

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**<sup>N</sup>CHLORHYDRATE DE KÉTAMINE INJECTION USP**  
**(chlorhydrate de kétamine)**  
**10 mg/mL**  
**50 mg/mL**

**<sup>N</sup>CHLORHYDRATE DE KÉTAMINE INJECTION SDZ**  
**10 mg/mL kétamine (sous forme de chlorhydrate de kétamine)**  
**50 mg/mL (sous forme de chlorhydrate de kétamine)**  
**Norme du fabricant**

**Anesthésique général parentéral**

Sandoz Canada Inc.  
145, rue Jules-Léger  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 7K8

Date de révision : 5 mai 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 183296

## **<sup>N</sup>Chlorhydrate de kétamine injection USP**

Chlorhydrate de kétamine

10 mg/mL

50 mg/mL

## **<sup>N</sup>Chlorhydrate de kétamine injection SDZ**

10 mg/mL kétamine (sous forme de chlorhydrate de kétamine)

50 mg/mL (sous forme de chlorhydrate de kétamine)

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Anesthésique général parentéral

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le chlorhydrate de kétamine est un anesthésique général non barbiturique à action rapide. Il produit un état anesthésique caractérisé par une profonde analgésie, des réflexes pharyngés et laryngés normaux et une tonicité normale ou légèrement accentuée des muscles squelettiques. Il provoque une légère stimulation cardiaque et parfois une dépression respiratoire.

L'état anesthésique produit par le chlorhydrate de kétamine a été nommé « anesthésie dissociative », car le produit semble interrompre sélectivement les mécanismes associatifs du cerveau avant de produire un blocage somesthésique sensoriel. Le chlorhydrate de kétamine diminue l'activité du système thalamonéocortical et augmente l'activité sur les voies et les centres cérébraux plus primitifs (système d'activation réticulaire et système limbique).

Suivant l'administration des doses recommandées de chlorhydrate de kétamine, la pression sanguine et la fréquence du pouls sont habituellement augmentées modérément et temporairement. Dans 12.283 interventions, l'augmentation de la médiane systolique était de 24 % et l'augmentation de la médiane diastolique était de 22 %.

La respiration n'est habituellement pas affectée. Une stimulation moyenne peut se produire occasionnellement. Cependant, une dépression respiratoire transitoire (vitesse et volume courant) peut se produire et est généralement associée à une administration intraveineuse rapide (moins de 60 secondes). Les pressions des gaz du sang ( $PO_2$  et  $PCO_2$ ) sont relativement peu affectées.

La perméabilité des voies aériennes libres sont maintenues partiellement en vertu des réflexes pharyngés et laryngés non altérés.

La kétamine subit une N-déméthylation et une hydroxylation du noyau cyclohexanone, avec la formation de conjugués hydrosolubles qui sont excrétés dans l'urine. Une oxydation ultérieure donne lieu à la formation d'un dérivé du cyclohexanone. Il a été établi que le métabolite N-déméthylé non conjugué possédait une activité inférieure au sixième de celle de la kétamine,

tandis que l'activité du déméthyl-cyclohexanone non conjugué est inférieure au dixième de celle de la kétamine.

Des études portant sur des patients humains ont montré que la récupération moyenne de la dose est de 91 % dans l'urine et de 3 % dans les selles. Les concentrations plasmatiques les plus élevées étaient en moyenne de 0,75 mcg/mL et les niveaux de FSC d'environ 0,2 mcg/mL, 1 heure après la prise de la dose.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

1. **Comme agent anesthésique unique** pour les épreuves diagnostiques et les interventions chirurgicales recommandées. Bien qu'ils conviennent mieux aux opérations de courte durée, Chlorhydrate de kétamine injection USP et Chlorhydrate de kétamine injection SDZ peuvent être utilisés, avec des doses additionnelles, pour des interventions de longue durée.

**NOTE :** Un myorelaxant devrait être utilisé lorsque le relâchement des muscles squelettiques est souhaité. Au cours d'interventions chirurgicales impliquant une douleur des voies viscérales, Chlorhydrate de kétamine injection USP et Chlorhydrate de kétamine injection SDZ devraient être administrés avec un agent qui allège les douleurs viscérales.

2. **Pour l'induction de l'anesthésie** avant l'administration d'autres agents anesthésiques généraux.
3. **Pour renforcer l'action d'agents plus faibles**, tels que le protoxyde d'azote.

Les champs spécifiques d'application ou types d'interventions incluent :

1. Les interventions pour le diagnostic des maladies neurologiques telles que les pneumo-encéphalogrammes, ventriculogrammes, myélogrammes et les ponctions lombaires.
2. Les démarches diagnostiques et interventions chirurgicales de l'œil, de l'oreille, du nez et de la bouche. Les mouvements de l'œil peuvent persister durant une intervention chirurgicale ophtalmique. Avant que Chlorhydrate de kétamine injection USP et que Chlorhydrate de kétamine injection SDZ puissent être recommandés pour une chirurgie intra-oculaire, plus de données sont requises.
3. Les démarches diagnostiques et interventions chirurgicales du pharynx, du larynx et de l'arbre bronchique.

**NOTE :** Des relaxants musculaires appropriés doivent être utilisés pour de telles interventions (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS).

4. La sigmoïdoscopie et la chirurgie mineure de l'anus et du rectum ainsi que la circoncision.
5. Les techniques extrapéritonéales utilisées en gynécologie telles que la dilatation et le curetage. Plus de données sont requises avant que l'usage de Chlorhydrate de kétamine

injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ ne soient recommandé lors d'un accouchement naturel ou d'une césarienne (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

6. Les interventions orthopédiques telles que les réductions orthopédiques, les manipulations, le brochage du fémur, les amputations et les biopsies.
7. Les extractions dentaires.
8. Les diverses interventions de chirurgie générale telles que le débridement d'une plaie, les pansements douloureux et la greffe cutanée chez les patients brûlés.
9. L'anesthésie chez les patients à risque faible pour qui une réduction des fonctions vitales exclut l'utilisation d'autres anesthésiques généraux.
10. Dans les interventions où la voie d'administration intramusculaire est préférée.

## CONTRE-INDICATIONS

Le médicament est contre-indiqué chez les gens qui ont des antécédents d'accidents cérébrovasculaires.

Il est contre-indiqué chez ceux pour qui une élévation significative de la pression sanguine présenterait un danger sérieux, par exemple, chez les patients ayant une hypertension importante.

Il est contre-indiqué chez les personnes ayant une décompensation cardiaque grave.

Il est contre-indiqué dans les chirurgies du pharynx, du larynx et de l'arbre bronchique, sauf si on a recours à des relaxants musculaires appropriés.

Il est contre-indiqué chez ceux qui ont montré une hypersensibilité au produit.

## MISES EN GARDE

1. Le chlorhydrate de kétamine doit être utilisé **par ou sous la direction d'un médecin expérimenté dans l'administration d'anesthésiques généraux** et dans le maintien des voies aériennes et le contrôle de la respiration.
2. La fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance constante lors d'une intervention chez les patients présentant de l'hypertension ou une décompensation cardiaque.
3. Les barbituriques et le chlorhydrate de kétamine sont chimiquement incompatibles, car ils forment un précipité. Ils **ne devraient pas** être injectés à partir de la même seringue.

4. L'effet dépresseur des barbituriques et narcotiques sur le SNC peut prolonger le temps de réveil lorsque ces produits sont administrés simultanément avec le chlorhydrate de kétamine.
5. Des états confusionnels postopératoires peuvent survenir pendant la période de réveil (voir l'article 6 sous PRÉCAUTIONS).
6. Un surdosage ou l'administration trop rapide de chlorhydrate de kétamine peut entraîner une dépression respiratoire. Dans cette éventualité, il faut recourir à une ventilation assistée. Un support mécanique pour la respiration est préféré à l'administration d'analeptiques.
7. Une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien a été signalée à la suite de l'administration de chlorhydrate de kétamine. Des précautions spéciales devraient être prises lorsque le chlorhydrate de kétamine est utilisé dans les cas présentant une pression intracrânienne élevée préexistante, ainsi que dans les cas avec une pression intracrânienne normale, pour lesquels le médecin est d'avis qu'un accroissement de cette pression pourrait entraîner des risques particuliers. Utiliser avec une extrême précaution chez les patients ayant une pression céphalo-rachidienne préanesthésique élevée.
8. Bien que des études animales de tératogénicité, de fertilité et de reproduction indiquent l'innocuité du chlorhydrate de kétamine chez l'animal, son innocuité chez les femmes enceintes n'a pas été établie (voir PRÉCAUTIONS).
9. La sécurité de l'administration du chlorhydrate de kétamine par voie épidurale n'a pas été établie. Cette voie d'administration n'est donc pas recommandée. À la suite de l'administration de kétamine par voie épidurale chez l'humain, un cas de paraplégie avec déficit sensoriel et un recouvrement partiel a été signalé. Des études menées sur la neurotoxicité de la kétamine au niveau de la moelle osseuse se sont révélées non concluantes. Des études plus approfondies de la neurotoxicité et des effets cliniques de la kétamine au niveau de la moelle osseuse s'avèrent essentielles avant que l'utilisation du chlorhydrate de kétamine par voie épidurale ne soit recommandée.
10. Le chlorhydrate de kétamine devrait seulement être utilisé après une considération approfondie des bénéfices par rapport aux risques.

## **PRÉCAUTIONS**

1. Les réflexes pharyngés et laryngés étant habituellement actifs, la kétamine ne devrait pas être utilisée seule lors des interventions chirurgicales ou des procédures diagnostiques sur le pharynx, le larynx ou l'arbre bronchique. On devrait éviter autant que possible de stimuler le pharynx mécaniquement si la kétamine est utilisée seule. Le recours aux relaxants musculaires et une surveillance adéquate de la respiration peuvent être nécessaires dans ces deux cas.

2. On devrait agir avec prudence avec les patients présentant une infection des voies respiratoires supérieures, en raison du danger d'une augmentation sérieuse de troubles respiratoires comme le laryngospasme, dans ces cas-ci.
3. L'équipement de réanimation doit être disponible et prêt pour l'usage.
4. La dose intraveineuse initiale devrait être administrée sur une période de 60 secondes. Une administration plus rapide pourrait entraîner une dépression respiratoire et accentuer l'élévation de la tension artérielle.
5. Lors des interventions chirurgicales impliquant les voies de la douleur viscérale, le chlorhydrate de kétamine devrait être administré avec un agent qui atténue la douleur viscérale.
6. Au cours du réveil suivant l'anesthésie, le patient peut traverser une phase de réactions d'émergence caractérisée par des rêves marquants, des états oniriques, de la confusion (accompagnée ou non d'activité psychomotrice), de l'excitation, du délire, des comportements irrationnels et parfois d'hallucinations. Dans quelques cas, ces phases étaient accompagnées par de la confusion, de l'excitation et un comportement irrationnel; elles étaient rapportées par certains patients comme étant une expérience déplaisante. La durée n'est ordinairement pas plus que quelques heures. Dans quelques cas, par contre, des récurrences ont duré jusqu'à 24 heures après l'opération. Il n'y a pas d'effet psychologique résiduel connu résultant de l'utilisation de la kétamine.

Dans 12.283 interventions, l'émergence de réactions postanesthésiques était divisée selon les paramètres et l'incidence des réactions suivantes :

Réaction	Nombre	%	% dans le groupe de 15 à 35 ans
Rêves agréables ou non précisés	679	5,44	9,6
Rêves désagréables	199	1,62	3,1
Hallucinations	152	1,23	1,6
Confusion accompagnée ou non d'expression verbale	327	2,66	4,7
Excitation ou comportement irrationnel	111	0,89	1,8
Anomalies psychiques	62	0,51	0,8
<b>Fréquence globale<sup>†</sup></b>		<b>11,0</b>	<b>19,4</b>

<sup>†</sup>Certaines interventions ont de multiples réactions d'émergence, de sorte que la fréquence globale est moindre que la somme des réactions.

Le tableau indique que les réactions d'émergence sont plus fréquentes dans le groupe d'âge de 15 à 35 ans.

Les réactions mentionnées dans le tableau ci-dessus se sont produites, dans la majorité des cas, lorsque les patients n'avaient pas reçu une prémédication avec du dropéridol ou du diazépam (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'incidence de ces phénomènes d'émergence est moindre chez les jeunes patients (15 ans et moins) et les personnes âgées (65 ans et plus). De plus, ils sont moins fréquents lorsque le médicament est donné par voie intramusculaire, et l'incidence est réduite lorsqu'on gagne de l'expérience avec l'utilisation du médicament.

L'incidence de manifestations psychologiques durant une émergence, particulièrement lors d'observations oniriques et de délire d'émergence, peut être réduite en utilisant des doses recommandées plus faibles de kétamine conjointement avec du diazépam intraveineux durant l'induction et le maintien de l'anesthésie.

On peut diminuer la fréquence des réactions d'émergence en évitant de soumettre le patient à une stimulation verbale, tactile ou visuelle durant la période de réveil. Ces mêmes recommandations devraient être observées jusqu'à ce que le patient soit totalement conscient et puisse être reconduit à sa chambre. Ces précautions n'empêchent pas la surveillance des signes vitaux.

Le recours à des doses hypnotiques de thiobarbituriques à très courte durée d'action (50 à 100 mg IV) peut être utilisé afin de mettre fin à des réactions sévères d'émergence. Du diazépam, 5 mg par voie IV, a également été utilisé pour mettre fin à des réactions d'émergence.

Le suivi à long terme de 221 patients (140 avec le chlorhydrate de kétamine, 81 avec d'autres agents anesthésiques) n'a révélé aucun effet psychologique résiduel.

7. Les paupières peuvent demeurer rétractées au cours de l'anesthésie. Elles se ferment durant la période de réveil. Une stimulation prématurée au cours de la période de réveil, en présence de nystagmus et de dipopie, peut précipiter des soulèvements d'estomac, des nausées ou des vomissements.
8. Des mouvements involontaires des extrémités peuvent se produire au cours d'une anesthésie. Ces mouvements ne présagent pas le réveil et ne nécessitent pas le recours à des doses supplémentaires de l'anesthésique.
9. Lorsque la kétamine est utilisée en consultation externe, le congé du patient ne devrait pas être donné jusqu'à son réveil complet de l'anesthésie et le patient devrait, par la suite, être accompagné par un adulte responsable.
10. On a signalé des cas d'usages illicites de la kétamine; la dépendance et la tolérance à la kétamine pourraient aussi se développer (Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Abus de

médicaments et pharmacodépendance). La kétamine devrait être prescrite et administrée avec précaution.

11. De l'irritation sévère et l'inflammation des voies urinaires et des symptômes de la vessie, incluant la cystite ont été signalés chez des personnes ayant des antécédents d'utilisation chronique ou d'abus de la kétamine. Des cas de dommage et/ou de la destruction des voies urinaires ont également été signalés. La prudence est recommandée lorsque le chlorhydrate de kétamine est prescrit pour une utilisation à long terme.
12. Les études animales montrent que la kétamine est associée à une perte neuronale importante dans le cerveau en développement. En raison de l'absence d'informations sur la sécurité pédiatrique, les risques de la kétamine dans cette population doivent être examinés avec soin par rapport à ses avantages potentiels.

### **Grossesse**

L'innocuité chez les femmes enceintes n'ayant pas été établie, son utilisation n'est pas recommandée chez ces dernières (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

### **Interactions médicamenteuses**

Un temps de réveil prolongé peut se produire si des barbituriques et/ou des narcotiques sont utilisés en concomitance avec de la kétamine.

La kétamine est cliniquement compatible avec les agents anesthésiques généraux et locaux utilisés couramment, lorsqu'un échange respiratoire adéquat est maintenu.

À utiliser avec précaution dans le cas d'un patient atteint d'alcoolisme chronique et d'intoxication aiguë à l'alcool.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Un des effets physiologiques le plus caractéristique du chlorhydrate de kétamine est l'augmentation temporaire du pouls et de la pression sanguine. La pression sanguine s'élève peu de temps après l'injection et atteint un maximum en l'espace de quelques minutes, puis retourne habituellement aux valeurs pré-anesthésiques à l'intérieur de 15 minutes après l'injection. Les pressions maximales systoliques et diastoliques augmentent en moyenne de 20 à 25 % par rapport aux valeurs mesurées avant l'anesthésie. Selon l'état du patient, cet accroissement peut être considéré comme un effet favorable ou une réaction indésirable. Dans le cas d'une élévation de la pression sanguine qui serait jugée défavorable pour le patient, il faudrait soigneusement déterminer le ratio risque-bénéfice (voir CONTRE-INDICATIONS). Le maintien ou l'augmentation modérée de la pression sanguine peut être bénéfique chez certains patients, tels que ceux en état de choc ou ceux chez qui une réduction de la pression sanguine est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE).

De l'hypotension, des arythmies et de la bradycardie ont occasionnellement été observées.

Bien que la respiration soit fréquemment stimulée, une dépression sévère de la respiration ou une apnée peut survenir à la suite d'une administration intraveineuse rapide de doses élevées de kétamine. Une dépression respiratoire, légère ou modérée et transitoire, est survenue chez un faible pourcentage de patients ayant reçu des doses normales. Pour la majorité de ces patients, ce n'est pas un problème sérieux. Un laryngospasme et d'autres formes d'obstruction des voies respiratoires ont été observées au cours d'anesthésie avec du chlorhydrate de kétamine.

Une salivation accrue peut se produire, à moins qu'un antisialagogue ne soit utilisé.

Chez certains patients, un accroissement du tonus musculaire squelettique peut se manifester par des mouvements toniques et cloniques ressemblant parfois à des crises convulsives. Ces mouvements ne présagent pas le réveil et ne sont pas une indication à un recours à des doses supplémentaires de l'anesthésique.

Des enregistrements d'ÉEG ont été réalisés chez 14 patients ayant reçu du chlorhydrate de kétamine. Bien qu'un des patients ait présenté une légère contraction des bras et des jambes, aucun changement rencontré à l'ÉEG n'était suggestif de réactions de crise. Des crises épileptiformes ont été observées chez quelques patients suivant l'administration du chlorhydrate de kétamine injection. Cependant, le chlorhydrate de kétamine a été utilisé avec succès chez des patients connus pour souffrir d'épilepsie.

Une vision brouillée, le nystagmus et la diplopie ne sont pas des événements rares durant la période de réveil.

L'anorexie, les nausées ou les vomissements sont minimes, ce qui permet à la grande majorité des patients de prendre des liquides par la bouche peu de temps après avoir repris conscience.

À l'exception de rapports occasionnels d'une douleur locale et d'exanthème au site d'injection, le chlorhydrate de kétamine est bien toléré par le patient lorsqu'il est administré soit par voie intraveineuse, soit par voie intramusculaire. De l'érythème transitoire, des éruptions morbilliformes et de l'anaphylaxie ont été rapportés.

Le chlorhydrate de kétamine augmente légèrement et temporairement la pression intraoculaire. Cependant, il a déjà été utilisé chez des patients souffrant de glaucome sans causer de détérioration dans leur condition.

De l'irritation sévère et l'inflammation des voies urinaires et des symptômes de la vessie, incluant la cystite ont été signalés chez des personnes ayant des antécédents d'utilisation chronique ou d'abus de la kétamine. Des cas de dommage et/ou de la destruction des voies urinaires ont également été signalés dans cette population.

### **Abus de médicaments et dépendance**

On a signalé des cas d'usage abusif de la kétamine. Les rapports indiquent que la kétamine entraînerait divers symptômes dont les suivants (liste non exhaustive) : flashbacks, hallucinations, dysphorie, anxiété, insomnie ou, désorientation. Les sujets ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de pharmacodépendance peuvent développer une dépendance et une

tolérance à la kétamine. Un syndrome de sevrage avec psychose a été rapporté suite à la discontinuation de kétamine utilisée à long-terme.

## **SURDOSAGE**

Une dose excessive de chlorhydrate de kétamine ou un débit d'administration trop rapide peut provoquer une dépression respiratoire. Dans ce cas, une ventilation de support devrait être utilisée. L'utilisation d'un support mécanique respiratoire permettant de maintenir une saturation sanguine en oxygène convenable et d'éliminer le gaz carbonique est préférable à l'administration d'analeptiques.

La kétamine possède une grande marge de sécurité. Dans plusieurs cas, l'administration involontaire de doses excessives de chlorhydrate de kétamine (jusqu'à 10 fois la dose habituelle requise) a été suivie d'une récupération prolongée mais complète.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Le chlorhydrate de kétamine est un agent cataleptique, analgésique et anesthésique, exempt de propriétés sédatives ou hypnotiques, ce qui le différencie des barbituriques d'usage courant. La profondeur de l'analgésie et de l'anesthésie produites par le chlorhydrate de kétamine varie selon l'espèce animale. Elle est plus marquée chez les singes, les chats, les rats et les souris que chez les pigeons, les cochons d'inde, les chiens et les lapins.

**Métabolisme :** le chlorhydrate de kétamine administré par voie parentérale est rapidement absorbé par l'organisme. Des expériences sur les animaux ont révélé que le chlorhydrate de kétamine diffusait rapidement dans les tissus de l'organisme avec des concentrations relativement élevées dans les tissus adipeux, le foie, les poumons et le cerveau; des concentrations plus faibles ont été trouvées dans le cœur, les muscles striés et le plasma. Le passage transplacentaire du médicament a été mis en évidence chez des chiennes et des guenons gravides. Aucun degré notable de liaison au sérum albumine n'a été observé avec le chlorhydrate de kétamine.

Le bilan des apports et des pertes étudié chez les rats, les chiens et les singes, a permis de constater que 85 à 95 % de la dose administrée se retrouvait dans les urines, principalement sous forme de produits de dégradation. De petites quantités du médicament étaient aussi excrétées dans la bile et les fèces. Selon les études du bilan chez des êtres humains à l'aide du chlorhydrate de kétamine tritiée (1 mg/lb par voie intraveineuse), 91 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine et 3 % dans les fèces. Les pics plasmatiques atteignent en moyenne 0,75 mcg/mL et les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien étaient environ 0,2 mcg/mL une heure après l'administration de la dose.

Le chlorhydrate de kétamine subit une N-déméthylation et une hydroxylation du noyau cyclohexanone, avec la formation de conjugués hydrosolubles qui sont excrétés dans l'urine. Une oxydation ultérieure donne lieu à la formation d'un dérivé du cyclohexanone. Il a été établi que le métabolite N-déméthylé non conjugué possédait une activité inférieure au sixième de celle du chlorhydrate de kétamine, tandis que l'activité du déméthyl-cyclohexanone non conjugué est inférieure au dixième de celle de la kétamine. L'administration répétée du chlorhydrate de kétamine à des animaux n'a provoqué aucune augmentation décelable de l'activité enzymatique des microsomes.

Chez les êtres humains, des doses de 0,5 à 2,0 mg/kg de chlorhydrate de kétamine provoquent, de façon constante, de nettes modifications de l'EEG. Les effets les plus typiques du chlorhydrate de kétamine sont l'abolition des ondes alpha et l'induction d'activité thêta.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Chez les souris, la DL<sub>50</sub> par voie intrapéritonéale est de 275 mg/kg chez les nouveau-nés, de 209 mg/kg chez les petits avant le sevrage et de 224 mg/kg chez les adultes. Chez les rats, la DL<sub>50</sub> par voie intraveineuse est de 146 mg/kg chez les nouveau-nés, de 170 mg/kg chez les rats avant le sevrage et de 224 mg/kg chez les adultes.

### **Irritation locale**

Il n'y a eu aucun signe d'atteinte locale liée au médicament après l'administration intraveineuse ou intra-artérielle de chlorhydrate de kétamine à des rats ou à des chiens.

### **Toxicité chronique**

Les rats ayant reçu des injections intraveineuses de 2,5 à 10 mg/kg de chlorhydrate de kétamine par jour pendant six semaines n'ont montré qu'une légère diminution de leur consommation journalière de nourriture et qu'une perte de poids modérée, cette dernière étant en fonction de la dose pour les mâles, mais non pour les femelles. Les examens périodiques de laboratoire et des études finales d'autopsie n'ont fait ressortir aucun effet toxique imputable au médicament. Chez les chiens ayant reçu, tous les jours pendant six semaines, des injections intramusculaires de chlorhydrate de kétamine à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg, les chercheurs ont supposé que la perte de poids était due à la diminution générale de l'activité physique causée par le médicament. Il n'y a pas eu d'altérations hématologiques ou hématopoïétiques constantes. On a constaté des augmentations des taux sériques de cholestérol, d'urée, de phosphatases alcalines et de transaminases, ces augmentations étant plus marquées chez les animaux ayant reçu le médicament aux plus fortes doses. Ces valeurs sont revenues à la normale après la fin de la période d'administration. Les modifications de ces valeurs peuvent être liées à l'anorexie temporaire et à la perte de poids. Les modifications histologiques n'étaient pas significatives. Chez des singes anesthésiés pendant une période de 3 à 6 heures, deux fois par semaine pendant quatre à six semaines, il y a eu des légères augmentations de la vitesse de sédimentation globulaire ainsi que des variations dans le nombre total de leucocytes et de neutrophiles.

### **Études de reproduction**

Il n'y a pas eu d'effets défavorables apparents chez la mère ou chez les petits, dans trois groupes de chiennes gravides ayant reçu 25 mg/kg de chlorhydrate de kétamine par voie intramusculaire, deux fois par semaine pendant trois semaines, au cours du premier, du deuxième et du troisième trimestre de la gestation.

Chez des rats ayant reçu des doses de 10 à 20 mg/kg de chlorhydrate de kétamine, par voie intraveineuse ou intramusculaire, pendant la période précédant l'accouplement, la période d'organogenèse et la période périnatale, les capacités de reproduction et l'état de la portée n'ont pas différées significativement de ceux des témoins auxquels on avait injecté une solution physiologique saline.

Après l'administration intramusculaire de 20 mg/kg de chlorhydrate de kétamine à des lapines fécondées par insémination artificielle, il n'y a pas eu d'effets médicamenteux défavorables sur les portées pendant la période d'organogenèse.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Préparations préopératoires**

1. Chlorhydrate de kétamine injection USP et Chlorhydrate de kétamine injection SDZ ont été utilisés de façon sécuritaire comme agent unique alors que l'estomac n'était pas vide. Par contre, comme il n'est pas toujours possible de prévoir s'il est nécessaire de recourir à des anesthésiques d'appoint ou à des relaxants musculaires, il est préférable de ne rien donner par la bouche au moins six heures avant une chirurgie électorale. L'utilisation de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ chez les patients dont l'estomac n'est pas vide est recommandée lorsque le médecin juge que ce type d'anesthésie comporte plus d'avantages que de risques possibles.
2. De l'atropine, de la scopolamine ou d'autres agents qui réduisent les sécrétions devraient être administrés à un intervalle approprié avant l'induction.
3. Certains médicaments comme le dropéridol ou le diazépam intramusculaire ont été administrés dans le but de réduire les réactions d'urgence : les données à ce sujet sont encore insuffisantes. L'incidence de réactions d'urgence décroît à mesure qu'on se familiarise avec l'utilisation du produit.

### **Posologie**

La réponse individuelle à Chlorhydrate de kétamine injection USP et à Chlorhydrate de kétamine injection SDZ, comme pour tout autre agent anesthésique général, varie selon la dose, la voie d'administration et l'âge du patient, de sorte qu'il est difficile d'établir une posologie absolue fixe. La dose devrait être adaptée aux besoins du patient.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments à administration parentérale, les préparations pour injection IV devraient, avant d'être administrées, faire l'objet d'une inspection visuelle, afin de détecter la présence de particules, un changement de coloration, un précipité ou une fuite, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser les solutions troubles, présentant

des particules, un précipité, une décoloration ou une fuite. Jeter toute portion inutilisée. Ne pas utiliser s'il y a un précipité.

### **Début et durée d'action**

En raison d'une induction rapide suivant l'injection intraveineuse initiale, le patient devrait être dans une position soutenue durant l'administration.

Le début d'action de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ est rapide. Une dose intraveineuse de 1 mg/lb (2 mg/kg) de poids corporel produit généralement une anesthésie chirurgicale à l'intérieur de 30 secondes suivant l'injection avec l'effet anesthésique qui persiste pour cinq à dix minutes. Si un effet prolongé est désiré, on peut administrer des doses additionnelles par voie intraveineuse ou intramusculaire pour maintenir l'anesthésie, sans risque de produire des effets cumulatifs marqués.

Par expérience principalement chez les enfants, des doses intramusculaires de l'ordre de 4 à 6 mg/lb (9 à 13 mg/kg), produisent généralement une anesthésie chirurgicale à l'intérieur de trois à quatre minutes suivant l'injection avec l'effet anesthésique qui persiste pendant 12 à 25 minutes.

### **Utilisation de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ comme seul agent anesthésique**

#### **Induction**

**Voie intraveineuse :** La dose initiale de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ administrée par voie intraveineuse peut varier de 0,5 à 2 mg/lb (1 à 4,5 mg/kg). La dose moyenne nécessaire pour produire un effet anesthésique chirurgical de cinq à dix minutes a été de 1 mg/lb (2 mg/kg).

**Vitesse d'administration :** Il est recommandé d'administrer le Chlorhydrate de kétamine injection USP et le Chlorhydrate de kétamine injection SDZ lentement (pendant une période de 60 secondes). Une injection plus rapide pourrait provoquer une dépression respiratoire et accentuer l'élévation de la tension artérielle.

**Voie intramusculaire :** La dose initiale de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ administrée par voie intramusculaire peut varier de 3 à 6 mg/lb (6,5 à 13 mg/kg). Une dose de 5 mg/lb (10 mg/kg) produit habituellement une anesthésie chirurgicale de 12 à 25 minutes.

#### **Maintien de l'anesthésie**

Des doses additionnelles correspondant à la moitié jusqu'à la totalité d'une dose d'induction, par voie intraveineuse ou intramusculaire, peuvent être répétées au besoin pour maintenir l'anesthésie. La présence de nystagmus, de mouvements et d'expression verbale en réponse à une stimulation peut indiquer un allègement de l'anesthésie.

### **Utilisation de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ avant l'administration d'autres agents anesthésiques généraux**

Chlorhydrate de kétamine injection USP et Chlorhydrate de kétamine injection SDZ sont cliniquement compatibles avec les anesthésiques généraux et locaux couramment employés lorsqu'un échange respiratoire est maintenu adéquatement. Lorsque le Chlorhydrate de kétamine injection USP et le Chlorhydrate de kétamine injection SDZ sont utilisés comme agent d'induction avant l'administration d'autres agents anesthésiques généraux :

1. La dose totale d'induction de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ doit être administrée par voie IV pendant une période de 60 secondes.
2. À la fin de la dose d'induction de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ, l'anesthésiste devrait commencer immédiatement la procédure d'anesthésie générale choisie. Lorsque l'établissement de l'anesthésie chirurgicale est assez lent, comme dans le cas d'un anesthésique gazeux comme le méthoxyflurane, il peut être nécessaire d'administrer une seconde dose de Chlorhydrate de kétamine injection USP et de Chlorhydrate de kétamine injection SDZ (la moitié de la dose d'induction initiale), 5 à 8 minutes après la dose d'induction initiale. Sinon, l'anesthésie peut devenir moins profonde et le patient pourrait entrer dans une phase d'agitation associée à de l'expression verbale et à des mouvements volontaires.

### **Réveil**

Après l'opération, le patient devrait être gardé en observation mais ne devrait pas être dérangé. Ceci n'empêche pas la surveillance des signes vitaux.

### **Informations pour les patients**

Lorsque c'est approprié, surtout dans les cas où le retour du patient à domicile est possible plus tôt, la durée d'action de la kétamine et des autres médicaments utilisés durant l'anesthésie devrait être considérée. Les patients devraient être avertis que la conduite d'une automobile, l'opération de machinerie dangereuse ou l'engagement dans des activités dangereuses ne devrait pas être entrepris pendant une période de 24 heures ou plus (selon la posologie de kétamine et en considérant les autres médicaments employés) après l'anesthésie.

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

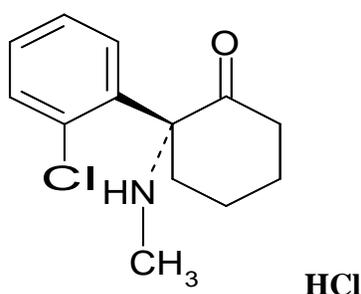
Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

<b>Nom propre :</b>	Chlorhydrate de kétamine
<b>Nom chimique :</b>	(1) Chlorhydrate de 2-(2-Chlorophényle)-2-(méthylamino)-cyclohexanone (2) Chlorhydrate de (±)-2-( <i>o</i> -Chlorophényle)-2-(méthylamino)cyclohexanone
<b>Formule moléculaire :</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClN OXHCl

### Structure chimique :



<b>Poids moléculaire :</b>	274,2
<b>Description :</b>	Poudre cristalline blanche, ayant une légère odeur caractéristique. Très soluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique 0,1N et le méthanol. Soluble dans l'éthanol. Peu soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'éther.
<b>Point de fusion :</b>	259 °C
<b>pH:</b>	Entre 3,5 et 4,1 dans une solution (1 dans 10)
<b>pKa:</b>	7,4 base

## COMPOSITION

**Chlorhydrate de kétamine injection USP, 10 mg/mL, fiole multidose de 2 mL (traitement d'entretien) et fiole multidose de 20 mL :** Chaque mL contient : kétamine (sous forme de chlorhydrate) 10 mg, chlorure de benzéthonium 0,01% comme agent de conservation, chlorure de sodium 6,4 mg, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH et eau pour injection.

**Chlorhydrate de kétamine injection USP, 50 mg/mL, fiole multidose de 2 mL (traitement d'entretien) et fiole multidose de 10 mL :** Chaque mL contient : kétamine (sous forme de chlorhydrate) 50 mg, chlorure de benzéthonium 0,01% comme agent de conservation, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH et eau pour injection.

**Chlorhydrate de kétamine injection SDZ**, 10 mg/mL, fiole multidose de 20 mL.  
Chaque mL contient : kétamine (sous forme de chlorhydrate) 10 mg, chlorure de benzéthonium 0,01% comme agent de conservation, chlorure de sodium 6,6 mg et eau pour injection.

**Chlorhydrate de kétamine injection SDZ**, 50 mg/mL, fiole multidose de 10 mL.  
Chaque mL contient : kétamine (sous forme de chlorhydrate) 50 mg, chlorure de benzéthonium 0,01% comme agent de conservation et eau pour injection.

**Chlorhydrate de kétamine injection SDZ**, 50 mg/mL, ampoules de 2 mL (traitement d'entretien) et de 10 mL.  
Chaque mL contient : kétamine (sous forme de chlorhydrate) 50 mg et eau pour injection.

## **STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE**

### **Fioles:**

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière et de la chaleur. Jeter 28 jours après la première utilisation.

### **Ampoules:**

**Conserver entre 15 et 30 °C. Jeter toute portion inutilisée.**

## **PRÉSENTATIONS DES FORMES POSOLOGIQUES**

**Chlorhydrate de kétamine injection USP** 10 mg/mL est disponible en fioles multidose de 2 mL (traitement d'entretien), boîtes de 10 et en fioles multidose de 20 mL, boîtes de 1.

**Chlorhydrate de kétamine injection USP** 50 mg/mL est disponible en fioles multidose de 2 mL (traitement d'entretien), boîtes de 10 et en fioles multidose de 10 mL, boîtes de 1.

**Chlorhydrate de kétamine injection SDZ**, 10 mg/mL, fiole multidose de 20 mL.  
Disponible en fioles multidoses de 20 mL, boîtes de 1.

**Chlorhydrate de kétamine injection SDZ**, 50 mg/mL, fiole multidose de 10 mL.  
Disponible en fioles multidose de 10 mL, boîtes de 1.

**Chlorhydrate de kétamine injection SDZ**, 50 mg/mL, ampoules de 2 mL (traitement d'entretien) et de 10 mL.  
Disponible en ampoules de 2 mL (traitement d'entretien), boîtes de 10 et en ampoules de 10 mL, boîtes de 1.

**Bouchons sans latex** – Les bouchons ne contiennent aucun caoutchouc naturel sec.

## RÉFÉRENCES

1. Clements JA, Nimmo WS, and Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982; 71:539-541.
2. Dich Nielsen J, and Holasek J. Ketamine as induction agent for caesarean section. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:139-142.
3. Hurt PH, and Ritchie EC. A case of ketamine dependence. *Am J Psychiatry* 1994; 151(5):779.
4. Reisner LS. Anesthesia for caesarean section. *Anesthesiol Clin North Amer* 1990; 8:77-93.
5. Schneider I, and Diltoer M. Continuous epidural infusion of ketamine during labor. *Can J Anaesth* 1987; 34(6):657-658.
6. White PF, Way WL, and Trevor AJ. Ketamine – Its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-136.
7. White PF, Schuttler J, Shafer A et al. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Br J Anaesth* 1985; 57:197-203.
8. White PF. Ketamine update: its clinical uses in anesthesia. *Seminars in Anesthesia* 1988; 7(2):113-126.
9. Erfa Canada Inc. Ketalar, Monographie de Produit Numéro de contrôle : 177921, date de révision: 17 décembre, 2014.