en évitant toute stimulation verbale ou tactile du patient pendant la période de réveil sans négliger pour autant de surveiller les fonctions vitales. Afin de stopper une réaction d'émergence sévère, l'utilisation d'une dose hypnotique faible d'un barbiturique à durée d'action courte ou ultracourte peut être requise.

- Lorsque Ketalar est utilisé chez un patient ambulatoire, le patient ne peut pas quitter l'hôpital tant qu'il ne sera pas complètement rétabli de l'anesthésie et il doit alors être accompagné par un adulte responsable.
- Du fait de la persistance des réflexes pharyngés et laryngés, Ketalar ne doit pas être utilisé seul lors d'interventions diagnostiques ou de chirurgie du pharynx, du larynx ou de l'arbre bronchique. La stimulation mécanique du pharynx doit être évitée, autant que possible lorsque Ketalar est utilisé seul. L'utilisation de myorelaxants, avec un contrôle adéquat de la respiration, peut être requise dans ces circonstances.
- Au niveau cardiovasculaire:
Suite à l'augmentation substantielle de la consommation d'oxygène dans le myocarde, la kétamine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypovolémie, de déshydratation ou de maladies cardiaques, spécialement des affections des artères coronaires (par exemple décompensation cardiaque, ischémie du myocarde, infarctus du myocarde). De plus la kétamine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée et de tachyarythmie.
Chez les patients souffrant de décompensation cardiaque, d'arythmies ou d'hypertension, la fonction cardiaque doit être surveillée continuellement pendant l'opération.
Dans les études cliniques, l'augmentation maximale médiane de la tension artérielle variait entre 20 et 25 pourcent des valeurs préanesthésiques. Selon l'état du patient, cette augmentation de la tension artérielle peut être considérée comme un effet bénéfique, ou chez d'autres, comme un effet indésirable. Ces paramètres retrouvent leurs valeurs de base après la fin de la période d'anesthésie.
- En cas de chirurgie viscérale, une analgésie complémentaire peut être nécessaire (p.ex. : morphine, péthidine).
- Ketalar sera utilisé avec prudence chez les patients alcooliques chroniques ou en intoxication alcoolique aiguë.
- L'utilisation se fera également avec beaucoup de précautions chez les patients ayant une pression préanesthésique cérébrospinale liquidienne élevée.
- Le patient qui a été soumis à une anesthésie au Ketalar ne pourra quitter l'hôpital qu'après 4 à 5 heures.
- Ketalar préparé en solution pour perfusion doit être utilisé immédiatement.
- Etant donné la possibilité d'apparition de mouvements toniques et cloniques, en rapport avec le maintien du tonus musculaire, la prudence est conseillée en cas d'anamnèse convulsive et chez les patients ayant des troubles psychiatriques (par ex : schizophrénie et psychose aiguë), en raison de manifestations psychologiques possibles à l'émergence.
- La kétamine est métabolisée dans le foie et une clairance hépatique est nécessaire pour que les effets cliniques s'estompent. Des tests anormaux de la fonction hépatique associés à l'utilisation de kétamine, ont été rapportés, en particulier en cas d'usage prolongé (> 3 jours) ou d'abus de médicaments. Une durée prolongée de l'action de la kétamine peut se produire chez des patients souffrant de cirrhose ou d'une autre déficience du foie. Les doses devront être réduites chez ces patients.

La kétamine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants:

- Porphyrie aiguë intermittente.
- Chez les patients présentant une hyperthyroïdie ou recevant des hormones thyroïdiennes (augmentation du risque d'hypertension, tachycardie).
- Infection pulmonaire ou infection des voies respiratoires supérieures (la kétamine sensibilise le réflexe nauséeux, ce qui peut potentiellement causer des spasmes du larynx).

- Lésions de la masse intracrânienne, traumatisme crânien, lésions du globe oculaire ou hydrocéphalie aiguë.
- Chez les patients souffrant de crises épileptiques.
- Chez des patients ayant une élévation de la pression intraoculaire (par ex. glaucome) parce que la pression augmente significativement après une dose unique de kétamine.

Population pédiatrique

La kétamine doit être utilisée avec prudence chez les enfants de moins de 3 mois.

Utilisation à long terme

Ketalar n'est pas indiqué ni recommandé pour une utilisation à long terme (voir rubriques 4.1 et 4.2). Des cas de cystite, y compris des cystites hémorragiques, d'insuffisance rénale aiguë, d'hydronéphrose et de troubles urétraux ont été rapportés chez des patients utilisant le Ketalar durant une longue période, en particulier en cas d'abus de kétamine. Ces effets indésirables surviennent après un délai qui va d'un mois jusqu'à plusieurs années chez des patients qui reçoivent un traitement par kétamine à long terme. Une hépatotoxicité telle que des lésions hépatiques mixtes, des lésions hépatiques cholestatiques et une dilatation biliaire a aussi été rapportée chez des patients en cas d'usage prolongé (> 3 jours). Voir rubrique 4.8.

Abus et dépendance aux médicaments

Il y a des rapports de l'utilisation de kétamine comme drogue illicite. Les rapports suggèrent que la kétamine produit une variété de symptômes, y compris reviviscences, hallucinations, dysphorie, anxiété, insomnie ou désorientation (voir rubrique 4.8). Autres effets indésirables ont également été rapportés: voir « Utilisation à long terme ». Une dépendance et une tolérance de la kétamine peuvent se développer si utilisée régulièrement pendant une période prolongée, chez des individus ayant des antécédents d'abus ou de dépendance aux médicaments. Par conséquent, la kétamine doit être prescrite et administrée avec précaution.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ketalar est cliniquement compatible avec les agents anesthésiques généraux ou locaux.

L'utilisation concomitante de Ketalar avec des barbituriques ou narcotiques peut prolonger le temps de réveil.

Des interactions entre la kétamine et les médicaments suivants ont été rapportées:

Atracurium et tubocurarine

L'usage de la kétamine chez des patients recevant de l'atracurium ou de la tubocurarine, a pour conséquence une augmentation des blocages neuromusculaires.

Lors d'une utilisation concomitante de ces médicaments avec la kétamine, il faut réduire le dosage de l'atracurium et de la tubocurarine, et prévoir une assistance respiratoire en cas de complications (dépressions respiratoires prolongées, apnée).

Ces combinaisons de médicaments sont à utiliser avec prudence.

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

L'utilisation du millepertuis avant une opération chirurgicale nécessitant une anesthésie peut entraîner des complications telles que de l'hypotension (augmentation du risque de défaillances cardiovasculaires) ou l'apparition retardée de l'anesthésie.

Pour éviter les complications, il est recommandé de stopper tout traitement au millepertuis au moins 5 jours avant l'utilisation d'un anesthésique.

Les anesthésiques halogènes

L'utilisation simultanée de kétamine et d'anesthésiques halogénés peut rallonger la demi-vie de la kétamine et ainsi prolonger le temps de réveil. L'utilisation concomitante de la kétamine (surtout à des

dosages élevés ou lors d'une administration rapide) et des anesthésiques halogénés peut augmenter le risque de bradycardie et d'hypotension ou diminuer le débit cardiaque.

Dépresseurs du système nerveux central (SNC)

L'utilisation de la kétamine avec les dépresseurs du SNC (éthanol, phénothiazine, les antihistaminiques H₁ sédatifs ou les myorelaxants) peut favoriser des dépressions du SNC et/ou augmenter le risque de dépressions respiratoires. La réduction des doses de kétamine peut être requise lors d'une administration concomitante avec des anxiolytiques, des sédatifs et des hypnotiques.

Tramadol

L'utilisation concomitante du tramadol, un opioïde analgésique, avec un autre antidépresseur du système nerveux central tel que la kétamine, doit se faire avec prudence.

Des doses élevées de tramadol combinées avec des agents anesthésiques peuvent entraîner des dépressions respiratoires.

Thiopental

La kétamine a une action antagoniste sur l'effet hypnotique du thiopental.

Hormones thyroïdiennes

Les patients qui reçoivent des hormones thyroïdiennes ont plus de risques de développer de l'hypertension et de la tachycardie lors d'un traitement simultané avec la kétamine.

Agents antihypertenseurs

L'utilisation concomitante d'agents antihypertenseurs et de kétamine augmente le risque d'hypotension.

Sympathicomimétiques et vasopressine

Les sympathicomimétiques (à action directe ou indirecte) et la vasopressine peuvent renforcer l'effet sympathicomimétique de la kétamine.

Ergométrine

L'utilisation concomitante avec l'ergométrine peut augmenter la pression artérielle.

Théophylline et aminophylline

Lorsque la théophylline ou l'aminophylline et la kétamine sont administrées de façon concomitante, on peut observer une réduction cliniquement significative du seuil de convulsion. Des convulsions imprévisibles de type extenseur ont été observées suite à l'administration simultanée de ces médicaments.

Diazépam et barbituriques

Une dose réduite de Ketalar, administrée avec le diazépam, peut être utilisée pour produire une anesthésie équilibrée par la combinaison avec d'autres agents tels que le protoxyde d'azote et l'oxygène. Le diazépam est connu pour allonger la demi-vie de la kétamine et prolonger ses effets pharmacodynamiques, ce qui peut nécessiter des ajustements posologiques.

Les barbituriques et le diazépam ne peuvent pas être injectés avec la même seringue ou le même flacon de perfusion que Ketalar (voir aussi rubrique 4.2).

Les inhibiteurs CYP3A4

Les médicaments qui inhibent l'activité de l'enzyme CYP3A4 diminuent généralement la clairance hépatique, ce qui induit une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments substrats du CYP3A4, tel que la kétamine. La coadministration de kétamine avec des médicaments qui inhibent l'enzyme CYP3A4 peut nécessiter une diminution du dosage de kétamine pour obtenir le résultat clinique désiré.

Les inducteurs CYP3A4

Les médicaments qui induisent l'activité de l'enzyme CYP3A4 augmentent généralement la clearance hépatique, ce qui induit une diminution de la concentration plasmatique des médicaments substrats du CYP3A4, tel que la kétamine. La coadministration de kétamine avec des médicaments qui induisent l'enzyme CYP3A4 peut nécessiter une augmentation du dosage de kétamine pour obtenir le résultat clinique désiré.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude clinique contrôlée durant la grossesse n'a été menée. La sécurité d'emploi en cas de grossesse n'a pas été établie, et cet emploi n'est pas recommandé, à l'exception de l'administration pendant une intervention chirurgicale pour une délivrance abdominale ou délivrance vaginale. Le passage transplacentaire de la kétamine est rapide mais limité. Certains nouveau-nés exposés à la kétamine à des doses maternelles intraveineuses $\geq 1,5$ mg/kg pendant la délivrance ont été en état de dépression respiratoire et ont montré des scores Apgar bas nécessitant une ressuscitation néonatale.

Des augmentations marquées de la pression sanguine maternelle et du tonus utérin ont été observées à des doses intraveineuses supérieures à 2 mg/kg.

Les données relatives aux injections intramusculaires et aux perfusions intraveineuses d'entretien de kétamine chez la parturiente sont insuffisantes et aucune recommandation posologique ne peut être émise. Les données pharmacocinétiques disponibles sur les injections intramusculaires sont présentées dans la rubrique 5.2.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Faute de données disponibles quant à la possibilité d'excrétion de la kétamine dans le lait maternel, il est recommandé de ne pas allaiter pendant une période suffisamment longue de façon à permettre l'élimination complète du produit.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles des effets potentiels de la kétamine sur la fertilité mâle ou femelle.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le patient devra être informé que la conduite de véhicules ou la manipulation d'engins dangereux ne peuvent être entreprises durant 24 heures ou plus (suivant la dose de kétamine et/ou d'autres produits utilisés) après l'anesthésie.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant le traitement (chez approximativement 12 % des patients) sont les manifestations psychologiques d'urgence y compris hallucinations, rêves anormaux, délire, désorientation et comportement anormal. Les autres effets indésirables fréquemment rapportés sont nausées, vomissements, pression artérielle augmentée et augmentation du rythme cardiaque. Des effets indésirables graves tels que réaction anaphylactique, bradycardie, arythmie cardiaque, hypotension, apnée, spasme laryngé, trouble ventilatoire obstructif et dépression respiratoire ont été rapportés.

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Fréquence †	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare	Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	Fréquent	Hallucination, Rêves anormaux, Cauchemar, Confusion, Agitation, Comportement anormal
	Peu fréquent	Anxiété
	Rare	Délire*, Désorientation* Flash-back*, Dysphorie*, Insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Nystagmus, Hypertonie, Mouvements tonico-cloniques
	Fréquence indéterminée	Somnolence
Affections oculaires	Fréquent	Diplopie
	Fréquence indéterminée	Elévation de la pression intraoculaire
Affections cardiaques	Fréquent	Augmentation de la pression sanguine, Augmentation des battements du cœur
	Peu fréquent	Bradycardie, Arythmie
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Augmentation de la vitesse de respiration
	Peu fréquent	Dépression respiratoire, Spasmes laryngés
	Rare	Obstruction des voies respiratoires*, Apnée*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, Vomissements
	Rare	Hypersalivation*
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Anomalie des test de la fonction hépatique*, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse*, ** §
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Erythème, Eruption cutanée morbilliforme
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Cystite hémorragique*, ***, Cystite*, ***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Douleur au site d'injection, Eruption cutanée au site d'injection

† Fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

* Fréquence d'effets indésirables identifié depuis la commercialisation.

** Usage prolongé (> 3 jours) ou abus de médicaments

*** Utilisation à long terme (de 1 mois jusqu'à plusieurs années), en particulier dans le cas d'abus de kétamine.

§ Voir rubrique 4.4 pour plus de détails sur l'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse.

Affections cardiovasculaires: La pression sanguine et le rythme cardiaque sont fréquemment élevés lors de l'administration de Ketalar seul. Néanmoins, de l'hypotension et de la bradycardie ont déjà été observées. De l'arythmie peut également survenir. Dans les études cliniques, l'augmentation maximale médiane de la tension artérielle variait entre 20 et 25 % des valeurs préanesthésiques. Selon l'état du

patient, cette augmentation de la tension artérielle peut être considérée comme un effet bénéfique, ou chez d'autres, comme un effet indésirable. Ces paramètres retrouvent leurs valeurs de base après la fin de la période d'anesthésie.

L'administration de diazépam diminue les effets cardiovasculaires.

Affections psychiatriques: Des réactions d'émergence peuvent apparaître. Les manifestations psychologiques varient d'intensité entre états de rêve agréables ou désagréables, hallucinations, cauchemars et délire. Dans certains cas, ces états sont accompagnés de confusion, d'excitation et de comportement irrationnel. Ces effets ne durent généralement pas plus que quelques heures. Aucun effet psychologique résiduel n'a été observé suite à l'emploi de Ketalar. L'incidence de ces phénomènes d'émergence est moindre chez les jeunes (< 15 ans) et chez les personnes âgées (> 65 ans) et également moins fréquente par voie intramusculaire. Cette incidence de manifestations durant l'émergence peut être réduite par l'utilisation de doses plus faibles de Ketalar en conjonction avec du diazépam par voie intraveineuse durant l'induction et la maintenance de l'anesthésie.

Affections du système nerveux: Une augmentation de la pression intracrânienne peut être observée.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables attendus chez les enfants sont identiques à ceux chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be).

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

La marge de sécurité de Ketalar est importante. Toutefois, un surdosage ou une vitesse d'administration trop rapide peut retarder le réveil ou provoquer une dépression respiratoire généralement modérée et transitoire. Des arrêts respiratoires et des décès ont été rapportés rarement suite à un surdosage de Ketalar.

Obstétrique

Voir rubrique 4.6.

Prise en charge

Une dépression respiratoire peut nécessiter une ventilation assistée. L'administration d'analeptiques ne doit pas être utilisée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques, général, code ATC: N01AX03.

La kétamine (Ketalar) est un agent anesthésique non barbiturique à action rapide, dont le nom chimique est le chlorhydrate de 2-(0-chlorophényl)-2-(méthylamino) cyclohexanone.

Mécanisme d'action:

L'activité de la kétamine produit une anesthésie dite "dissociative". Cet état comporte une perte de conscience, une catalepsie, une amnésie, une hypnose ou une sédation et une analgésie; le patient semble être déconnecté de son environnement mais non endormi, en raison d'une diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus) et d'une augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée.

Effets pharmacodynamiques:

Cet état anesthésique est caractérisé par :

- une analgésie profonde et prolongée.
- la conservation des réflexes pharyngés et laryngés.
- le maintien ou une discrète augmentation du tonus musculaire.
- une habituelle stimulation cardiovasculaire et respiratoire.

Efficacité et sécurité clinique:

La durée de l'anesthésie est variable en fonction de la dose et de la voie d'administration.

Le retour à l'état de conscience est précoce mais un certain délai peut être nécessaire avant que le patient ne retrouve un comportement absolument normal.

Il est le plus souvent, progressif et sans agitation.

L'analgésie post-anesthésique se prolonge bien après la reprise de conscience; elle persiste encore pendant environ 40 minutes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

La kétamine est rapidement absorbée après son administration parentérale.

Distribution:

La kétamine traverse facilement le placenta et est rapidement distribuée dans les tissus très vascularisés (par ex. cœur, poumon et cerveau), puis dans les muscles et les tissus périphériques, et enfin dans les graisses. La liaison de la kétamine aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 12%.

Chez l'homme, à la dose de 2,5 mg/kg en bolus intraveineux, la phase de distribution de la kétamine dure environ 45 minutes, avec une demi-vie de 10 à 15 minutes, ce qui est associé à la durée de l'effet anesthésique (environ 20 minutes). L'action anesthésique se termine avec la redistribution dans les tissus périphériques.

Les pics de concentrations plasmatiques de kétamine sont de l'ordre de 1,8 à 2,0 µg/ml cinq minutes après une injection en bolus intraveineux d'une dose de 2 mg/kg et de l'ordre de 1,7 à 2,2 µg/ml 15 minutes après une injection intramusculaire d'une dose de 6 mg/kg chez l'adulte et l'enfant.

Chez des parturientes recevant une dose intramusculaire de 250 mg (environ 4,2 mg/kg), le taux de transfert placentaire de la kétamine depuis l'artère maternelle à la veine ombilicale était de 47 % au moment de l'accouchement (1,72 contre 0,75 mcg/ml). La durée moyenne d'accouchement chez ces parturientes était de 12 minutes à partir du moment de l'injection de kétamine jusqu'à la délivrance vaginale du nouveau-né.

Biotransformation:

La kétamine est rapidement métabolisée en plusieurs métabolites, qui sont éliminés dans le plasma, l'urine et la bile. La kétamine va d'abord subir une N-déméthylation hépatique (via le cytochrome P450), une hydroxylation du cyclohexanone avec la formation de conjugués solubles dans l'eau, qui seront excrétés

dans l'urine. L'enzyme CYP3A4 est le principal enzyme responsable de la N-déméthylation de la kétamine en norkétamine dans les microsomes du foie ; avec les enzymes CYP2B6 et CYP2C9 comme contributeurs mineurs. Il se produit ensuite une oxydation qui mène à la formation d'un dérivé cyclohexanone.

Les deux principaux métabolites, formés par le système microsomial hépatique, sont le métabolite I (ou norkétamine) dont l'activité est 5 à 10 fois moindre que celle de la kétamine et le métabolite II (ou déhydronorkétamine).

Les autres métabolites, moins importants et de structure chimique non établie, apparaissent en concentrations minimales et sont sans activité pharmacologique.

Elimination:

L'élimination du produit est essentiellement urinaire, sous forme de métabolites. Environ 90 % de kétamine marquée se retrouvent dans les urines après 5 jours. Des demi-vies d'élimination plus longues ont été observées avec le métabolite I (environ 4h) et avec le métabolite II (environ 7h).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études publiées chez l'animal (y compris les primates) à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée démontrent que l'utilisation d'agents anesthésiques au cours de la période critique du développement cérébral ou de synaptogenèse entraîne une perte de cellules dans le cerveau en développement pouvant être associée à des déficits cognitifs prolongés. La pertinence clinique de ces résultats non-cliniques est inconnue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzéthonium – Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Etant donné que **Ketalar et les barbituriques** sont chimiquement incompatibles, suite à la formation de précipités, **ils ne peuvent pas être injectés avec la même seringue.**

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage d'un flacon contenant 10 ml de solution injectable.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Récipient unidose : Après ouverture : d'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture écarte le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Après prélèvement de la dose appropriée, éliminer tout produit non utilisé.

Lorsque la solution et l'emballage le permettent, les médicaments destinés à la voie parentérale doivent être inspectés visuellement avant administration en vue de détecter toute particule ou une décoloration. Ketalar ne doit pas être utilisé si des particules sont visibles dans la solution ou si la solution n'est pas limpide.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE005293

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 mars 1971

Date de dernier renouvellement : 19/01/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2023

Date d'approbation : 11/2023

23J12