

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NChlorhydrate de kétamine injectable, USP

Solution stérile, 50 mg / mL et 10 mg / mL de kétamine (sous forme de chlorhydrate de kétamine), utilisation intraveineuse ou intramusculaire

Fioles de 10 mL (500 mg / 10 mL) et de 20 mL (200 mg / 20 mL)

Anesthésique général pour administration parentérale

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON, Canada
M9W 0C8

Date de préparation :
08 août 2024

N° de contrôle : 258015

NOM DU MÉDICAMENT

^NChlorhydrate de kétamine injectable, USP

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

Fioles de 10 mL (500 mg / 10 mL) et de 20 mL (200 mg / 20 mL)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anesthésique général pour administration parentérale

MODE D'ACTION

Le chlorhydrate de kétamine est un anesthésique général non barbiturique d'action rapide. La kétamine produit un état d'anesthésie caractérisé par une analgésie profonde, la conservation des réflexes pharyngolaryngés et le maintien ou une discrète augmentation du tonus des muscles squelettiques. On observe également une légère stimulation cardiaque et, parfois, une dépression respiratoire.

L'anesthésie produite par le chlorhydrate de kétamine est dite « dissociative », parce qu'il semble que le produit interrompe sélectivement les voies d'association du cerveau avant d'exercer un effet de blocage sur l'aire somato-sensitive. Le chlorhydrate de kétamine diminue l'activité du néocortex et des structures thalamiques et augmente celle du système limbique et de la substance réticulée.

Administré aux doses recommandées, le chlorhydrate de kétamine augmente la fréquence cardiaque et la tension artérielle, ces effets étant généralement modérés et transitoires. Lors de 12 283 interventions, l'élévation médiane de la tension systolique a été de 24 % et celle de la tension diastolique de 22 %.

La respiration n'est habituellement pas touchée. On observe parfois une légère stimulation. Cela dit, il peut se produire une dépression respiratoire passagère (fréquence et volume courant), en général à la suite de l'injection intraveineuse rapide (en moins de 60 secondes). La pression partielle des gaz dans le sang (PCO₂ et PO₂) est relativement peu touchée.

Les voies aériennes restent libres, en partie du fait de la conservation des réflexes pharyngés et laryngés.

La kétamine subit une N-déméthylation et une hydroxylation du noyau cyclohexanone, ce qui amène la formation de conjugués hydrosolubles qui sont excrétés dans l'urine. Il se produit également une oxydation ultérieure donnant lieu à la formation d'un dérivé de la cyclohexanone. On a établi que le métabolite N-déméthylé non conjugué avait une activité six fois moindre que celle de la kétamine. Quant au dérivé non conjugué de la diméthylcyclohexanone, son activité équivaudrait à moins du dixième de celle de la kétamine.

Dans les études chez l'être humain, 91 % de la dose a été excrétée dans l'urine et 3 % dans les fèces. La concentration plasmatique a atteint un pic de 0,75 mcg/mL en moyenne, et la concentration dans le liquide céphalo-rachidien était d'environ 0,2 mcg/mL une heure après l'administration.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

1. À titre d'anesthésique unique pour les actes diagnostiques et chirurgicaux recommandés. Bien que particulièrement adapté aux interventions de courte durée, le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP permet également, grâce à l'administration de doses répétées, d'obtenir une anesthésie prolongée.

NOTA : Il faut employer un myorelaxant lorsque le relâchement des muscles squelettiques est souhaitable. Lors d'interventions chirurgicales intéressant les voies sensitives viscérales, le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP doit être administré avec un agent permettant l'analgésie de ces territoires.

2. Comme agent d'induction avant l'administration d'autres anesthésiques généraux.
3. Comme adjuvant aux anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote.

Domaines déterminés d'application et types d'intervention :

1. Explorations neurodiagnostiques, telles que l'encéphalographie gazeuse, la ventriculographie, la myélographie et la ponction lombaire.
2. Interventions diagnostiques et chirurgicales en ophtalmologie et en oto-rhino-laryngologie. Lors des interventions ophtalmologiques, il se peut que des mouvements oculaires persistent. Des données additionnelles seraient nécessaires avant que l'on puisse recommander le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP pour des interventions intraoculaires.
3. Actes diagnostiques et chirurgicaux portant sur le pharynx, le larynx et l'arbre bronchique.

NOTA : Des myorelaxants appropriés doivent alors être administrés (voir Contre-indications et Précautions).

4. Sigmoidoscopie et interventions mineures au niveau de l'anus et du rectum; et circoncision.
5. Interventions extrapéritonéales en gynécologie, telles que le curetage de l'utérus. Des données additionnelles seraient nécessaires avant que l'on puisse recommander le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP lors de l'accouchement ou du recours à la césarienne (voir Mises en garde et Précautions).

6. Interventions orthopédiques, telles que réductions orthopédiques, manipulations articulaires, brochage du fémur, amputations et biopsies.
7. Extractions dentaires.
8. Interventions diverses en chirurgie générale, telles que le parage d'une plaie, le changement douloureux de pansements et la greffe cutanée chez les victimes de brûlures.
9. Anesthésie de sujets à mauvais risque chez lesquels la dépression des fonctions vitales interdit l'emploi d'autres anesthésiques généraux.
10. Interventions pour lesquelles il est préférable d'administrer l'anesthésique par voie intramusculaire.

CONTRE-INDICATIONS

Le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP est contre-indiqué :

- chez les personnes ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral;
- dans les cas où une élévation notable de la tension artérielle constituerait un risque grave, par exemple en présence d'une hypertension importante;
- chez les personnes présentant une décompensation cardiaque grave;
- dans les interventions portant sur le pharynx, le larynx ou l'arbre bronchique, à moins que des myorelaxants appropriés ne soient aussi administrés;
- chez les personnes présentant une hypersensibilité à la kétamine.

MISES EN GARDE

1. Le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans l'administration d'anesthésiques généraux, l'intubation endotrachéale et le contrôle de la respiration, ou sous la surveillance de ces professionnels.
2. En présence d'hypertension ou de décompensation cardiaque, la fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance constante pendant l'intervention.
3. Un modèle hépatocellulaire et cholestatique d'élévation des enzymes hépatiques ainsi que de dilatation des voies biliaires et de fibrose hépatique a été signalé après une exposition à la kétamine, surtout à des doses répétées, dans un emploi chronique ou une mauvaise utilisation. Un suivi régulier de la fonction hépatique est recommandé avec l'emploi répété de kétamine. L'arrêt du traitement devrait être envisagé.

4. On ne doit pas associer dans la même seringue des barbituriques et le chlorhydrate de kétamine en raison d'une incompatibilité chimique qui provoque la formation d'un précipité.
5. Comme les barbituriques et les analgésiques narcotiques exercent un effet dépressif sur le système nerveux central, ils peuvent prolonger la phase de récupération s'ils sont administrés en concomitance avec le chlorhydrate de kétamine.
6. Un état confusionnel postopératoire peut survenir à la phase de récupération (voir le point 6, sous la rubrique Précautions).
7. Une dose excessive ou l'administration trop rapide de chlorhydrate de kétamine peut entraîner une dépression respiratoire nécessitant le recours à la ventilation assistée. Il est alors préférable d'assurer cette ventilation au moyen d'appareils mécaniques plutôt que par l'administration d'analeptiques.
8. On a signalé une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien après l'administration de chlorhydrate de kétamine. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP à des sujets présentant une hypertension intracrânienne ou encore dans les cas où, bien que la pression intracrânienne soit normale, une élévation de cette dernière exposerait à des risques particuliers, de l'avis du médecin. Il faut redoubler de prudence chez les patients qui présentent, avant l'anesthésie, une pression élevée du liquide céphalo-rachidien.
9. Bien que des études de tératogenèse, de fertilité et de reproduction effectuées chez l'animal soutiennent l'innocuité du chlorhydrate de kétamine, son innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie (voir Précautions).
10. L'innocuité de l'administration du Chlorhydrate de kétamine par voie épidurale n'a pas été établie et n'est donc pas recommandée. Un cas de paraplégie avec déficit sensoriel et un rétablissement partiel chez l'humain a été rapporté après l'administration épidurale de kétamine. 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.
11. Le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP ne devrait être utilisé qu'après avoir évalué les avantages par rapport aux risques.

PRÉCAUTIONS

1. Comme les réflexes pharyngés et laryngés sont habituellement conservés, on ne doit pas utiliser la kétamine seule lors des interventions chirurgicales ou diagnostiques portant sur le pharynx, le larynx ou l'arbre bronchique. Si la kétamine est utilisée seule, il faut éviter

autant que possible la stimulation mécanique du pharynx. Dans les deux cas, il peut être nécessaire d'administrer des myorelaxants tout en surveillant adéquatement la respiration.

2. La présence d'une infection des voies respiratoires supérieures commande la prudence en raison du risque accru, en ces cas, de troubles respiratoires tels qu'un laryngospasme.
3. Le matériel de réanimation doit être à portée de main et en état de servir.
4. La dose intraveineuse initiale doit être injectée sur un intervalle de 60 secondes. Une administration plus rapide pourrait provoquer une dépression respiratoire et une accentuation de la réponse vasopressive.
5. Lors d'interventions chirurgicales intéressant les voies sensibles viscérales, le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP doit être administré avec un agent permettant l'analgésie de ces territoires.
6. Au décours de l'anesthésie, le patient peut manifester diverses réactions caractérisées par des rêves d'apparence réelle, un état analogue à l'état de rêve, de la confusion (avec ou sans activité psychomotrice), un état d'excitation, des délires, un comportement bizarre et parfois des hallucinations. Dans certains cas, ces états s'accompagnent de confusion, d'excitation et d'un comportement bizarre laissant chez un petit nombre de patients le souvenir d'une expérience déplaisante. Ces réactions ne durent ordinairement que quelques heures; à quelques occasions toutefois, on a observé des récurrences de ces états jusqu'à 24 heures après l'intervention. On n'a observé aucun effet psychologique résiduel consécutif à l'emploi de kétamine.

On a classé les réactions observées durant la phase de récupération, à la suite de 12 283 anesthésies, selon les paramètres suivants, et on a calculé leur fréquence de survenue :

Réaction	Nombre	Fréquence (%)	Fréquence (%) chez les sujets de 15 à 35 ans
Rêves agréables, ou indéterminés	679	5,44	9,6
Rêves désagréables	199	1,62	3,1
Hallucinations	152	1,23	1,6
Confusion, accompagnée ou non de manifestations verbales	327	2,66	4,7
Excitation ou comportement bizarre	111	0,89	1,8
Anomalies psychiques	62	0,51	0,8

Réaction	Nombre	Fréquence (%)	Fréquence (%) chez les sujets de 15 à 35 ans
Fréquence globale[†]		11,0	19,4

[†] Certaines interventions ayant été suivies de réactions multiples, la fréquence globale est inférieure à la somme des fréquences des réactions.

Comme le montre ce tableau, les réactions à la phase de récupération sont plus fréquentes chez les sujets appartenant à la tranche d'âge de 15 à 35 ans.

Les réactions considérées ci-dessus sont pour la plupart survenues chez des patients qui n'avaient pas reçu de dropéridol ni de diazépam avant l'anesthésie (voir Posologie et administration).

La fréquence de ces phénomènes est moindre chez les sujets jeunes (15 ans ou moins) et chez les sujets âgés (plus de 65 ans). Également, ces phénomènes surviennent moins souvent lorsque la kétamine est administrée par voie intramusculaire, et leur fréquence est réduite à mesure que l'on connaît mieux le médicament et son maniement.

On peut réduire la fréquence des manifestations psychiques de la phase de récupération, en particulier les états de type onirique et les délires, en utilisant des doses se situant dans l'échelle posologique inférieure recommandée de kétamine en association avec du diazépam administré par voie intraveineuse pendant l'induction et le maintien de l'anesthésie.

La fréquence des manifestations psychiques peut également être diminuée si on évite d'exposer le patient à toute stimulation auditive, tactile ou visuelle au cours de la période de récupération, et ce jusqu'à ce qu'il ait complètement repris conscience et puisse être reconduit dans son unité de soins. Ces précautions n'excluent pas la surveillance des signes vitaux.

On peut recourir à des doses hypno-inductrices (50 à 100 mg par voie intraveineuse) de thiobarbituriques à très courte durée d'action pour mettre fin aux réactions prononcées durant la phase de récupération. On a également utilisé à cette fin le diazépam à une dose de 5 mg par voie intraveineuse.

Les observations recueillies lors du suivi à long terme de 221 patients (140 d'entre eux ayant reçu le chlorhydrate de kétamine et 81, d'autres anesthésiques) n'ont mis en évidence aucun effet psychologique résiduel.

7. Pendant l'anesthésie, les paupières peuvent rester ouvertes; elles se ferment à la phase de récupération. En présence d'un nystagmus ou d'une diplopie, une stimulation prématurée durant la phase de récupération peut provoquer des haut-le-cœur, des nausées ou des vomissements.

8. Des mouvements involontaires des extrémités peuvent s'observer au cours de l'anesthésie. Ces mouvements ne signifient pas que l'anesthésie est moins profonde ni qu'il est nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de l'anesthésique.
9. Lorsque la kétamine est employée en ambulatoire, il faut attendre que le patient soit complètement rétabli de l'anesthésie avant de lui donner son congé et s'assurer qu'il est accompagné par un adulte responsable.
10. On a signalé des cas d'usage abusif de kétamine; une dépendance et une tolérance à la kétamine pourraient aussi se développer (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Abus de médicaments et pharmacodépendance). Le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP doit être prescrit et administré avec prudence.
11. Des cas d'irritation sévère et d'inflammation des voies urinaires et de la vessie, incluant la cystite, ont été signalés chez des personnes ayant des antécédents d'utilisation chronique ou d'abus de kétamine. Des cas de dommage et/ou de destruction des voies urinaires ont également été signalés. La prudence est de mise pour un usage à long terme du Chlorhydrate de kétamine injectable, USP.
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'information sur l'innocuité pédiatrique, les risques de la kétamine dans cette population doivent être évalués avec soin par rapport à ses avantages potentiels.

Grossesse

L'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée, son innocuité chez la femme enceinte n'ayant pas été établie (voir INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES).

Interactions médicamenteuses

La phase de récupération peut être prolongée si des barbituriques ou des analgésiques narcotiques sont employés en concomitance avec la kétamine.

L'usage de la kétamine est cliniquement compatible avec celui des anesthésiques généraux et locaux couramment employés pourvu qu'on veille au maintien des échanges respiratoires.

La kétamine doit être utilisée avec précaution dans les cas d'alcoolisme chronique ou d'intoxication alcoolique aiguë.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'un des effets physiologiques les plus caractéristiques du chlorhydrate de kétamine est une augmentation transitoire de la fréquence du pouls et de la tension artérielle. La tension artérielle commence à s'élever peu après l'injection et atteint un maximum en quelques minutes pour habituellement revenir aux valeurs préanesthésie moins de 15 minutes après l'injection.

L'élévation maximale médiane se situe entre 20 et 25 % par rapport aux valeurs préanesthésie, tant dans le cas des chiffres systoliques que diastoliques. Selon l'état du patient, cette augmentation de la tension artérielle peut être vue comme bénéfique ou défavorable. Si elle est indésirable, il faut soigneusement mettre en balance les bienfaits escomptés et les risques auxquels le patient est exposé (voir Contre-indications). Pour certains patients, il peut être bénéfique que les chiffres tensionnels soient maintenus ou bien modérément augmentés, par exemple chez les sujets en état de choc ou lorsqu'une réduction de la tension artérielle est contre-indiquée (voir Mises en garde).

Des cas d'hypotension, d'arythmie et de bradycardie ont été signalés à l'occasion.

Bien que la respiration soit souvent stimulée, il peut survenir une dépression respiratoire grave ou une apnée après l'administration intraveineuse rapide de doses élevées de kétamine. Aux doses normales, un faible pourcentage de patients a présenté une dépression respiratoire légère ou modérée qui a été passagère. Pour la majorité des patients, cet effet n'est pas préoccupant. Un laryngospasme et d'autres formes d'obstruction des voies aériennes ont été observés au cours des anesthésies réalisées au moyen de chlorhydrate de kétamine.

On a signalé une toxicité hépatobiliaire associée à un emploi aigu et chronique de kétamine. Des élévations importantes sur le plan clinique des enzymes hépatiques, suggérant des modifications à la fois hépatocellulaires et cholestatiques, constituent un risque potentiel avec l'emploi aigu de kétamine. L'élévation des enzymes hépatiques et la dilatation des voies biliaires sont des risques potentiels liés à l'emploi répété, chronique ou la mauvaise utilisation de kétamine. Les modifications hépatobiliaires tant biochimiques que structurelles peuvent être réversibles.

Une augmentation des sécrétions salivaires peut se produire à moins d'administrer un antisialagogue.

Chez certains patients, l'augmentation de tonicité des muscles squelettiques peut se traduire par des contractions toniques et cloniques parfois épileptiformes. Ces mouvements ne signifient pas que l'anesthésie est moins profonde ni qu'il est nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de l'anesthésique.

On a recueilli les électroencéphalogrammes (EEG) de 14 patients anesthésiés par chlorhydrate de kétamine. Bien qu'on ait observé de légères secousses musculaires des bras et des jambes chez l'un de ces patients, aucun n'a présenté de modifications de l'EEG dénotant une réaction épileptique. Des crises épileptiformes ont été observées chez un petit nombre de patients après l'administration de chlorhydrate de kétamine. Néanmoins, le chlorhydrate de kétamine a été employé avec succès chez des patients épileptiques dont la maladie était connue.

Vision brouillée, nystagmus et diplopie sont des manifestations qu'il n'est pas rare d'observer pendant la phase de récupération.

Les réactions d'anorexie, de nausées ou de vomissements sont minimales, de sorte que la majorité des patients peuvent ingérer des liquides peu de temps après avoir repris conscience.

Mis à part quelques cas de douleur et d'exanthème au point d'injection, le chlorhydrate de kétamine est bien toléré, qu'il soit administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. On a signalé des cas d'érythème passager, de rash morbilliforme et d'anaphylaxie.

Le chlorhydrate de kétamine provoque une augmentation légère et transitoire de la pression intraoculaire. Néanmoins, il a été utilisé chez des patients souffrant de glaucome sans causer quelque aggravation que ce soit de cette maladie.

Des cas d'irritation sévère et d'inflammation des voies urinaires et 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 destruction des voies urinaires ont également été signalés.

Abus de médicaments et pharmacodépendance

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, 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 suivant l'arrêt de la kétamine utilisée à long terme.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En composant le 1-866-234-2345 (numéro sans frais)

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un surdosage ou un débit d'administration trop rapide peuvent causer une dépression respiratoire obligeant à recourir à la ventilation assistée. Il est en ce cas préférable d'utiliser des appareils mécaniques permettant de maintenir une saturation adéquate du sang en oxygène et une bonne élimination du gaz carbonique plutôt que d'administrer des analeptiques.

La kétamine possède une grande marge d'innocuité; en plusieurs occurrences, l'administration involontaire d'une dose excessive de chlorhydrate de kétamine (jusqu'à dix fois la dose habituellement requise) a été suivie d'une période de récupération prolongée mais complète.

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

PHARMACOLOGIE

Le chlorhydrate de kétamine est un agent cataleptique, analgésique et anesthésique dépourvu de propriétés sédatives ou hypnotiques, ce qui le distingue 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; ainsi, elle est plus marquée chez le singe, le chat, le rat et la souris que chez le pigeon, le cobaye, le chien et le lapin.

Biotransformation : Le chlorhydrate de kétamine est rapidement absorbé après administration parentérale. Les expériences effectuées chez l'animal ont indiqué que le chlorhydrate de kétamine se distribuait rapidement dans l'ensemble des tissus et que des concentrations relativement élevées se retrouvaient dans les tissus adipeux, le foie, les poumons et le cerveau; de plus faibles concentrations ont été décelées dans le cœur, les muscles squelettiques et le plasma sanguin. Le passage transplacentaire du médicament a été mis en évidence chez le chien et le singe. Le chlorhydrate de kétamine ne se lie pas à un degré notable à l'albumine sérique.

Selon les études de pharmacocinétique effectuées chez le rat, le chien et le singe, de 85 à 95 % de la dose se retrouve dans l'urine, principalement sous forme métabolisée. Une faible proportion du médicament est également excrétée dans la bile et les fèces. Dans les études chez l'être humain, l'administration de chlorhydrate de kétamine marqué au tritium (1 mg/lb [2 mg/kg], par voie intraveineuse) a révélé que, en moyenne, 91 % de la dose est excrétée dans l'urine et 3 % dans les fèces. La concentration plasmatique a atteint un pic de 0,75 mcg/mL en moyenne, et la concentration dans le liquide céphalo-rachidien était d'environ 0,2 mcg/mL une heure après l'administration.

Le chlorhydrate de kétamine subit une N-déméthylation et une hydroxylation du noyau cyclohexanone, ce qui amène la formation de conjugués hydrosolubles qui sont excrétés dans l'urine. Il se produit également une oxydation ultérieure donnant lieu à la formation d'un dérivé de la cyclohexanone. On a établi que le métabolite N-déméthylé non conjugué avait une activité six fois moindre que celle du chlorhydrate de kétamine. Quant au dérivé non conjugué de la diméthylcyclohexanone, son activité équivaldrait à moins du dixième de celle du chlorhydrate de kétamine. L'administration de doses répétées de chlorhydrate de kétamine à des animaux n'a donné lieu à aucune augmentation décelable de l'activité enzymatique microsomale.

Chez l'être humain, des doses de 0,5 à 2,0 mg/kg de chlorhydrate de kétamine entraînent des modifications uniformes et marquées de l'EEG. Les effets les plus caractéristiques du chlorhydrate de kétamine sont l'abolition des ondes alpha et l'induction de l'activité thêta.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a déterminé les valeurs de la DL₅₀ en administration intrapéritonéale chez la souris : elle s'est établie à 275 mg/kg pour les nouveau-nés, à 209 mg/kg pour les petits avant sevrage et à 224 mg/kg pour les adultes. Chez le rat, la DL₅₀ intrapéritonéale était de 146 mg/kg pour les nouveau-nés, de 170 mg/kg pour les petits avant sevrage et de 224 mg/kg pour les adultes.

Irritation locale

Aucun signe de lésions locales liées au médicament n'a été observé 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 quotidiennes de 2,5 à 10 mg/kg de chlorhydrate de kétamine pendant six semaines ont manifesté seulement une légère baisse de leur consommation de nourriture et une diminution modérée du gain pondéral, laquelle était fonction de la dose chez les mâles mais non chez les femelles. Le contrôle suivi des données de laboratoire et les évaluations d'autopsie n'ont révélé aucun effet toxique lié au médicament. Chez des chiens ayant reçu des injections intramusculaires de chlorhydrate de kétamine à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg tous les jours pendant six semaines, la perte pondérale observée a été attribuée à la diminution générale de l'activité physique causée par le médicament. Aucune modification systématique des paramètres hématologiques ou hématopoïétiques n'a été notée. On a constaté une élévation des concentrations sériques de cholestérol, d'urée, de phosphatases alcalines et de transaminases, ces augmentations étant plus marquées chez les animaux ayant reçu les plus fortes doses. Ces valeurs sont revenues à la normale au terme de la période d'administration du médicament. La modification de ces paramètres pourrait être associée à une anorexie temporaire et à la perte de poids. Les modifications histologiques n'étaient pas significatives. Chez des singes anesthésiés pendant trois à six heures, deux fois par semaine pendant quatre à six semaines, on a noté une légère augmentation de la vitesse de sédimentation et des modifications variables de la numération leucocytaire et de la proportion des polynucléaires neutrophiles.

Études de reproduction

Aucun effet défavorable apparent n'a été relevé chez la mère ou les chiots de trois groupes de chiennes gravides qui avaient 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 trimestres de la gestation, respectivement.

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

À la suite de l'administration intramusculaire de 20 mg/kg de chlorhydrate de kétamine à des lapines inséminées, il n'y a eu aucun effet d'origine médicamenteuse sur les portées au cours de l'organogenèse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Directives préopératoires

1. Le chlorhydrate de kétamine injectable a été utilisé sans incident comme seul anesthésique alors que l'estomac n'était pas vide. Toutefois, comme il n'est pas toujours possible de prévoir s'il sera nécessaire de recourir à d'autres anesthésiques ou à des myorelaxants, il est préférable que le patient n'ait rien ingéré pendant au moins six heures avant une intervention chirurgicale non urgente. En situation postprandiale, l'utilisation du Chlorhydrate de kétamine injectable, USP est recommandée lorsque, de l'avis du médecin, les bienfaits du recours au Chlorhydrate de kétamine injectable, USP l'emportent sur les risques.
2. L'atropine, la scopolamine ou d'autres agents visant à réduire les sécrétions doivent être administrés dans un délai approprié avant l'induction.
3. On a eu recours à certains médicaments, tels que le dropéridol ou le diazépam administrés par voie intramusculaire, dans le but de réduire le risque de manifestations psychiques durant la phase de récupération; cependant, les données à ce sujet sont encore insuffisantes. La fréquence de ces manifestations diminue à mesure que l'on connaît mieux le produit et son maniement.

Posologie

Comme c'est le cas avec d'autres anesthésiques généraux, la réponse individuelle au chlorhydrate de kétamine injectable varie quelque peu selon la dose, la voie d'administration et l'âge du patient, de sorte que la posologie recommandée ne peut être établie de manière absolue. La dose doit être adaptée aux besoins du patient.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence ou de l'absence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités, ou en cas de fuite. Jeter toute portion inutilisée. Ne pas utiliser si un précipité est visible.

Début et durée d'action

Étant donné que l'induction suit rapidement l'injection intraveineuse initiale, le patient doit être soutenu ou en position couchée pendant l'administration.

Le début d'action du chlorhydrate de kétamine injectable est rapide; une dose intraveineuse de 2 mg/kg de poids corporel provoque habituellement une anesthésie chirurgicale moins de 30 secondes après l'injection, et l'effet anesthésique dure ordinairement de cinq à dix minutes. Pour maintenir l'anesthésie plus longtemps, on peut administrer des doses supplémentaires par voie intraveineuse ou intramusculaire sans que cela entraîne des effets cumulatifs notables.

Pour ce qui est de la voie intramusculaire, l'expérience acquise principalement auprès d'enfants montre que des doses de 9 à 13 mg/kg produisent habituellement une anesthésie chirurgicale dans les trois à quatre minutes suivant l'injection et que l'effet anesthésique dure en général de 12 à 25 minutes.

Utilisation du Chlorhydrate de kétamine injectable, USP comme anesthésique unique

Induction :

Voie intraveineuse : La dose initiale de Chlorhydrate de kétamine injectable, USP peut varier de 1 à 4,5 mg/kg. La dose moyenne nécessaire pour produire une anesthésie chirurgicale de cinq à dix minutes est de 2 mg/kg.

Vitesse d'administration : Il est recommandé d'administrer le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP lentement (en 60 secondes). Une administration plus rapide pourrait causer une dépression respiratoire et accentuer la réponse vasopressive.

Voie intramusculaire : La dose initiale de Chlorhydrate de kétamine injectable, USP peut varier de 6,5 à 13 mg/kg. Une dose de 10 mg/kg provoque habituellement une anesthésie chirurgicale durant 12 à 25 minutes.

Maintien de l'anesthésie :

On peut réinjecter une dose comprise entre la moitié et la totalité de la dose nécessaire pour l'induction, par voie intraveineuse ou intramusculaire, selon les besoins. La survenue d'un nystagmus, de mouvements en réponse à une stimulation ou de manifestations verbales peut dénoter une diminution de la profondeur de l'anesthésie.

Utilisation du Chlorhydrate de kétamine injectable, USP avant l'administration d'autres anesthésiques généraux

L'usage du Chlorhydrate de kétamine injectable, USP est cliniquement compatible avec celui des anesthésiques généraux et locaux couramment employés pourvu qu'on veille au maintien des

échanges respiratoires. Lorsque le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP est employé comme agent d'induction, avant l'administration d'autres anesthésiques généraux :

1. Il faut administrer la dose complète de Chlorhydrate de kétamine injectable, USP nécessaire pour l'induction en l'injectant par voie intraveineuse sur un intervalle de 60 secondes.
2. Dès que l'injection de la dose de Chlorhydrate de kétamine injectable, USP pour l'induction est terminée, l'anesthésiste doit immédiatement administrer l'anesthésique général choisi. Avec un anesthésique par inhalation, tel que le méthoxyflurane, qui nécessite un délai assez long avant de produire une anesthésie chirurgicale complète, il peut être nécessaire d'injecter une deuxième dose de Chlorhydrate de kétamine injectable, USP (égale à la moitié de la dose d'induction initiale) dans les cinq à huit minutes suivant l'injection initiale. Sinon, l'anesthésie pourrait devenir moins profonde et le patient pourrait passer au stade d'excitation, qui est associé à des manifestations verbales et à des mouvements volontaires.

Récupération

Après l'intervention, il importe de garder le patient en observation sans toutefois le stimuler; ces précautions n'excluent pas la surveillance des signes vitaux.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

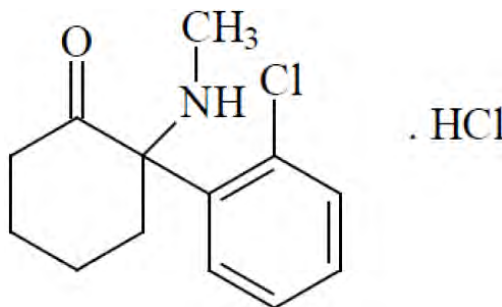
Nom propre : chlorhydrate de kétamine

Nom chimique : Chlorhydrate de 2-(2-chlorophényle)-2-(méthylamino) cyclohexanone; Chlorhydrate de (±)-2-(o-chlorophényle)-2-(méthylamino) cyclohexanone; Chlorhydrate de (2RS)-2-(2-chlorophényle)-2-(méthylamino) cyclohexanone

Formule moléculaire : $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$

Masse moléculaire : 274,2 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou presque blanche, inodore ou ayant une légère odeur caractéristique. Soluble dans l'éthanol à 96 %, librement soluble dans le méthanol et l'eau, son pH est compris entre 3,5 et 4,1 (soit 1 g dans 10 mL d'eau). Le composant de base représente 86,7 % du sel.

Le chlorhydrate de kétamine injectable, chlorhydrate de 2-(2-chlorophényl)-2-(méthylamino) cyclohexanone, est une substance blanche cristalline et hydrosoluble à 20 %, qui donne une solution limpide et incolore. Le pH des solutions en usage varie de 3,5 à 5,5. La kétamine base constitue 86,7 % du sel (chlorhydrate). Le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP se présente sous forme d'une solution légèrement acide (pH de 3,5 à 5,5) pour injection intraveineuse ou intramusculaire, en concentrations équivalant à 10 mg ou à 50 mg de kétamine base par millilitre, additionnée de 0,01 % de chlorure de benzéthonium comme agent de conservation. La solution titrée à 10 mg/mL contient du chlorure de sodium qui la rend isotonique.

FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP se présente sous forme de chlorhydrate à des concentrations équivalant aux titres de la kétamine base.

Le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP à 10 mg/mL est présenté en fioles de 20 mL. Un mL contient du chlorhydrate de kétamine équivalent à 10 mg de kétamine base. Fioles en verre de 20 mL contenant 200 mg (10 mg/mL). Conditionnement en plateau de 10 fioles.

Le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP à 50 mg/mL est présenté en fioles de 10 mL. Un mL contient du chlorhydrate de kétamine équivalent à 50 mg de kétamine base. Fioles en verre de 10 mL contenant 500 mg (50 mg/mL). Conditionnement en plateau de 10 fioles.

Les solutions pour injection intramusculaire ou intraveineuse contiennent du chlorure de benzéthonium (1:10 000) comme agent de conservation (pH de 3,5 à 5,5). La solution à 10 mg/mL a été rendue isotonique par l'addition de chlorure de sodium (6,6 mg/mL).

Le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver dans l'emballage d'origine à température ambiante entre 15 °C et 30 °C, et à l'humidité ambiante. Garder à l'abri de la lumière et jeter la portion non utilisée à la fin de chaque session d'opération.

Renseignements à communiquer aux patients

Suivant le cas, surtout lorsqu'une sortie précoce est possible, on doit tenir compte de la durée d'exposition à la kétamine et aux autres médicaments utilisés au cours de l'anesthésie. Les patients doivent être prévenus de ne pas conduire ni faire fonctionner des machines dangereuses à manœuvrer ou entreprendre des activités présentant un danger en cas de vigilance réduite pendant une période d'au moins 24 heures (selon la dose de kétamine et les autres médicaments éventuellement employés) après l'anesthésie.

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. Hurt PH, and Ritchie EC. A case of ketamine dependence. *Am J Psychiatry* 1994; 151(5):779.
3. White PF, Way WL, and Trevor AJ. Ketamine – Its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-136.
4. White PF, Schuttler J, Shafer A *et al.* Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Br J Anaesth* 1985; 57:197-203.
5. White PF. Ketamine update: its clinical uses in anesthesia. *Seminars in Anesthesia* 1988; 7(2):113-126.
6. Searchlight Pharma Inc. Ketalar[®], Monographie de produit. N° de contrôle : 274911. Date de révision : 24 mai 2023.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur le Chlorhydrate de kétamine injectable, USP :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui inclut également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou composer le 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de préparation : 08 août 2024