

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ketalar 50 mg/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De oplossing bevat 50 mg ketamine per ml.

In de oplossing is ketamine aanwezig als ketaminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ketalar is aangewezen bij kinderen en bij volwassenen:

- als enig anaestheticum. Het is bijzonder geschikt voor kortdurende ingrepen, maar maakt dankzij herhaalde injecties of intraveneuze infusie, ook een aanhoudende anesthesie gedurende meerdere uren mogelijk.
- als inductor van de anesthesie voor de toediening van andere anaesthetica.
- als aanvulling bij minder krachtige anaesthetica, zoals distikstofoxide.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Ketalar is niet geïndiceerd noch aanbevolen voor langdurig gebruik (zie rubrieken 4.1 en 4.4).

##### Preoperatieve voorbereidingen

Omdat braken tijdens de toediening van ketamine werd gemeld, kan omwille van de actieve farynx- en larynx-reflexen een bescherming van de luchtwegen worden voorzien. Omdat aspiratie met ketamine kan optreden en de beschermingsreflexen ook door supplementaire anaesthetica en spierrelaxantia kunnen zijn verminderd, moet met de mogelijkheid van aspiratie worden rekening gehouden. Ketamine wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten van wie de maag niet ledig is wanneer, volgens het oordeel van de arts, de voordelen van het geneesmiddel de mogelijke risico's compenseren.

##### Dosering

De individuele reacties tijdens een algemene anesthesie variëren in functie van de dosis, de toedieningsweg en de leeftijd van de patiënt. De posologie van Ketalar kan bijgevolg niet op absolute wijze worden vastgelegd en dient individueel te worden aangepast.

##### Wijze van toediening

Ketalar is een oplossing voor intramusculaire of intraveneuze toediening in ziekenhuismilieu.

### Ketalar alleen gebruikt

De volgende lijst omvat de aanbevolen doses, uitgedrukt in ketamine-base.

Intraveneuze weg: De initiële dosis Ketalar die langs IV weg wordt toegediend, kan variëren van 1 mg/kg tot 4,5 mg/kg. De gemiddelde dosis vereist voor het verkrijgen van een chirurgische anesthesie gedurende 5 tot 10 minuten, bedraagt 2 mg/kg.

Intramusculaire weg: De initiële dosis Ketalar die langs IM weg wordt toegediend, kan variëren van 6,5 tot 13 mg/kg. Een dosis van 10 mg/kg zal gewoonlijk een chirurgische anesthesie van 12 tot 25 minuten produceren.

Intraveneuze perfusie: 500 mg Ketalar oplossen in 500 ml zoutoplossing of isotonische glucose-oplossing (hetzij een 0,1% ketamine-oplossing).

De inductie wordt verwezenlijkt hetzij door middel van toediening van een aanvangsdosis van 2 tot 5 mg/kg Ketalar in de verbindingsbuis, hetzij door middel van een snelle perfusie (120 tot 150 druppels per minuut).

Vanaf het ogenblik van bewustzijnsverlies, wordt dit debiet verlaagd tot 30-60 druppels per minuut en wordt deze vervolgens aangepast in functie van het eventueel optreden van ontwakingsverschijnselen.

Toedieningssnelheid: Het is aangeraden Ketalar langzaam te injecteren (over een periode van 60 seconden). Snellere toediening kan ademhalingsdepressie veroorzaken en de hypertensieve werking versterken.

Behoud van de anesthesie: Teneinde de anesthesie in stand te houden, kunnen indien nodig bijkomende doses, variërend van de halve tot de gehele initiële dosis, IM of IV worden toegediend.

#### *Oudere patiënten*

Deze doses dienen verminderd te worden bij bejaarde personen.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Dosisverminderingen moeten worden overwogen bij patiënten met een cirrose of andere types van leverstoornissen.

#### *Pediatrische patiënten*

De dosering van ketamine bij zowel pediatrische als volwassen patiënten moet volgens de noden van de patiënt worden geïndividualiseerd en getitreerd. De pediatrische dosering stemt overeen met de voor volwassenen aanbevolen dosering die in mg/kg is uitgedrukt.

Dosering in de verloskunde: bij een vaginale bevalling of een keizersnede, zijn intraveneuze dosissen die variëren tussen 0,2 en 1,0 mg/kg, aanbevolen (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding). Er zijn evenwel onvoldoende gegevens wat betreft de onderhoudsdosis van het ketamine-infuus bij de kraamvrouw en geen enkele doseringsaanbeveling kan worden gegeven.

Er zijn onvoldoende gegevens wat betreft de intramusculaire injecties bij de kraamvrouw en geen enkele doseringsaanbeveling kan worden gegeven. De beschikbare farmacokinetische gegevens worden in rubriek 5.2 vermeld.

### Ketalar gebruikt met andere producten (zie ook rubriek 4.5)

Ketalar is klinisch compatibel met andere algemene of lokale anaesthetica, indien een adequate ademhaling wordt onderhouden.

Gelijktijdig gebruik van Ketalar met barbituraten of narcotica kan de ontwaaktijd verlengen.

De beste associatie is een intraveneuze injectie van diazepam, dat het minst interfereert met de vitale functies en een gemakkelijk te controleren werking heeft.

Een verminderde dosis Ketalar, samen met diazepam toegediend, kan gebruikt worden om een evenwichtige anesthesie te verkrijgen, door de combinatie met andere middelen zoals distikstofoxide en zuurstof. Het is bekend dat diazepam de halfwaardetijd van ketamine verlengt en zijn farmacodynamische effecten langer aanhoudt, wat doseringsaanpassingen noodzakelijk kan maken.

Barbituraten en diazepam mogen niet met dezelfde spuit of dezelfde perfusiefles als Ketalar toegediend worden.

#### Premedicatie

Atropine, scopolamine en andere anti-sialagogen werden in de premedicatie gebruikt om problemen verbonden met hypersalivatie te voorkomen.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Wanneer een significante verhoging van de bloeddruk een ernstig risico inhoudt.
- In geval van ernstige cardiovasculaire klachten en hoge hypertensie.
- Toename van de druk van de cerebrospinale vloeistof en ernstige intracraniale aandoeningen.

In geval van arteriële hypertensie, antecedenten van cerebrovasculair accident of ernstige hartinsufficiëntie, zal uitsluitend de anesthesist kunnen oordelen over het nut van toediening van Ketalar.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Zoals alle algemene anaesthetica, mag ook Ketalar uitsluitend worden gebruikt onder de controle van anesthesisten die een adequate ventilatie in stand kunnen houden en de ademhaling kunnen controleren. Een reanimatie-uitrusting moet steeds ter beschikking staan en klaar voor gebruik zijn.
- De intraveneuze injectie moet over een periode van 60 seconden gebeuren. Een snellere toediening kan aanleiding geven tot ademhalingsdepressie of apneu of een verhoogde drukrespons.
- Ketalar is klinisch compatibel met de lokale en algemene anaesthetica.
- Barbituraten en diazepam mogen niet met dezelfde spuit of perfusiefles als Ketalar toegediend worden.
- Zoals met alle algemene anaesthetica, kunnen zich tijdens de ontwaakperiode toestanden van post-operatieve verwarring voordoen. Uittredingsverschijnselen deden zich voor bij ongeveer 12% van de patiënten. De psychologische verschijnselen variëren in intensiteit van aangename droomtoestanden, levendige verbeelding, hallucinaties, nachtmerries tot ontwaakdelirium (die dikwijls uit dissociatieve of instabiele sensaties bestaat). In sommige gevallen gaan deze toestanden gepaard met verwarring, opwinding en irrationeel gedrag die enkele patiënten als een onaangename ervaring herinneren. Deze verschijnselen houden gewoonlijk niet langer dan enkele uren aan, maar zij kunnen tot 24 uur na de ingreep optreden. Er werd geen enkel blijvend psychologisch effect vastgesteld ten gevolge van het gebruik van ketamine. De incidentie van deze uittredingsverschijnselen is minder groot bij jongeren ( $\leq 15$  jaar) en bij bejaarden ( $> 65$  jaar), en is eveneens minder frequent bij intramusculaire toediening. De incidentie van psychologische verschijnselen tijdens het ontwaken, in het bijzonder de waarnemingen van dromen en uittredingsdelirium, kan worden beperkt door het gebruik van lagere doses ketamine in associatie met diazepam, toegediend langs intraveneuze weg, tijdens de inductie en het behoud van de anesthesie. De incidentie van deze reacties kan worden beperkt door het voorkomen van elke verbale of tactiele stimulatie van de patiënt tijdens de ontwaakperiode, zonder evenwel na te laten de levensfuncties te controleren. Om een ernstige ontwakingsreactie te vermijden kan het gebruik van een lichte hypnotische dosis van een kort of ultrakort werkend barbituraat vereist zijn.
- Wanneer Ketalar bij een ambulante patiënt wordt gebruikt, mag de patiënt het hospitaal slechts verlaten wanneer hij volledig van de anesthesie is hersteld en hij moet dan door een verantwoordelijke volwassene worden begeleid.
- Omwille van het behoud van de farynx- en larynx-reflexen, mag Ketalar niet alleen worden gebruikt tijdens diagnostische interventies of chirurgie van de farynx, larynx of van de bronchusboom. Mechanische stimulatie van de farynx moet, indien Ketalar alleen wordt gebruikt, zo mogelijk worden vermeden. Het gebruik van myorelaxantia, samen met een adequate controle van de ademhaling, kan in dergelijke omstandigheden vereist zijn.

- Op cardiovasculair gebied:  
Door de aanzienlijke verhoging van het zuurstofverbruik in de hartspier moet ketamine voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die lijden aan hypovolemie, dehydratie of hartziekten, vooral bij aandoeningen van de kransslagaders (bijv. hartdecompensatie, hartspierischemie, hartinfarct). Daarenboven moet ketamine voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die lijden aan lichte tot matige hypertensie en tachyritmie.  
Bij patiënten met hartdecompensatie, aritmie of hypertensie, moet de hartfunctie tijdens de gehele duur van de operatie ononderbroken worden gecontroleerd.  
In klinische studies varieerde de mediane maximale stijging van de bloeddruk tussen 20 en 25 percent van de pre-anesthesiewaarden. Volgens de toestand van de patiënt kan deze verhoging van de bloeddruk als een gunstig effect, of bij anderen, als een ongewenste reactie beschouwd worden. Deze parameters worden na de anesthesieperiode weer genormaliseerd tot de basiswaarden.
- In geval van viscerale chirurgie kan een aanvullende analgesie vereist zijn (bijv. morfine, pethidine).
- Ketalar moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die lijden aan chronisch alcoholisme of aan een acute alcoholintoxicatie.
- Ketalar moet eveneens met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een pre-anesthetisch hoge cerebrospinale vloeistofdruk.
- Patiënten die door middel van Ketalar onder anesthesie werden gebracht zullen het ziekenhuis slechts 4 tot 5 uur later mogen verlaten.
- Ketalar die bereid werd als vloeistof voor een perfusie moet onmiddellijk gebruikt worden.
- Aangezien de mogelijkheid bestaat dat tonische en clonische bewegingen optreden, in verband met het behoud van de musculaire tonus, is voorzichtigheid aanbevolen bij patiënten met convulsieve anamnese en patiënten die psychiatrische stoornissen (bijv. schizofrenie en acute psychose) vertonen, voortvloeiend uit mogelijke psychologische uittredingsverschijnselen.
- Ketamine wordt in de lever gemetaboliseerd en een klaring van de lever is noodzakelijk opdat de klinische bijwerkingen zouden verdwijnen. Abnormale testen van de leverfunctie, die met het gebruik van ketamine werden geassocieerd, werden vooral bij langer gebruik (> 3 dagen) of geneesmiddelenmisbruik gemeld. Een verlengde werkingsduur van ketamine kan optreden bij patiënten die lijden aan cirrose of een andere leveraandoening. Bij deze patiënten moet de dosis worden verminderd.

Ketamine moet voorzichtig worden gebruikt in de volgende gevallen:

- Porphyria acuta intermittens.
- Bij patiënten met hyperthyreoïdie of die schildklierhormonen krijgen (verhoogd risico van hypertensie, tachycardie).
- Longinfectie of infectie van de bovenste luchtwegen (ketamine sensibiliseert de braakreflex die mogelijk larynx-spasmen kan teweegbrengen).
- Letsels van de intracraniale massa, schedelletsel, oogbolletsels of ernstige hydrocephalie.
- Bij patiënten die aan epileptieaanvallen lijden.
- Bij patiënten met verhoogde intraoculaire druk (bijv. glaucoom) omdat de druk significant kan verhogen na een enkele dosis ketamine.

#### Pediatrische patiënten

Ketamine moet bij kinderen onder de 3 maanden met voorzichtigheid worden gebruikt.

#### Gebruik op lange termijn

Ketalar is niet geïndiceerd noch aanbevolen voor langdurig gebruik (zie rubrieken 4.1 en 4.2).

Gevallen van cystitis, inclusief hemorragische cystitis, acuut nierletsel, hydronefrose en ureteraandoeningen, werden gemeld bij patiënten die Ketalar gedurende een lange periode gebruikten, met name in de setting van misbruik van ketamine. Deze bijwerkingen treden op na een periode van 1 maand tot enkele jaren bij patiënten die een langetermijnbehandeling met ketamine krijgen. Hepatotoxiciteit zoals gemengde leverbeschadiging, cholestatische leverbeschadiging en galverwijding werd ook gemeld bij patiënten in geval van langdurig gebruik (> 3 dagen). Zie rubriek 4.8.

#### Geneesmiddelenmisbruik en -verslaving

Er zijn meldingen van het gebruik van ketamine als illegale drug. Rapporten suggereren dat ketamine een reeks van symptomen veroorzaakt. Die symptomen omvatten flashbacks, hallucinaties, dysforie, angst, slapeloosheid of desoriëntatie (zie rubriek 4.8). Andere bijwerkingen zijn eveneens gemeld: zie “Gebruik op lange termijn”. Ketamineverslaving en -tolerantie kan zich bij personen met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik of -verslaving ontwikkelen wanneer het regelmatig gedurende een langdurige periode wordt gebruikt. Ketamine dient daarom voorzichtig voorgeschreven en toegediend worden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ketalar is klinisch compatibel met andere algemene of lokale anaesthetica.  
Gelijktijdig gebruik van Ketalar met barbituraten of narcotica kan de ontwaaktijd verlengen.

Interacties tussen ketamine en de volgende medicamenten werden gemeld:

##### **Atracurium en tubocurarine**

Het gebruik van ketamine bij patiënten die atracurium of tubocurarine toegediend krijgen, heeft een verhoging van de neuromusculaire blokkages tot gevolg.

Bij het gelijktijdig gebruik van deze medicamenten met ketamine moet de dosering van atracurium en tubocurarine worden verminderd en beademingsapparatuur voorzien in geval van complicaties (ernstige ademhalingsdepressie, apneu).

Deze geneesmiddelencombinaties moeten voorzichtig worden gebruikt.

##### **Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)**

Het gebruik van sint-janskruid voor een chirurgische ingreep die een anesthesie vergt, kan complicaties meebrengen zoals hypotensie (verhoogd risico van cardiovasculaire collaps) of een uitgesteld begin van de anesthesie.

Om complicaties te vermijden is het aangeraden elke behandeling met sint-janskruid ten minste 5 dagen voor het gebruik van een anaestheticum te stoppen.

##### **Gehalogeneerde anaesthetica**

Het gelijktijdig gebruik van ketamine en gehalogeneerde anaesthetica kan de halfwaardetijd van ketamine verlengen en bijgevolg de ontwaaktijd uitstellen. Het gelijktijdig gebruik van ketamine (vooral bij hoge doseringen en bij snelle toediening) en gehalogeneerde anaesthetica kan het risico van bradycardie en hypotensie verhogen en het hartdebiet verminderen.

##### **Depressoren van het centraal zenuwstelsel (CNS)**

Het gebruik van ketamine met depressoren van het CNS (ethanol, fenothiazine, sedatieve H<sub>1</sub> antihistaminica of myorelaxantia) kan CNS-depressies uitlokken en/of het risico van ademhalingsdepressies verhogen. De vermindering van de doseringen ketamine kan vereist zijn bij gelijktijdige toediening met anxiolytica, sedativa en hypnotica.

##### **Tramadol**

Het gelijktijdig gebruik van tramadol, een analgetisch opioïde, met een andere depressor van het centraal zenuwstelsel zoals ketamine, moet voorzichtig gebeuren.

Hoge doseringen tramadol die samen met anaesthetica worden toegediend kunnen ademhalingsdepressies teweegbrengen.

##### **Thiopental**

Ketamine werkt antagonistisch in op het hypnotisch effect van thiopental.

##### **Schildklierhormonen**

Patiënten die schildklierhormonen toegediend krijgen lopen bij een gelijktijdige behandeling met ketamine meer risico hypertensie of tachycardie te ontwikkelen.

##### **Antihypertensiva**

Het gelijktijdig gebruik van antihypertensiva en ketamine verhoogt het risico van hypotensie.

##### **Sympathicomimetica en vasopressine**

Sympathicomimetica (met directe of indirecte werking) en vasopressine kunnen het sympathicomimetische effect van ketamine versterken.

### **Ergometrine**

Het gelijktijdige gebruik van ergometrine kan de bloeddruk verhogen.

### **Theopylline en aminofylline**

Wanneer theopylline of aminofylline en ketamine gelijktijdig worden toegediend, kan men een klinisch betekenisvolle verlaging van de convulsiedrempel merken. Onvoorziene extensorkrampen werden waargenomen bij de gelijktijdige toediening van deze twee geneesmiddelen.

### **Diazepam en barbituraten**

Een verminderde dosis Ketalar, samen met diazepam toegediend, kan gebruikt worden om een evenwichtige anesthesie te verkrijgen, door de combinatie met andere middelen zoals distikstofoxide en zuurstof. Het is bekend dat diazepam de halfwaardetijd van ketamine verlengt en zijn farmacodynamische effecten langer aanhoudt, wat doseringsaanpassingen noodzakelijk kan maken.

Barbituraten en diazepam mogen niet met dezelfde spuit of dezelfde perfusiefles als Ketalar toegediend worden (zie ook rubriek 4.2).

### **CYP3A4 inhibitoren**

Geneesmiddelen die de activiteit van het enzyme CYP3A4 inhiberen, verlagen over het algemeen de hepatische klaring, hetgeen een verhoging induceert van de plasmaconcentratie van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4, zoals ketamine. Een gelijktijdige toediening van ketamine met geneesmiddelen die het enzyme CYP3A4 inhiberen, kan een verlaging van de ketaminedosering noodzakelijk maken, om het gewenste klinische resultaat te verkrijgen.

### **CYP3A4 inductoren**

Geneesmiddelen die de activiteit van het enzyme CYP3A4 induceren, verhogen over het algemeen de hepatische klaring, hetgeen een verlaging induceert van de plasmaconcentratie van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4, zoals ketamine. Een gelijktijdige toediening van ketamine met geneesmiddelen die het enzyme CYP3A4 induceren, kan een verhoging van de ketaminedosering noodzakelijk maken, om het gewenste klinische resultaat te verkrijgen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

Er werden geen gecontroleerde klinische studies tijdens de zwangerschap uitgevoerd. Veilig gebruik tijdens zwangerschap werd niet vastgesteld waardoor het gebruik niet aanbevolen wordt, met uitzondering van toediening tijdens een chirurgische ingreep bij een keizersnede of vaginale bevalling. Ketamine passeert de placentabarière snel, doch in beperkte mate. Sommige pasgeborenen die blootgesteld werden aan ketamine dat toegediend werd aan de moeder aan een intraveneuze dosis van  $\geq 1,5$  mg/kg tijdens de bevalling, vertoonden ademhalingsdepressie en een lage Apgar-score waardoor neonatale reanimatie nodig was.

Bij intraveneuze dosissen hoger dan 2 mg/kg werd een duidelijke stijging van de bloeddruk van de moeder en de baarmoedertonus waargenomen.

Er zijn onvoldoende gegevens wat betreft de intramusculaire injecties en intraveneuze onderhoudsperfusies van ketamine bij de kraamvrouw en geen enkele doseringsaanbeveling kan worden gegeven. De farmacokinetische gegevens die over intramusculaire injecties beschikbaar zijn, worden in rubriek 5.2 vermeld.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

### *Borstvoeding*

Bij gebrek aan gegevens over de mogelijke uitscheiding van ketamine in de moedermelk, is het aanbevolen geen borstvoeding te geven gedurende een voldoende lange periode om de volledige eliminatie toe te laten.

#### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van ketamine op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De patiënt dient erop te worden gewezen dat het besturen van voertuigen en het bedienen van gevaarlijke machines moet vermeden worden tijdens de eerste 24 uur of langer (afhankelijk van de dosis ketamine en/of andere gebruikte producten) na de anesthesie.

### 4.8 Bijwerkingen

#### Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling (bij ongeveer 12 % van de patiënten) zijn psychologische uittredingsverschijnselen, met inbegrip van hallucinaties, abnormale dromen, delirium, desoriëntatie en abnormaal gedrag. Andere frequent gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, verhoogde bloeddruk en verhoogd hartritme. Ernstige bijwerkingen zoals anafylactische reactie, bradycardie, hartaritmie, hypotensie, apneu, larynxspasmen, luchtwegenobstructie en ademhalingsdepressie werden gemeld.

| MedDRA<br>Systeem/orgaanklasse                                   | Frequentie †           | Bijwerkingen                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                 | Zelden                 | Anafylactische reactie*                                                                           |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>                    | Soms                   | Anorexie                                                                                          |
| <b>Psychische stoornissen</b>                                    | Vaak                   | Hallucinaties,<br>Abnormale dromen,<br>Nachtmerries,<br>Verwarring, Agitatie,<br>Abnormaal gedrag |
|                                                                  | Soms                   | Angst                                                                                             |
|                                                                  | Zelden                 | Delirium*,<br>Desoriëntatie*,<br>Flashback*, Dysforie*,<br>Insomnia                               |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                  | Vaak                   | Nystagmus, Hypertonie,<br>Tonische en klonische<br>bewegingen                                     |
|                                                                  | Frequentie niet bekend | Slaperigheid                                                                                      |
| <b>Oogaandoeningen</b>                                           | Vaak                   | Diplopie                                                                                          |
|                                                                  | Frequentie niet bekend | Toename van intra-<br>oculaire druk                                                               |
| <b>Hartaandoeningen</b>                                          | Vaak                   | Verhoogde bloeddruk,<br>Verhoogde hartslag                                                        |
|                                                                  | Soms                   | Bradycardie, Aritmie                                                                              |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                      | Soms                   | Hypotensie                                                                                        |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> | Vaak                   | Verhoogde ademsnelheid                                                                            |
|                                                                  | Soms                   | Ademhalingsdepressie,<br>Larynx-spasmen                                                           |
|                                                                  | Zelden                 | Luchtwegenobstructie*,<br>Apneu*                                                                  |

|                                                              |             |                                                                |
|--------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                          | Vaak        | Nausea, Braken                                                 |
|                                                              | Zelden      | Hypersalivatie*                                                |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                             | Niet bekend | Abnormale leverfunctietest*, Medicamenteuze leverziekte*, ** § |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                        | Vaak        | Erytheem, Morbilliforme huiduitslag                            |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>                         | Zelden      | Hemorragische cystitis*, ***, Cystitis*, ***                   |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> | Soms        | Pijn op injectieplaats, Huiduitslag op injectieplaats          |

† Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); frequentie 'niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

\* Frequentie van bijwerkingen geïdentificeerd tijdens postmarketinggebruik.

\*\* Langdurig gebruik ( $> 3$  dagen) of geneesmiddelenmisbruik

\*\*\* Langdurig gebruik (1 maand tot meerdere jaren), vooral in de setting van ketamine-misbruik.

§ Zie rubriek 4.4 voor meer details over medicamenteuze leverziekte.

**Cardiovasculaire aandoeningen:** Bij toediening van uitsluitend Ketalar zijn bloeddruk en hartritme frequent verhoogd. Toch werden reeds hypotensie en bradycardie vastgesteld. Aritmie kan eveneens optreden. In klinische studies varieerde de mediane maximale stijging van de bloeddruk tussen 20 en 25 % van de pre-anesthesiewaarden. Volgens de toestand van de patiënt kan deze verhoging van de bloeddruk als een gunstig effect, of bij anderen, als een ongewenste reactie beschouwd worden.

Deze parameters worden na de anesthesieperiode weer genormaliseerd tot de basiswaarden.

Toediening van diazepam vermindert de cardiovasculaire effecten.

**Psychische stoornissen:** Er kunnen zich uittredingsverschijnselen voordoen. De psychologische verschijnselen variëren in intensiteit van aangename of onaangename droomtoestanden, hallucinaties, nachtmerries tot delirium. In sommige gevallen gaan deze toestanden gepaard met verwarring, opwinding en irrationeel gedrag. Deze verschijnselen houden gewoonlijk niet langer dan enkele uren aan. Er werd geen enkel blijvend psychologisch effect vastgesteld ten gevolge van het gebruik van Ketalar. De incidentie van deze uittredingsverschijnselen is minder groot bij jongeren ( $< 15$  jaar) en bij bejaarden ( $> 65$  jaar), en is eveneens minder frequent bij intramusculaire toediening. Deze incidentie van uittredingsverschijnselen kan worden beperkt door het gebruik van lagere doses Ketalar in associatie met diazepam, toegediend langs intraveneuze weg, tijdens de inductie en het behoud van de anesthesie.

**Zenuwstelselaandoeningen:** Een verhoging van de intracraniale druk kan worden waargenomen.

#### Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de verwachte bijwerkingen bij de kinderen zijn dezelfde als bij volwassenen.

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)).

#### **4.9 Overdosering**

Ketalar heeft een brede veiligheidsmarge. Overdosering of een te hoge toedieningssnelheid kan het ontwaken echter vertragen of een, in het algemeen matige en voorbijgaande, ademhalingsdepressie veroorzaken. Ademhalingsstilstand en overlijden werd zelden bij overdosering met Ketalar gemeld.

#### Verloskunde

Zie rubriek 4.6.

#### Behandeling

Ademhalingsdepressie kan kunstmatige beademing vereisen. Toediening van analeptica moet niet worden toegepast.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anaesthetica, algemeen, ATC-code: N01AX03.

Ketamine (Ketalar) is een snelwerkend, niet-barbituraat anaestheticum, met als scheikundige naam 2-(0-chlorofenyl)-2-(methyলামino) cyclohexanon hydrochloride.

#### Werkingsmechanisme:

De werking van ketamine induceert een zogenaamd "dissociatieve" anesthesie. Deze toestand omvat een bewustzijnsverlies, catalepsie, amnesie, hypnose of sedatie en analgesie; de patiënt blijkt niet langer met zijn omgeving in contact te staan, maar slaapt niet, omwille van een verminderde activiteit ter hoogte van de neocortex en de subcorticale structuren (thalamus) en een verhoogde activiteit ter hoogte van het limbisch stelsel en het reticulum.

#### Farmacodynamische effecten:

Deze anesthesische toestand wordt gekenmerkt door:

- diepe en aanhoudende analgesie.
- het behoud van de farynx- en larynx-reflexen.
- het behoud of een discrete toename van de spiertonus.
- de gebruikelijke cardiovasculaire en respiratoire stimulatie.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid:

De duur van de anesthesie is afhankelijk van de dosis en de toedieningsweg.

Het ontwaken treedt vroeg op, maar er kan een zekere tijd vereist zijn voordat een volledig normaal gedrag wordt verkregen.

Dit gebeurt meestal geleidelijk en zonder agitatie.

De post-anesthetische analgesie houdt goed stand na het opnieuw tot bewustzijn komen; zij duurt nog ongeveer 40 minuten.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie:

Ketamine wordt snel geabsorbeerd na zijn parenterale toediening.

#### Distributie:

Ketamine passeert gemakkelijk de placenta en wordt snel verdeeld in weefsels die zeer goed van bloedvaten voorzien zijn (bijv. hart, longen en hersenen), daarna in de spieren en de perifere weefsels, en uiteindelijk in de vetten. De binding van ketamine aan de plasmaproteïnen is zwak, ongeveer 12%.

Bij de dosis van 2,5 mg/kg in intraveneuze bolus duurt de distributiefase van ketamine bij de mens ongeveer 45 minuten met een halfwaardetijd van 10 tot 15 minuten, wat correleert met de duur van het anesthesische effect (ongeveer 20 minuten). De anesthesische werking eindigt met de herverdeling in de perifere weefsels.

Vijf minuten na een intraveneuze bolusinjectie van een dosis van 2 mg/kg zijn de plasmapiekwaarden van ketamine ongeveer 1,8 tot 2,0 mcg/ml en ongeveer 1,7 tot 2,2 mcg/ml, 15 minuten na een intramusculaire injectie van een dosis van 6 mg/kg bij volwassenen en kinderen.

Bij kraamvrouwen die een intramusculaire dosis van 250 mg (ongeveer 4,2 mg/kg) kregen, was de placentaire overdrachtssnelheid van ketamine vanuit de moederarterie naar de navelstrengader 47% op het ogenblik van de bevalling (1,72 tegen 0,75 mcg/ml). De gemiddelde bevallingsduur voor deze kraamvrouwen was 12 minuten vanaf het ogenblik van de ketamine-injectie tot de vaginale bevalling van de pasgeborene.

#### Biotransformatie:

Ketamine wordt snel gemetaboliseerd tot meerdere metabolieten, die in het plasma, de urine en de gal worden uitgescheiden. Ketamine gaat eerst in de lever een N-demethylatie (door het cytochroom P450) ondergaan. Daarna gebeurt een hydroxylatie van de cyclohexanon met de vorming van in water oplosbare conjugata die in de urine zullen worden uitgescheiden. Het CYP3A4-enzyme is het voornaamste enzyme verantwoordelijk voor de N-demethylatie van ketamine naar norketamine in de levermicrosomen; de CYP2B6- en CYP2C9-enzymes dragen hiertoe in geringe mate bij. Er gebeurt dan een oxidatie die resulteert in de vorming van een cyclohexanonderivaat.

De twee belangrijkste metabolieten, die door het microsomiaal systeem in de lever worden gevormd, zijn metaboliet I (of norketamine), met een activiteit 5 tot 10 keer lager dan deze van ketamine, en metaboliet II (of dehydronorketamine).

De andere minder belangrijke metabolieten van onbepaalde chemische structuur doen zich in zeer minieme concentraties voor en hebben geen farmacologische werking.

#### Eliminatie:

De eliminatie van het product gebeurt voornamelijk langs de urinewegen, in de vorm van metabolieten. Na 5 dagen vindt men ongeveer 90 % van de gemarkeerde ketamine terug in de urine. De langste eliminatiehalfwaardetijden werden met de metaboliet I (ongeveer 4 uur) en met metaboliet II (ongeveer 7 uur) opgemerkt.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit gepubliceerde onderzoeken bij dieren (inclusief primaten) in doses die resulteren in lichte tot matige anesthesie is gebleken dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van maximale hersenontwikkeling of synaptogenese resulteert in celverlies in de ontwikkelende hersenen en kan geassocieerd worden met langdurige cognitieve gebreken. De klinische relevantie van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzethoniumchloride – Water voor injecteerbare bereidingen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Daar **Ketalar en barbituraten** chemisch incompatibel zijn ten gevolge van de vorming van neerslag, **mogen ze niet met dezelfde spuit worden toegediend.**

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking van 1 injectieflacon met 10 ml oplossing voor injectie.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Unidosisverpakking: Na opening: Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt tenzij de methode van openen het risico van microbiologische contaminatie uitsluit. Vernietig al het ongebruikt product na toediening van de gepaste dosis.

Wanneer de oplossing en de verpakking het toelaat, moeten voor parenterale weg bestemde geneesmiddelen voor toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Ketalar mag niet worden gebruikt als in de oplossing deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing niet helder is.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE005293

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 maart 1971

Datum van laatste hernieuwing: 19/01/2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

10/2023

Datum van goedkeuring: 11/2023

23J12