

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 février 2018

kétamine

KETAMINE RENAUDIN 50 mg/mL, solution injectable
B/10 ampoules de 10 mL (CIP : 34009 578 546 0 7)

Laboratoire RENAUDIN

Code ATC	N01AX03 (anesthésique général)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Générales : La kétamine peut être utilisée : - soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet - également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une - anesthésie prolongée durant plusieurs heures, - soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, - soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote. Obstétricales : La kétamine peut être utilisée seule ou en association avec d'autres anesthésiques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 11/10/2010 Rectificatif le 27/01/2017 : modification des conditions de prescription et de délivrance Rectificatif le 13/04/2017 : modification des effets indésirables Rectificatif le 04/07/2017 : modification de la posologie, des mises en garde et précautions d'emploi, des interactions, et des effets indésirables Cf. tableau en annexes
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours, en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition d'une nouvelle présentation de la spécialité KETAMINE RENAUDIN 50 mg/ml, solution injectable en boîte de 10 ampoules de 10 mL en complément de la boîte de 10 ampoules de 5 mL existante.

Cette spécialité a fait l'objet de modification de ses conditions de prescription et de délivrance en janvier 2017. Les spécialités à base de kétamine étaient inscrites sur la liste I et sont désormais inscrites sur la liste des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours, en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.

En avril et juillet 2017, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a fait l'objet de modifications relatives à la tolérance, cf. tableau en annexe. Des effets indésirables graves de la kétamine ont été rapportés à l'ANSM lors du Comité technique de Pharmacovigilance en date du 6 juin 2017. Les atteintes les plus graves sont des atteintes hépatiques, à type cholestase ou cholangite pouvant conduire à la transplantation hépatique, survenues depuis 2014, chez les patients traités par kétamine dans des contextes d'utilisation prolongées et/ou répétées, ainsi que dans des contextes d'abus ou de mésusages (hors-AMM)¹. Une lettre a été adressée par l'ANSM aux prescripteurs en juillet 2017 pour les en informer². Des complications urinaires et endocriniennes ont aussi été rapportées dans des contextes d'abus et de mésusage. Contenu de la gravité potentielle de ces atteintes, l'ANSM rappelle la nécessité de promouvoir le bon usage des spécialités à base de la kétamine et la surveillance adaptée des patients traités.

¹ ANSM. Rapport d'expertise. Comité technique de pharmacovigilance du 14 novembre 2017.

² ANSM. Lettre aux professionnels de santé de Juillet 2017. Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par KETAMINE RENAUDIN 50 mg/mL, solution injectable est important dans les indications de l'AMM.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité déjà inscrite.

RCP du 11/10/2010 (AMM initiale)	RCP du 04/07/2017 (version en vigueur au moment demande inscription ampoule 10 mL – boîte de 10)
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT KETAMINE RENAUDIN 50 mg/mL, solution injectable	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT KETAMINE RENAUDIN 50 mg/mL, solution injectable
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Une ampoule de 5 mL contient 288,4 mg de chlorhydrate de kétamine équivalent à 250,0 mg de kétamine base. Une ampoule de 10 mL contient 576,8 mg de chlorhydrate de kétamine équivalent à 500,0 mg de kétamine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Kétamine base.....50,00 mg Sous forme de chlorhydrate de kétamine Pour 1 mL de solution injectable Une ampoule de 5 mL contient 288,4 mg de chlorhydrate de kétamine équivalent à 250,0 mg de kétamine base. Une ampoule de 10 mL contient 576,8 mg de chlorhydrate de kétamine équivalent à 500,0 mg de kétamine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable.
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques <u>Générales :</u> La kétamine peut être utilisée : soit comme agent anesthésique unique. Particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures, soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote. <u>Obstétricales :</u> La kétamine peut être utilisée seule ou en association avec d'autres anesthésiques.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques <u>Générales :</u> La kétamine peut être utilisée : soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures, soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote. <u>Obstétricales :</u> La kétamine peut être utilisée seule ou en association avec d'autres anesthésiques.
4.2. Posologie et mode d'administration La posologie doit être adaptée à chaque cas patient, en fonction de la nature de l'intervention, du type d'anesthésie pratiquée, des diverses associations anesthésiques impliquées et de la voie d'administration. Les doses suivantes de kétamine (valeurs exprimées en kétamine base) ne sont données qu'à titre indicatif. INJECTIONS DISCONTINUES : <u>Induction :</u> Voie IV : dose initiale variant de 1 à 4,5 mg/kg. En moyenne, une dose de 2 mg/kg détermine une anesthésie durant 5 à 10 minutes. L'injection doit être pratiquée lentement en 60 secondes environ.	4.2. Posologie et mode d'administration Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire. Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé). <u>Posologie</u> La posologie doit être adaptée à chaque cas particulier et les doses suivantes de kétamine (valeurs exprimées en kétamine base) ne sont données qu'à titre indicatif. INJECTIONS DISCONTINUES : <u>Induction :</u> Voie IV : dose initiale variant de 1 à 4,5 mg/kg. En moyenne, une dose de 2 mg/kg détermine une anesthésie durant 5 à 10 minutes. L'injection doit être pratiquée lentement en 60 secondes environ.

Voie IM : dose initiale variant de 6,5 mg/kg à 13 mg/kg. En moyenne, une dose de 10 mg/kg provoque une anesthésie durant 12 à 25 minutes. <u>Entretien de l'anesthésie :</u> Réinjection d'une dose comprise entre la moitié et la totalité de la dose nécessaire pour l'induction, par voie I.V. ou I.M., selon les besoins. PERFUSION I.V. : 500 mg de kétamine sont dilués dans 500 mL de chlorure de sodium 0,9 % ou 500 ml de glucose 5 % (soit une solution de kétamine à 0,1 %). L'induction est réalisée soit par l'administration dans la tubulure d'une dose starter de 2 à 5 mg/kg de kétamine, soit par un débit rapide de la perfusion (120 à 150 gouttes par minute). Dès la perte de conscience, ce débit est ralenti à 30-60 gouttes par minute et sera ensuite adapté en fonction de la survenue éventuelle de signes de réveil.	Voie IM : dose initiale variant de 6,5 mg/kg à 13 mg/kg. En moyenne, une dose de 10 mg/kg provoque une anesthésie durant 12 à 25 minutes. <u>Entretien de l'anesthésie :</u> Réinjection d'une dose comprise entre la moitié et la totalité de la dose nécessaire pour l'induction, par voie I.V. ou I.M., selon les besoins. PERFUSION I.V. : 500 mg de kétamine sont dilués dans 500 mL de soluté salé ou glucosé isotonique (soit une solution de kétamine à 0,1 %). L'induction est réalisée soit par l'administration dans la tubulure d'une dose starter de 2 à 5 mg/kg de kétamine, soit par un débit rapide de la perfusion (120 à 150 gouttes par minute). Dès la perte de conscience, ce débit est ralenti à 30-60 gouttes par minute et sera ensuite adapté en fonction de la survenue éventuelle de signes de réveil.
4.3. Contre-indications Hypersensibilité reconnue à la Kétamine. En cas d'hypertension artérielle, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque sévère, l'anesthésiste restera seul juge de l'opportunité d'utilisation.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Hypertension artérielle, antécédent d'accident vasculaire cérébral Insuffisance cardiaque sévère
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Présence d'un anesthésiste expérimenté et disposant d'un matériel de réanimation. Vacuité gastrique plusieurs heures avant l'intervention. Prémédication vagolytique. En cas d'injection I.V. de kétamine 1 % ou kétamine 5 %, injection lente de la dose initiale, en 60 secondes environ, afin d'éviter une dépression respiratoire. En cas de chirurgie viscérale, une analgésie complémentaire peut être nécessaire. Utilisation prudente en cas d'hypertension intracrânienne. La fréquence des réactions psychomimétiques à la phase d'émergence (rêves agréables ou désagréables, hallucinations, délire), d'un état de désorientation temporo-spatiale ou d'excitation, est considérablement diminuée par l'absence de stimulation auditive, visuelle, tactile, et par l'administration préalable de diazépam ou de dropéridol.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Vacuité gastrique plusieurs heures avant l'intervention. Prémédication vagolytique. En cas d'injection I.V. de kétamine 1 % ou kétamine 5 %, injection lente de la dose initiale, en 60 secondes environ, afin d'éviter une dépression respiratoire ; en cas d'injection de kétamine 10 %, une dilution préalable est souhaitable dans une quantité égale de soluté salé ou de glucose isotonique. En cas de chirurgie viscérale, une analgésie complémentaire peut être nécessaire. Utilisation prudente en cas d'hypertension intracrânienne. En cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral, l'anesthésiste restera seul juge de l'opportunité d'utilisation (en général à dose unique). La fréquence des réactions psychomimétiques à la phase d'émergence (rêves agréables ou désagréables, hallucinations, délire), d'un état de désorientation temporo-spatiale ou d'excitation est considérablement diminuée par l'absence de stimulation auditive, visuelle et tactile, et par l'administration préalable de diazépam ou de dropéridol. Des cas d'atteinte hépatique, notamment cholestatique de type cholangite, pouvant être sévères ont été rapportés dans des contextes d'utilisations prolongées et/ou répétées ou dans des contextes d'abus/mésusage. Dans certains cas d'utilisation très prolongée à des doses élevées, ces atteintes ont conduit à des transplantations hépatiques. L'arrêt du traitement devra être envisagé en cas de perturbations du bilan hépatique. Des complications urinaires telles que cystite non infectieuses, cystite interstitielle, ou hydronéphrose et des complications ont été objectivées dans des contextes d'abus et de mésusage, notamment. Les douleurs pelviennes imposent généralement l'arrêt de la kétamine. Des complications endocriniennes telles qu'une augmentation de la cortisolémie ou de la prolactinémie, ont été objectivées dans des contextes d'abus ou de mésusage, notamment. Un suivi biologique peut être nécessaire.

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

Le **réveil** peut être retardé en cas d'utilisation concomitante de barbituriques et/ou de neuroleptiques.

La kétamine est chimiquement incompatible avec les barbituriques et le diazépam avec lesquels il apparaît des précipités. Ces produits ne devraient pas être mélangés dans la même seringue ou la même solution pour perfusion.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La Kétamine traverse le placenta. Ceci doit être bien noté en cas de chirurgie obstétrique lors de la grossesse.

A l'exception de

l'utilisation au cours de l'accouchement ou lors de césariennes, aucune étude clinique n'a été réalisée lors de la grossesse. L'utilisation lors de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

Allaitement

L'utilisation lors de l'allaitement n'est pas recommandée.

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

La prise de ce médicament est incompatible avec la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

□ La kétamine provoque habituellement une élévation de l'ordre de 15 à 25 % de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle: le retour aux valeurs initiales s'effectue en 15 minutes environ; on a pu observer, plus rarement, une hypotension ou des troubles du rythme cardiaque.

□ On a noté parfois une dépression respiratoire modérée et transitoire ou une apnée, notamment après injection IV rapide de fortes doses.

□ Des mouvements toniques ou cloniques sont parfois observés en rapport avec le maintien du

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

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

La kétamine peut potentialiser le blocage neuromusculaire de l'atracurium et de la tubocurarine incluant une dépression respiratoire avec apnée.

L'administration concomitante de la kétamine avec des agents anesthésiques halogénés peut prolonger la demi-vie d'élimination de la kétamine et retarder la phase de récupération.

L'administration concomitante de kétamine (surtout à doses élevées ou par une administration rapide) avec des agents anesthésiques halogénés augmente le risque de bradycardie, d'hypotension ou de réduction du débit cardiaque.

Il a été rapporté que la kétamine peut antagoniser l'effet hypnotique du thiopental.

Une hypertension artérielle et une tachycardie peuvent survenir lorsque la kétamine est administrée en même temps que des hormones thyroïdiennes ou des sympathicomimétiques à action directe ou indirecte.

L'utilisation concomitante des agents hypertenseurs avec la kétamine augmente le risque de développer une hypotension.

L'administration concomitante de théophylline peut entraîner une baisse du seuil convulsif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la kétamine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Aucun effet fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la kétamine est insuffisant pour exclure tout risque de fœtotoxicité.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la kétamine pendant le premier trimestre de la grossesse, l'utilisation de la kétamine ne doit être envisagée au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse que si nécessaire.

Afin d'éviter une hypertonie utérine, chez la femme enceinte, la dose maximale de kétamine conseillée est de 1,5 mg/kg, au lieu de la posologie usuelle, qui est de 2,5 mg/kg.

Allaitement

L'expérience clinique sur l'utilisation de kétamine au cours de l'allaitement n'est pas suffisante.

La kétamine ne doit donc pas être utilisée pendant l'allaitement.

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

La prise de ce médicament est incompatible avec la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité, choc.

Affections psychiatriques

tonus musculaire. □ Une diplopie et un nystagmus peuvent survenir. □ Une réaction érythémateuse ou douloureuse au point d'injection, un rash morbilliforme sont exceptionnels.	Elles surviennent généralement à la phase de réveil. Très fréquent : hallucinations qui peuvent conduire à l'usage détourné de la spécialité, cauchemars, désorientation. Fréquent : anxiété, dysphorie Fréquence indéterminée : retours en arrière (flashbacks), insomnie, troubles dissociatifs qui peuvent conduire à l'usage détourné de la spécialité. Affections du système nerveux Fréquent : mouvements toniques ou cloniques en rapport avec le maintien du tonus musculaire pendant la procédure anesthésique. Fréquence indéterminée : augmentation de courte durée de la pression intracrânienne. La monothérapie anesthésique et l'absence de ventilation contrôlée sont des facteurs favorisants. Affections oculaires Très fréquent : nystagmus Fréquence indéterminée : diplopie, variation de la pression intraoculaire Affections cardiaques et vasculaires Très fréquent : élévation de l'ordre de 15 à 25 % de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle Fréquent : hypotension Peu fréquent : troubles du rythme cardiaque Affections respiratoires Fréquent : dépression respiratoire modérée et transitoire ou une apnée, notamment après injection IV rapide de fortes doses Peu fréquent : laryngospasme Fréquence indéterminée : bronchospasme Affections gastro-intestinales Fréquent : nausées, vomissements, hypersalivation Affections hépatobiliaires Fréquence indéterminée : Test hépatique anormal, cholangite, cholestase en cas de traitement prolongé à des posologies élevées ou en cas d'abus Affections du rein et des voies urinaires Fréquence indéterminée : cystite non infectieuse, cystite interstitielle, hydronéphrose en cas de traitement prolongé ou d'abus Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquence indéterminée : érythème ou douleur et/ou rash morbilliforme au point d'injection. Déclaration des effets secondaires La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.
4.9. Surdosage La marge de sécurité de la kétamine est importante. Toutefois, un surdosage peut déterminer un retard prolongé du réveil ou une dépression respiratoire généralement modérée et transitoire, pouvant imposer une ventilation assistée plutôt que l'utilisation d'analeptiques. 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques	4.9. Surdosage La marge de sécurité de la kétamine est importante. Toutefois, un surdosage peut déterminer un retard prolongé du réveil ou une dépression respiratoire généralement modérée et transitoire, pouvant imposer une ventilation assistée plutôt que l'utilisation d'analeptiques. 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SYSTEME NERVEUX CENTRAL, code ATC: N01AX03. ANESTHESIQUE GENERAL Anesthésique général non barbiturique, d'action rapide, administrable par voie I.V. ou I.M.. Il entraîne une anesthésie particulière, dite dissociative, par : diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus), augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée. Cet état anesthésique est caractérisé par : une anesthésie profonde et prolongée, une perte de conscience qui se traduit plus par une déconnexion du patient que par un sommeil véritable, la conservation des réflexes pharyngés et laryngés, le maintien ou une discrète augmentation du tonus musculaire, une habituelle stimulation cardiovasculaire et respiratoire. La durée de l'anesthésie est variable avec la dose et la voie d'administration. Le réveil est précoce mais un certain délai est nécessaire avant que le patient ait récupéré un comportement absolument normal. Il est, le plus souvent, progressif et sans agitation ; mais chez certains sujets, des phénomènes psychomimétiques peuvent survenir à la phase d'émergence ; le réveil peut être retardé en cas d'association de la kétamine avec des barbituriques ou des neuroleptiques. L'analgésie postanesthésique se prolonge bien après la reprise de conscience.	Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUE GENERAL SYSTEME NERVEUX CENTRAL, code ATC: N01AX03. La kétamine est un anesthésique général non barbiturique, d'action rapide, administrable par voie I.V. ou I.M.. Il entraîne une anesthésie particulière, dite dissociative, par : diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus), augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée. Cet état anesthésique est caractérisé par : une anesthésie profonde et prolongée, une perte de conscience qui se traduit plus par une déconnexion du patient que par un sommeil véritable, la conservation des réflexes pharyngés et laryngés, le maintien ou une discrète augmentation du tonus musculaire, une habituelle stimulation cardiovasculaire et respiratoire. La durée de l'anesthésie est variable avec la dose et la voie d'administration. Le réveil est précoce mais un certain délai est nécessaire avant que le patient ait récupéré un comportement absolument normal. Il est, le plus souvent, progressif et sans agitation ; mais chez certains sujets, des phénomènes psychomimétiques peuvent survenir à la phase d'émergence ; le réveil peut être retardé en cas d'association de la kétamine avec des barbituriques ou des neuroleptiques. L'analgésie postanesthésique se prolonge bien après la reprise de conscience.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques Le métabolisme de la kétamine s'effectue très rapidement dans le foie, ce dont témoigne la décroissance très rapide des taux plasmatiques. Plusieurs fractions métaboliques ont été identifiées : l'une d'elles possède une très faible action kétamine-like, de l'ordre de 10 %. L'excrétion est essentiellement urinaire sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique terminale d'élimination est d'environ trois heures chez l'homme. Le passage transplacentaire de la kétamine est rapide mais limité.	5.2. Propriétés pharmacocinétiques Le métabolisme de la kétamine s'effectue très rapidement dans le foie, ce dont témoigne la décroissance très rapide des taux plasmatiques. Plusieurs fractions métaboliques ont été identifiées : l'une d'elles possède une très faible action kétamine-like, de l'ordre de 10 %. L'excrétion est essentiellement urinaire sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique terminale d'élimination est d'environ 3 heures chez l'homme. Le passage transplacentaire de la kétamine est rapide mais limité.
5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet.	5.3. Données de sécurité préclinique Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Eau pour préparations injectables.	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Eau pour préparations injectables.
6.2. Incompatibilités Ne pas associer dans la même seringue barbituriques et kétamine.	6.2. Incompatibilités En raison d'une incompatibilité chimique, ne pas associer dans la même seringue barbituriques et kétamine.
6.3. Durée de conservation 3 ans. <u>Après première ouverture :</u> La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 48 heures à 25°C. Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.	6.3. Durée de conservation 3 ans. <u>Après première ouverture :</u> La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 48 heures à 25°C. Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.	6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 5 mL en ampoule (verre de type I). Boîte de 5, 10, 20, 50, 100. 10 mL en ampoule (verre de type I). Boîte de 5, 10, 20, 50, 100. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 5 mL en ampoule (verre de type I). Boîte de 5, 10, 20, 50, 100. 10 mL en ampoule (verre de type I). Boîte de 5, 10, 20, 50, 100. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRE RENAUDIN ZONE ARTISANALE ERROBI 64250 ITXASSOU	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRE RENAUDIN ZONE ARTISANALE ERROBI 64250 ITXASSOU
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours, en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).