

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Kétorolac trométhamine injectable, USP

(kétorolac trométhamine injectable)

Solution stérile pour injection intramusculaire

30 mg/mL

Anti-inflammatoire non stéroïdien(AINS)

MDA inc.
206-2401 Bristol Circle
Oakville, Ontario
L6H 5S9

Date de rédaction:
12 juillet 2018

N° de contrôle: 215430

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE.....	30
RÉFÉRENCES.....	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

**Pr KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE
INJECTABLE, USP**

kétorolac trométhamine injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Intramusculaire	Solution stérile injectable à 30 mg/mL	Alcool à 10 % (p/v), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Voie d'administration intramusculaire :

L'injection intramusculaire de kétorolac trométhamine est indiquée pour :

- le traitement de courte durée (ne dépassant pas 2 jours) de la douleur aiguë modérée ou intense, y compris la douleur consécutive aux grandes interventions chirurgicales abdominales, orthopédiques et gynécologiques.

La durée totale du traitement combiné par voies intramusculaire et orale ne doit pas dépasser 5 jours.

Pour les patients présentant un risque accru d'effets cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables, d'autres stratégies de traitement qui ne comprennent PAS l'utilisation d'AINS doivent d'abord être considérées (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'utilisation de kétorolac trométhamine doit être limitée à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible de façon à réduire au minimum le risque potentiel d'effets cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En tant qu'AINS, le kétorolac trométhamine ne traite PAS la maladie clinique et n'empêche pas sa progression.

En tant qu'AINS, le kétorolac trométhamine soulage uniquement les symptômes et réduit l'inflammation pendant la durée du traitement.

Gériatrie (>65 ans) :

Les données provenant des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation suggèrent que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences quant à l'innocuité du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Le cadre périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que le kétorolac trométhamine n'ait PAS fait l'objet d'études dans cette population de patients, les études réalisées dans ce cadre sur un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 ont montré une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires/thrombo-emboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.
- Durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison d'un risque d'obturation prématurée du canal artériel et de parturition prolongée.
- Durant le travail et l'accouchement, car en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, le kétorolac trométhamine peut altérer la circulation foetale et inhiber les muscles utérins, augmentant ainsi le risque d'hémorragie utérine.
- Lors de l'allaitement en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue au kétorolac trométhamine ou à un autre AINS, y compris à tout composant ou excipient.
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'AAS ou d'un autre AINS (à savoir un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux susmentionnés sont susceptibles de présenter un effet indésirable grave même si elles ont déjà pris des AINS sans problème. On doit aussi tenir compte du potentiel de sensibilité croisée entre les différents AINS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes).
- Ulcère gastrique ou gastroduodéal évolutif ou hémorragie digestive évolutive.
- Affection abdominale inflammatoire.
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémostatiques.
- Troubles de la coagulation, risques élevés d'hémorragie ou d'hémostase incomplète chez les patients en période postopératoire dans les cas d'hémorragie cérébrale soupçonnée ou confirmée.
- Immédiatement avant et pendant toute grande chirurgie quand l'hémostase est critique en raison du risque accru de saignement.
- Insuffisance hépatique grave ou maladie du foie évolutive.

- Insuffisance rénale modérée ou grave (créatinine sérique >442 µmol/L ou clairance de la créatinine <30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou détérioration d'une maladie rénale (les personnes atteintes d'insuffisance rénale moindre risquent une détérioration de leur fonction rénale avec la prise d'AINS et doivent donc être étroitement surveillées) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal).
- Hyperkaliémie connue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Rénal, Équilibre hydrique et électrolytique).
- Utilisation simultanée d'autres AINS, en raison de la possibilité d'effets secondaires additifs et le manque de données démontrant des avantages synergiques.
- Administration sur l'axe neural (épidurale ou intrathécale) de kétorolac trométhamine, étant donné qu'il contient de l'alcool.
- Utilisation simultanée de probénécide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Utilisation simultanée de pentoxifylline (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque d'effets indésirables cardiovasculaires : cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive (NYHAII-IV) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :Cardiovasculaire).

Le kétorolac trométhamine est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Certains AINS augmentent l'incidence d'effets indésirables cardiovasculaires (tels qu'un infarctus du myocarde, un AVC ou des incidents thrombotiques) pouvant être mortels. Le risque peut s'accroître avec la durée du traitement. Ce risque peut être plus élevé chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Le kétorolac trométhamine doit être prescrit avec prudence à tout patient atteint d'une cardiopathie ischémique (y compris, mais sans s'y limiter, un infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine), d'une maladie cérébrovasculaire (y compris, mais sans s'y limiter, un accident vasculaire cérébral (AVC), des épisodes d'ischémie cérébrale transitoire ou d'amaurose transitoire) ou d'une insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV de la NYHA).

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, favoriser la rétention de sodium de façon proportionnelle à la dose et ainsi entraîner une augmentation de la tension artérielle ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Équilibre hydrique et électrolytique).

Les essais cliniques à répartition aléatoire portant sur le **kétorolac trométhamine** n'ont pas été conçus pour déceler les différences quant aux accidents cardiovasculaires lors d'un traitement à long terme. Par conséquent, le **kétorolac trométhamine** doit être prescrit avec prudence.

Risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :Gastro-intestinal)

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut augmenter l'incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex., ulcération gastroduodénale, perforation, obstruction ou hémorragie gastro-intestinale).

Généralités

L'utilisation prolongée de kétorolac trométhamine n'est pas recommandée, car l'incidence d'effets indésirables augmente avec la durée du traitement (voir INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme les patients frêles ou affaiblis sont susceptibles de moins bien tolérer les effets indésirables du médicament, il importe de traiter cette population particulière avec la plus grande prudence. **Pour réduire au minimum le risque qu'un effet indésirable ne survienne, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec les autres AINS, la prudence s'impose au moment de traiter des patients âgés qui sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients présentant un risque élevé, il faut envisager d'autres traitements qui ne comportent pas d'AINS.

Il n'est PAS recommandé d'utiliser le kétorolac trométhamine en conjonction avec d'autres AINS, à l'exception de faibles doses d'AAS pour la prophylaxie cardiovasculaire, étant donné la possibilité d'effets secondaires additifs et le manque de données démontrant des avantages synergiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS).

Carcinogénèse et mutagenèse

(Voir PARTIE II, TOXICOLOGIE : Carcinogénèse, Mutagenèse).

Cardiovasculaire

Le **kétorolac trométhamine** est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Certains AINS augmentent l'incidence d'effets indésirables cardiovasculaires (tels qu'un infarctus du myocarde, un AVC ou des incidents thrombotiques) pouvant être mortels. Le risque peut s'accroître avec la durée du traitement. Ce risque peut être plus élevé chez les patients atteints d'une maladie

cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Le kétorolac trométhamine doit être prescrit avec prudence à tout patient qui présente des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou rénale tels que les affections suivantes (liste NON exhaustive) :

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie / Hyperlipidémie**
- **Diabète sucré**
- **Insuffisance cardiaque congestive (classe I de la NYHA)**
- **Coronaropathie (athérosclérose)**
- Artériopathies périphériques
- **Tabagisme**
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut causer de l'hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut augmenter le risque d'effets cardiovasculaires indésirables tels que ceux mentionnés plus haut. Il faut donc surveiller régulièrement la tension artérielle. L'arrêt du traitement avec le kétorolac trométhamine doit être envisagé en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension.

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut causer de la rétention d'eau et un œdème et, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, exacerber l'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Rénal, Équilibre hydrique et électrolytique).

D'autres stratégies de traitement, qui excluent l'utilisation d'AINS, devraient d'abord être envisagées pour les patients à risque élevé d'effets cardiovasculaires indésirables. **Afin de réduire au minimum les risques potentiels d'effets cardiovasculaires indésirables, il faut prescrire la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.**

Endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes: Le kétorolac trométhamine doit PAS être substitué aux corticostéroïdes. Il ne traite pas l'insuffisance surrénalienne. L'arrêt brusque des corticostéroïdes peut exacerber une maladie répondant à la corticothérapie. S'il faut interrompre une corticothérapie prolongée chez un patient, il faut prendre soin d'en diminuer graduellement la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes).

Gastro-intestinal

Une toxicité gastro-intestinale grave, parfois mortelle, peut se manifester en tout temps, sous forme d'ulcère gastrique, d'ulcère gastroduodéal, d'inflammation, de perforation, d'obstruction ou d'hémorragie digestive, avec ou sans symptôme, chez les patients traités aux AINS tels que le kétorolac trométhamine. Des problèmes mineurs du tractus digestif supérieur comme la dyspepsie peuvent survenir couramment à tout moment. Le professionnel de la santé doit rester attentif aux ulcérations et aux hémorragies chez les patients traités au kétorolac trométhamine, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux antérieurs. La plupart des événements gastro-intestinaux mortels signalés spontanément sont survenus chez des patients âgés ou affaiblis, de

sorte que le traitement de cette population doit faire l'objet d'une attention toute particulière. L'augmentation des doses accroît l'incidence de ces complications. **Afin de réduire au minimum les risques potentiels d'effets gastro-intestinaux indésirables, il faut prescrire la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.** D'autres stratégies de traitement, qui excluent l'utilisation d'AINS, devraient être envisagées pour les patients à risque élevé d'effets gastro-intestinaux indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie).

Il est important de renseigner les patients sur les signes et symptômes d'une toxicité gastro-intestinale grave. De même, il faut les avertir d'arrêter l'utilisation de kétorolac trométhamine et de communiquer avec un médecin immédiatement s'ils éprouvent de tels signes ou symptômes. L'utilité d'un dépistage régulier au moyen d'analyses de laboratoire n'a PAS été démontrée ni n'a été adéquatement évaluée. La plupart des patients qui ont subies effets indésirables graves au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur pendant un traitement aux AINS ne présentaient aucun symptôme. Les ulcères gastro-intestinaux du tractus supérieur, les hémorragies ou les perforations causés par les AINS semblent survenir chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. La tendance se maintient, ce qui accroît la probabilité qu'une réaction gastro-intestinale grave se produise à un moment donné pendant le traitement. Même un traitement à court terme présente des risques.

Le kétorolac trométhamine doit être prescrit avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragie digestive, puisque ces derniers, pendant un traitement aux AINS, présentent un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à ceux qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque.

Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération gastro-intestinale et d'hémorragie digestive, on retrouve l'infection à *Helicobacter pylori*, l'âge avancé, un traitement prolongé aux AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé et l'utilisation concomitante de l'un des médicaments suivants :

- Anticoagulant (p. ex., warfarine)
- Agent antiplaquettaire (p. ex., AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïde oral (p. ex., prednisone)
- Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Une surveillance médicale étroite des patients sujets aux irritations digestives est recommandée. Dans ces cas, le médecin devra peser les avantages et les risques possibles du traitement.

Rien ne prouve de façon certaine que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine ou d'antiacides prévienne les effets gastro-intestinaux indésirables ou permette la poursuite du traitement au kétorolac trométhamine lorsque ces effets surviennent.

Génito-urinaire

Certains AINS peuvent causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à n'importe quel moment après le début d'un traitement aux AINS. Certains cas se sont aggravés en poursuivant le traitement. Si des symptômes urinaires se manifestent sans autre explication, il faut **arrêter**

immédiatement le traitement jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Cet arrêt doit se faire avant d'effectuer des tests urologiques ou de commencer tout traitement.

Hématologique

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines interfèrent à divers degrés avec la fonction plaquettaire. Par conséquent, lors de l'administration de kétorolac trométhamine, il faut surveiller étroitement les patients qui pourraient être sensibles à cette interférence, comme ceux qui prennent des anticoagulants ou encore ceux qui souffrent d'hémophilie ou de troubles plaquettaires.

Le kétorolac trométhamine inhibe la fonction plaquettaire et peut prolonger le temps de saignement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets antiplaquettaires). Il ne modifie pas la numération plaquettaire, le temps de Quick ni le temps de céphaline.

Anticoagulants : Les résultats de nombreuses études ont révélé que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmentait le risque de saignements. L'administration conjointe de kétorolac trométhamine et de warfarine nécessite un suivi étroit du rapport international normalisé (RIN).

Il peut y avoir une augmentation des saignements même en présence d'un suivi du RIN.

Il faut faire preuve de prudence et exercer une étroite surveillance lorsqu'on administre du kétorolac trométhamine à des patients qui reçoivent un traitement modifiant l'hémostase. L'usage concomitant de kétorolac trométhamine avec de l'héparine à faible dose (2 500 à 5 000 unités toutes les 12 heures), de la warfarine et des dextrans à titre prophylactique peut également accroître les risques de saignements.

Chez les patients sous anticoagulants, le risque d'hématomes intramusculaires consécutifs à l'injection de kétorolac trométhamine est plus élevé.

Il faut surveiller attentivement le temps de Quick chez tous les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant oral concomitant avec le kétorolac trométhamine.

L'administration de kétorolac trométhamine injectable avec deux doses de 5 000 unités d'héparine à 11 volontaires sains a entraîné un temps de saignement moyen de 6,4 min (3,2 à 11,4 min) comparativement à un temps moyen de 6,0 min (3,4 à 7,5 min) pour l'héparine seule et de 5,1 min (3,5 à 8,5 min) pour un placebo.

Le kétorolac trométhamine ne diminue que légèrement la liaison in vitro de la warfarine aux protéines plasmatiques (99,3 % comparativement à 99,5 %) à des concentrations plasmatiques de 5 à 10 µg/mL.

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent prolonger le temps de saignement chez certains patients. À la différence de l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est moins important, ou de plus courte durée, et est réversible. L'inhibition de la fonction plaquettaire par le kétorolac trométhamine est normalisée de 24 à 48 heures après l'arrêt du médicament.

Le kétorolac trométhamine et les autres AINS n'ont pas prouvé leur efficacité à titre d'agents antiplaquettaires et ne doivent donc PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques ou cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., au moyen de l'AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données ont démontré que l'administration conjointe d'AINS et d'AAS peut atténuer de façon significative les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS).

L'administration concomitante de kétorolac trométhamine avec une faible dose d'AAS accroît le risque d'ulcération gastro-intestinale et de complications liées à ce type de lésion.

Dyscrasies sanguines : Les dyscrasies sanguines (p. ex., neutropénie, leucopénie, thrombopénie, anémie aplasique et agranulocytose) associées à l'utilisation des AINS sont rares, mais peuvent néanmoins survenir et avoir des conséquences graves.

Les AINS, dont le kétorolac trométhamine, peuvent parfois provoquer une anémie, laquelle pourrait être due à une rétention d'eau, à des hémorragies digestives ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas encore été complètement élucidé. Il faut vérifier l'hémoglobininémie ou l'hématocrite des patients qui suivent un traitement à long terme aux AINS, dont le kétorolac trométhamine, au moindre signe ou symptôme d'anémie ou de saignement.

Hémorragie et utilisation périopératoire de kétorolac trométhamine injectable : Des hématomes postopératoires et d'autres symptômes de saignement de la plaie ont été signalés lors de l'utilisation périopératoire de kétorolac trométhamine injectable par voie intramusculaire. Le médecin doit être conscient du risque d'hémorragie lorsque l'hémostase est critique, notamment dans les cas de résection de la prostate, d'amygdalectomie ou de chirurgie esthétique. Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué en présence de troubles de la coagulation. Les patients qui reçoivent un traitement médicamenteux modifiant l'hémostase doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors de l'administration de kétorolac trométhamine.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme avec les autres AINS, on constate que jusqu'à 15 % des patients peuvent subir des élévations marginales de l'une ou de plusieurs enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline). Lors d'un traitement continu, ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou finir par disparaître.

Lors d'études cliniques contrôlées, des élévations importantes (plus de 3 fois les valeurs normales) des niveaux sériques des transaminases, à savoir l'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT), ont été observées chez moins de 1 % des patients.

Tout patient présentant des symptômes ou des signes suggérant une dysfonction hépatique ou présentant des anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique devrait faire l'objet d'un examen en vue d'évaluer la possibilité de réactions hépatiques plus graves durant le traitement. Des réactions hépatiques graves, comme l'ictère et des cas d'hépatite, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, dont certains se sont révélés mortels, ont été rapportées lors

de l'utilisation d'AINS.

Bien que ces réactions soient rares, il est recommandé d'interrompre le traitement au kétorolac trométhamine si les anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, si des symptômes et des signes cliniques d'une maladie hépatique surviennent (p. ex., ictère) ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex., éosinophilie, éruption cutanée associée, etc.).

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou qui présentent une affection hépatique évolutive. Une surveillance étroite est recommandée s'il est nécessaire de prescrire ce médicament à un patient atteint d'insuffisance hépatique. L'administration de kétorolac trométhamine à des patients qui présentent des antécédents d'hépatopathie doit faire l'objet de prudence. Chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique causée par une cirrhose, il n'y a pas de changements importants de la clairance du kétorolac trométhamine sur le plan clinique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques).

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients atteints d'hépatite ou de cholestase en phase évolutive.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes : Comme c'est le cas pour les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients qui n'avaient pas au préalable été exposés au kétorolac trométhamine. Il faut être en mesure de neutraliser ces réactions lorsqu'on administre la première dose de kétorolac trométhamine injectable. Depuis la commercialisation du produit, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été rapportés chez les patients ayant reçu du kétorolac trométhamine. On ne doit pas administrer de kétorolac trométhamine aux patients présentant le syndrome de Widal. Ce syndrome se manifeste habituellement chez les patients asthmatiques qui présentent une rhinite, avec ou sans polypes nasaux, ou un bronchospasme grave, potentiellement mortel après la prise d'AAS ou de tout autre AINS (voir CONTRE-INDICATIONS).

Intolérance à l'AAS : On ne doit PAS administrer de kétorolac trométhamine aux patients atteints du syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou toute autre manifestation allergique est induite par la prise d'AAS ou de tout autre AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux susmentionnés sont également susceptibles de présenter un effet indésirable grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans problème (voir CONTRE-INDICATIONS).

Sensibilité croisée : Les patients sensibles à l'un des AINS peuvent également être sensibles à n'importe quel autre AINS.

Réactions cutanées graves : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

Immunitaire

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :Infection, Méningite aseptique)

Infection

Comme pour les autres AINS, le kétorolac trométhamine peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique :Avec certains AINS, on a parfois observé les symptômes de la méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre et obscurcissement de la conscience). Les patients présentant des maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, maladies du collagène mixtes, etc.) y semblent prédisposés. Le médecin doit donc rester attentif à l'apparition de cette complication chez ces patients.

Neurologique

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision brouillée, des vertiges, des acouphènes, une perte d'audition, de l'insomnie ou de la dépression lors de l'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine. Si les patients éprouvent de tels effets indésirables, ils doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils participent à des activités qui exigent de la vigilance.

Ophthalmologique

On a signalé des cas de vision embrouillée ou de baisse de l'acuité visuelle lors de l'utilisation d'AINS. Si de tels symptômes se manifestent, le traitement au kétorolac trométhamine doit être interrompu et un examen ophtalmologique doit être effectué. Un examen ophtalmologique doit être effectué à intervalles réguliers chez tout patient recevant du kétorolac trométhamine pendant une longue période de temps.

Considérations périopératoires

(Voir CONTRE-INDICATIONS : Pontage aortocoronarien, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :Hémorragie et utilisation péri opératoire de kétorolac trométhamine injectable)

Psychiatrique

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Neurologique)

Rénal

L'administration à long terme d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose médullaire rénale et d'autres anomalies pathologiques rénales. Chez l'humain, on a signalé des cas d'insuffisance rénale aiguë, de néphrite interstitielle aiguë, de nécrose médullaire rénale, d'hématurie, de faible degré de protéinurie et, parfois, de syndrome néphrotique.

L'insuffisance rénale due à la prise d'AINS a été notée chez des patients présentant une affection rénale préexistante entraînant la réduction du volume sanguin ou du débit sanguin rénal, où les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de l'irrigation sanguine rénale et du débit de la filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines et causer une détérioration de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce genre de réaction sont ceux qui présentent déjà une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min ou 1 ml/s), qui sont déshydratés, qui suivent un régime hyposodique, qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, de dysfonction hépatique, de qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, des diurétiques, de sepsie ainsi que les patients âgés. On a rapporté des cas d'insuffisance rénale grave et potentiellement mortels chez des patients qui présentaient une fonction rénale normale ou une dysfonction rénale après un traitement de courte durée avec un AINS. Même les patients à risque qui tolèrent bien un traitement aux AINS dans des conditions stables peuvent décompenser à la suite d'un stress additionnel (p. ex., déshydratation due à une gastro-entérite). L'arrêt de l'AINS entraîne habituellement un retour à l'état précédant le traitement.

Les AINS tels que le kétorolac trométhamine doivent être administrés avec prudence aux patients très déshydratés. On recommande de réhydrater le patient avant de commencer le traitement. On doit aussi faire preuve de prudence chez les patients présentant une maladie rénale.

Des élévations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine ont été signalées au cours d'essais cliniques menés avec le kétorolac trométhamine. Il est contre indiqué chez les patients ayant une dysfonction rénale modérée ou grave.

Maladie rénale avancée : (voir CONTRE-INDICATIONS)

Équilibre hydrique et électrolytique : L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose qui peut entraîner une rétention d'eau et de l'œdème qui, à leur tour, peuvent causer de l'hypertension, de l'œdème et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Une rétention de chlorure de sodium, une oligurie et des élévations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine ont également été signalés chez des patients traités au kétorolac trométhamine. On doit donc prescrire avec prudence le kétorolac trométhamine aux patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, de diminution de la fonction cardiaque, de décompensation cardiaque, d'hypertension, ou encore aux patients âgés ou à ceux qui présentent d'autres états pouvant prédisposer à la rétention d'eau (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, les personnes âgées ou les personnes qui reçoivent un traitement concomitant par des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Les électrolytes doivent être contrôlés à intervalles réguliers (voir CONTRE-INDICATIONS).

Respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est peu fréquent, mais constitue une importante indication de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il se rencontre plus fréquemment chez les asthmatiques qui présentent des polypes nasaux.

Fonction sexuelle/reproduction/fertilité

L'utilisation de kétorolac trométhamine, comme tout autre médicament qui inhibe la synthèse des prostaglandines par l'intermédiaire de la cyclo-oxygénase, risque de nuire à la fertilité et n'est donc pas recommandée aux femmes qui désirent concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont de la

difficulté à devenir enceintes ou qui subissent des examens pour infertilité, le retrait de kétorolac trométhamine devrait être envisagé.

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves et potentiellement mortelles, comme le syndrome Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliative et l'érythème polymorphe ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Puisque l'incidence de ce type de réactions est peu élevée, elles ont habituellement été signalées lors de la surveillance post-commercialisation chez des patients qui prenaient aussi d'autres médicaments pouvant causer des réactions cutanées graves. Le lien de causalité n'a donc PAS clairement été établi. Ces réactions peuvent menacer la vie, mais elles peuvent être réversibles si l'on cesse d'administrer l'agent causal et si l'on prescrit un traitement approprié. Il faut aviser les patients qu'en cas d'éruption cutanée ils doivent cesser de prendre tout AINS et communiquer avec leur médecin afin d'obtenir une consultation et les conseils appropriés, y compris la cessation d'autres types de traitement.

Populations particulières

***Femmes enceintes* : Le kétorolac trométhamine est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et du risque de parturition prolongée (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE).**

La prescription de kétorolac trométhamine doit faire l'objet de prudence durant les deux premiers trimestres de la grossesse (voir TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse ou au développement embryofœtal. Les données d'études épidémiologiques semblent indiquer que le risque de fausse couche et de malformation cardiaque est plus élevé après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été associée à une augmentation de la perte pré- et post-implantation et à la létalité embryofœtale. Par ailleurs, une incidence accrue de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant l'organogenèse.

Le kétorolac trométhamine n'est pas recommandé durant le travail et l'accouchement, car en raison de son effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, il peut altérer la circulation fœtale et inhiber les contractions utérines, augmentant ainsi le risque d'hémorragie utérine (voir CONTRE-INDICATIONS).

***Femmes qui allaitent* :**(voir CONTRE-INDICATIONS)

***Pédiatrie* :** (voir CONTRE-INDICATIONS)

***Gériatrie* :** Les patients âgés de plus de 65 ans (désignés dans ce document comme étant des personnes âgées ou des patients âgés) et ceux qui sont frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter une variété d'effets indésirables lors de l'utilisation d'AINS. L'incidence de ces effets

indésirables augmente avec l'intensité de la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les effets des ulcérations et des saignements. La plupart des effets gastro-intestinaux mortels se sont produits au sein de cette population. Les patients âgés courent également des risques de lésions dans la partie inférieure de l'œsophage, y compris des ulcérations et des saignements. Pour ces patients, on doit envisager l'administration d'une dose initiale inférieure à celle habituellement recommandée et ajuster ensuite la posologie individuellement, au besoin et sous étroite surveillance.

Le suivi post-commercialisation du kétorolac trométhamine semble indiquer que le risque d'hémorragie, de perforation et d'ulcération gastro-intestinales est plus élevé chez les personnes âgées, et que la plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles signalées spontanément surviennent dans la population âgée. Ceci s'applique surtout aux patients âgés qui reçoivent une dose quotidienne moyenne supérieure à 60 mg de kétorolac trométhamine. Il faut faire preuve d'une plus grande prudence et prescrire la dose efficace la plus faible aux personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), car cette population élimine le kétorolac trométhamine plus lentement (voir PHARMACOCINÉTIQUE).

Surveillance et essais de laboratoire

Les analyses et le suivi des éléments ci-dessous sont recommandés dans les différentes populations de patients qui utilisent du kétorolac trométhamine. Cette liste n'est pas exhaustive.

- Les paramètres de la fonction rénale tels que la créatinine sérique et l'azote sérique (en cas de prescription concomitante d'antihypertenseurs, de méthotrexate, de cyclosporine, d'adréno-corticoïdes et chez les patients sensibles aux effets rénaux des AINS, par exemple en présence d'insuffisance rénale ou de déshydratation). Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.
- La tension artérielle (en cas de prescription concomitante d'antihypertenseurs et chez les patients sensibles présentant une rétention aqueuse).
- Le RIN et les effets des anticoagulants (en cas de prescription concomitante d'anticoagulants oraux). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique.
- La concentration plasmatique de lithium (en cas de prescription concomitante de lithium).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables des AINS les plus courants sont des réactions gastro-intestinales, dont la plus grave est l'ulcère gastroduodénal, avec ou sans saignement. Des décès sont parfois survenus, surtout chez des personnes âgées.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent

pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Kétorolac trométhamine injectable

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été signalés au cours des études d'efficacité clinique menées sur le kétorolac trométhamine injectable. Les participants à ces études (N=660) ont reçu des doses uniques de 30 mg (N=151) ou plusieurs doses de 30 mg (N=509) pendant une période de 5 jours ou moins pour le soulagement de la douleur consécutive à une intervention chirurgicale. Ces effets indésirables ne sont pas nécessairement associés au médicament.

Tableau1 :Effets indésirables les plus fréquents pendant les essais cliniques (10-13 %, 4-9 %et2-3 %)

Système organique	Fréquence	Effets indésirables
Système nerveux	De 10 à 13 %	Somnolence
	De 4 à 9 %	Céphalées
	De 2 à 3 %	Transpiration, étourdissements
Appareil digestif	De 10 à 13 %	Nausées
	De 4 à 9 %	Vomissements
Lieu d'injection	De 4 à 9 %	Douleur au lieu d'injection
Système cardiovasculaire	De 2 à 3 %	Vasodilation

Tableau2 : Effets indésirables les moins fréquents pendant les essais cliniques(< 1 %)

Système nerveux	Insomnie, augmentation de la sécheresse buccale, rêves étranges, anxiété, dépression, paresthésie, nervosité, réaction paranoïde, troubles du langage, euphorie, augmentation de la libido, soif excessive, trouble de la concentration, excitation.
Appareil digestif	Flatulence, anorexie, constipation, diarrhée, dyspepsie, plénitude gastrique, hémorragie digestive, douleurs gastro-intestinales, méléna, mal de gorge, anomalies de la fonction hépatique, rectoragie, stomatite.
Système cardiovasculaire	Hypertension, douleur thoracique, tachycardie, hémorragie, palpitations, embolie pulmonaire, syncope, tachycardie ventriculaire, pâleur, bouffées vasomotrices.
Lieu d'injection	Réaction au lieu d'injection.

Ensemble de l'organisme	Asthénie, fièvre, dorsalgie, frissons, douleur, cervicalgie.
Organes des sens	Dysgueusie, acouphène, vision brouillée, diplopie, hémorragie rétinienne.
Appareil locomoteur	Myalgie, contractions musculaires.
Appareil respiratoire	Asthme, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hoquet, rhinite.
Peau et annexes cutanées	Prurit, éruption cutanée, hématome sous-cutané, affection cutanée.
Appareil génito-urinaire	Dysurie, rétention d'urine, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions, vaginite.
Métabolisme et nutrition	Œdème, hypokaliémie, hypovolémie.
Systèmes hématologique et lymphatique	Anémie, trouble de la coagulation, purpura.

Résultats anormaux d'analyses hématologiques et cliniques

Des hausses de l'azote uréique sanguin (AUS) et de la créatinine ont été signalées au cours d'essais cliniques menés avec le kétorolac trométhamine injectable.

Effets indésirables post-commercialisation

Des effets indésirables additionnel sont été signalés à la suite de sa commercialisation mondiale. Étant donné que ces effets ont été déclarés volontairement au sein d'une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au kétorolac trométhamine.

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament chez des patients ayant reçu l'une ou l'autre préparation de kétorolac trométhamine.

Manifestations rénales : insuffisance rénale aiguë, douleur lombaire avec ou sans hématurie ou azotémie, néphrite, hyponatrémie, hyperkaliémie, syndrome hémolytique et urémique, rétention urinaire.

Réactions d'hypersensibilité : bronchospasme, œdème laryngé, asthme, hypotension, bouffées vasomotrices, éruption cutanée, anaphylaxie, œdème de Quincke et réactions anaphylactoïdes. Ces réactions sont survenues chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents d'hypersensibilité.

Manifestations gastro-intestinales : hémorragie digestive, ulcère gastroduodéal, perforation de la muqueuse digestive, pancréatite, méléna, œsophagite, hématémèse.

Manifestations hématologiques : hémorragie de la plaie post-opératoire, nécessitant rarement une transfusion sanguine (voir PRÉCAUTIONS), thrombopénie, épistaxis, leucopénie, hématome et augmentation du temps de saignement.

Système nerveux central : convulsions, rêves étranges, hallucinations, hypercinésie, perte de l'ouïe, méningite aseptique, symptômes extrapyramidaux, réactions psychotiques.

Manifestations hépatiques : hépatite, insuffisance hépatique, ictère cholestatique.

Système cardiovasculaire : œdème pulmonaire, hypotension, bouffées vasomotrices, bradycardie.

Reproduction chez la femme : infertilité.

Dermatologie : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, éruption maculo-papuleuse, urticaire.

Ensemble de l'organisme : infection.

Appareil génito-urinaire : néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, hausse des taux sériques d'urée et de créatinine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Acide acétylsalicylique(AAS)ou autres AINS :L'utilisation de kétorolac trométhamine en conjonction avec la plupart des autres AINS, y compris ceux en vente libre (comme l'ibuprofène), à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires n'est PAS recommandée, étant donné le manque de données démontrant des avantages synergiques et la possibilité d'effets secondaires additifs.

Exceptionnellement, une faible dose d'AAS à des fins de protection cardiovasculaire peut être prescrite lorsqu'un autre AINS est utilisé à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires, mais il faut garder à l'esprit qu'une administration concomitante d'AINS entraîne la possibilité d'effets indésirables additifs.

Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent nuire aux effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en raison d'une concurrence pour l'accès au site actif de cyclo-oxygénase-1.

Selon les études in vitro, à la concentration thérapeutique des salicylés (300 µg/mL), la liaison du kétorolac trométhamine est réduite d'environ 99,2 % à 97,5 %, ce qui peut, potentiellement, doubler la concentration plasmatique de kétorolac trométhamine sous forme libre.

Antiacides :Rien ne prouve de façon certaine que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine ou d'antiacides prévienne les effets gastro-intestinaux ou permette la poursuite du traitement au kétorolac trométhamine si des effets indésirables surviennent.

Anticoagulants : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :Hématologique,Anticoagulants).

Antihypertenseurs : Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peut entraîner un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. On doit alors intensifier la surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale (y compris les électrolytes) puisqu'il peut y avoir occasionnellement une augmentation substantielle de la tension artérielle.

Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS) : L'administration concomitante d'agents antiplaquettaires et d'AINS tels que le kétorolac trométhamine est associée à un risque accru d'hémorragie en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Effets antiplaquettaires).

Cyclosporine : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, rénal).

Digoxine : L'administration concomitante d'un AINS avec de la digoxine peut entraîner une augmentation de la concentration de digoxine, ce qui peut causer une intoxication digitalique. Il peut être nécessaire d'intensifier la surveillance et d'effectuer des ajustements posologiques du glucoside digitalique durant et après l'utilisation concomitante d'un AINS. Le kétorolac trométhamine ne modifie pas la liaison de la digoxine aux protéines.

Diurétiques : Les données des études cliniques ainsi que les observations post-commercialisation ont montré que les AINS peuvent atténuer les effets des diurétiques.

Le kétorolac trométhamine réduit d'environ 20 % l'effet du furosémide sur la diurèse chez les sujets normo volémiques. Il faut donc porter une attention spéciale aux cas de décompensation cardiaque.

Glucocorticoïdes : Les données de certaines études cliniques démontrent que l'administration concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux comme les ulcérations et les saignements. Les cas sont plus fréquents chez les personnes âgées (> 65 ans).

Lithium : Au moment d'entreprendre ou de cesser un traitement aux AINS, il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique du lithium puisqu'elle peut augmenter. On a signalé que certains AINS inhibent la clairance rénale du lithium, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique et de la toxicité potentielle du lithium. L'effet du kétorolac trométhamine sur la concentration plasmatique du lithium n'a pas été étudié. Des hausses de la concentration plasmatique de lithium ont été signalées durant le traitement au kétorolac trométhamine.

Méthotrexate : La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS, car elle entraîne la réduction de la clairance du méthotrexate et en accroît ainsi la toxicité. Si l'utilisation concomitante du méthotrexate et des AINS est nécessaire, il y a lieu de surveiller la formule sanguine et la fonction rénale. L'administration concomitante d'AINS et d'un médicament potentiellement myélotoxique, comme le méthotrexate, est un facteur prédisposant à une cytopénie.

Pentoxifylline : L'administration concomitante de kétorolac trométhamine injectable et de pentoxifylline augmente le risque de saignements et n'est donc pas recommandée.

Probénécide : L'administration concomitante du kétorolac trométhamine et du probénécide entraîne une diminution de la clairance et du volume de distribution du kétorolac et une augmentation importante de sa concentration plasmatique (environ le triple) et de sa demi-vie terminale (environ le double). L'utilisation concomitante du kétorolac trométhamine et du probénécide n'est donc pas recommandée.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : L'administration concomitante des AINS et des ISRS peut accroître le risque d'ulcération et de saignements gastro-intestinaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).

Interaction médicament-aliments

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interaction médicament-herbes médicinales

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interaction médicament-analyses de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

Interaction médicament-mode de vie

Effets potentiels sur la conduite et l'utilisation de machines : Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou une dépression lors de l'utilisation de kétorolac trométhamine. Les patients doivent donc faire preuve de prudence lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses qui demandent de la vigilance.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'emploi de kétorolac trométhamine devrait être limité à la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

En aucun cas, la durée du traitement au kétorolac trométhamine ne devrait dépasser 7 jours.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Adultes (> 18 ans) : Il convient d'ajuster la posologie en fonction de l'intensité de la douleur et de la réponse du patient au médicament.

Voie intramusculaire : La dose initiale habituelle recommandée est de 10 à 30 mg, selon l'intensité de la douleur. Par la suite, la posologie peut varier de 10 à 30 mg toutes les 4 à 6 heures de façon à soulager la douleur. Il y a lieu d'administrer la dose efficace la plus faible possible.

L'administration de kétorolac trométhamine injectable doit se limiter à une brève période (pas plus

de 2 jours) et la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 120 mg, car il semble que le risque de toxicité augmente lorsque le traitement aux doses recommandées se prolonge (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). L'administration prolongée de doses quotidiennes multiples de kétorolac trométhamine injectable n'a pas été étudiée de façon exhaustive. L'expérience acquise en ce qui a trait à l'administration par voie intramusculaire pendant plus de 3 jours est limitée puisque la vaste majorité des patients prennent leur médicament par voie orale ou n'ont plus besoin de traitement analgésique après cette période.

Passage de la voie parentérale à la voie orale

Lorsque des comprimés de kétorolac trométhamine sont utilisés à la suite d'un traitement au kétorolac parentéral, la dose quotidienne cumulative totale du kétorolac (oral + parentéral) le jour de la substitution ne doit pas dépasser 60 mg chez le patient âgé ou 120 mg chez l'adulte plus jeune. Par la suite, la dose orale ne doit pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 40 mg. Le kétorolac trométhamine injectable devrait être remplacé par un analgésique oral dès que possible.

La durée totale du traitement combiné par voies intramusculaire et orale ne doit pas dépasser 5 jours.

Insuffisance rénale

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (créatinine sérique >442 µmol/L). Le kétorolac trométhamine doit être administré avec prudence aux patients ayant une insuffisance rénale moins grave (créatinine sérique de 170 à 442 µmol/L). Ces patients doivent recevoir une dose réduite de kétorolac trométhamine, et leur état rénal doit être surveillé de près. On recommande de réduire de moitié la posologie quotidienne, qui ne devrait pas dépasser 60 mg. La dialyse n'élimine pas le kétorolac de la circulation sanguine de façon appréciable.

Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive. Le kétorolac trométhamine doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique/biliaire/pancréatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique.

Personnes âgées, frêles ou affaiblies

Ces patients courent un risque accru de conséquences graves des effets indésirables.

Voie parentérale : On recommande d'administrer les doses les moins élevées de la posologie. La dose initiale doit être de 10 mg. La dose quotidienne totale de kétorolac trométhamine injectable chez le sujet âgé ne doit pas dépasser 60 mg.

Dose oubliée

La dose oubliée doit être administrée dès qu'on se rend compte de l'oubli. Le traitement peut ensuite

se poursuivre selon l'horaire recommandé. Il ne faut jamais administrer deux doses de kétorolac trométhamine simultanément.

Administration

Les médicaments injectables doivent être examinés avec soin avant d'être administrés, afin de déceler la présence de toute particule ou une coloration anormale.

SURDOSE

Signes et symptômes : Les surdoses de kétorolac trométhamine ont été associées, selon le cas, à une douleur abdominale, à des nausées, à des vomissements, à une hyperventilation, à des ulcères gastroduodénaux ou à une gastrite érosive, à des hémorragies digestives et à un dysfonctionnement rénal qui se sont généralement résorbés après l'arrêt du traitement. Une acidose métabolique a été signalée après une surdose intentionnelle. De l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire, le coma et le décès ont été signalés, quoique rarement, après une surdose importante d'AINS. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées avec la consommation d'AINS à des doses thérapeutiques et peuvent également se produire à la suite d'une surdose.

Au cours d'une étude gastroscopique chez des sujets en bonne santé, des doses quotidiennes de 360 mg administrées à intervalles de 8 heures pendant 5 jours consécutifs (3 fois la dose maximale recommandée) ont provoqué de la douleur et des ulcères gastroduodénaux qui se sont résorbés après l'arrêt du traitement.

Traitement

Le patient doit recevoir un traitement symptomatique à la suite d'une surdose. Il n'y a pas d'antidote particulier. La dialyse n'élimine pas le kétorolac de la circulation sanguine de façon appréciable.

Pour traiter une surdose présumée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le soulagement de la douleur est comparable que le kétorolac trométhamine soit administré par voie intramusculaire ou par voie orale. L'effet analgésique maximal survient de 2 à 3 heures après l'administration sans aucune différence statistiquement significative entre les doses recommandées. La plus grande différence entre les doses fortes et les doses faibles de kétorolac trométhamine administrées par l'une ou l'autre voie est la durée de l'analgésie.

Mode d'action

Le kétorolac trométhamine est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté d'une activité analgésique par l'intermédiaire de ses effets périphériques. Comme pour d'autres AINS, le mode d'action du kétorolac n'est pas totalement compris, mais il pourrait être lié à l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

Pharmacodynamique

Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est linéaire après l'administration d'une ou de plusieurs doses. La concentration plasmatique atteint l'état d'équilibre au bout d'une journée lorsque le médicament est administré à raison de 4 fois par jour.

Après l'administration par voie intramusculaire d'une dose de 30 mg, la concentration plasmatique maximale, qui varie de 2,2 à 3,0 µg/mL, est atteinte en 50 minutes en moyenne. La demi-vie plasmatique terminale varie de 3,5 à 9,2 heures chez les jeunes adultes, et de 4,7 à 8,6 heures chez les personnes âgées (âge moyen : 72 ans).

Chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale, on observe une réduction de la clairance du kétorolac trométhamine et une augmentation de sa demi-vie terminale (voir le tableau 3 ci-après).

L'hémodynamique des patients anesthésiés n'a pas été modifiée par l'administration parentérale de kétorolac trométhamine.

Une série d'études ont été menées chez la souris, le rat, le lapin, le singe et l'humain dans le but de dégager les caractéristiques du profil pharmacocinétique du kétorolac sous forme d'acide libre et du kétorolac trométhamine. Par la suite, on a choisi de mettre au point le composé sous forme de sel en raison de son absorption plus rapide et complète.

Absorption : Le kétorolac trométhamine a été absorbé rapidement (T_{max} de 0,25 à 1,5 heure) et complètement après administration par voie orale et intramusculaire chez l'animal (> 87 %) et l'humain (> 99 %).

Distribution : Le volume de distribution du kétorolac a été évalué après administration intraveineuse et a varié de 0,09 L/kg chez la souris à 0,38 L/kg chez le rat; il a été de 0,15 L/kg, en moyenne, chez l'humain.

Le taux de liaison du kétorolac aux protéines plasmatiques s'est révélé très élevé chez l'humain (99,2 %), le singe (98,3 %) et le lapin (98,2 %), moyennement élevé chez le rat (92,1 %) et peu élevé chez la souris (72,0 %). La liaison était indépendante de la concentration du produit chez toutes les espèces étudiées.

La distribution tissulaire de la radioactivité associée au kétorolac a été étudiée chez la souris mâle. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans le rein, seul organe dont les concentrations surpassaient (de 50 % environ) les taux plasmatiques à tous les points de référence dans le temps. Les concentrations les plus faibles ont été observées dans le cerveau. Tous les tissus ont toutefois éliminé rapidement la radioactivité associée au kétorolac, la demi-vie tissulaire étant inférieure à 3,6 heures.

Des études de distribution menées chez des lapines et des rates en gestation ont montré que la radioactivité associée au kétorolac se retrouvait dans le fœtus à des concentrations faibles, néanmoins mesurables – moins de 15 % chez le lapin et de 6 % chez le rat –, établies selon le rapport entre les concentrations plasmatiques ou sanguines fœtales et maternelles. La radioactivité associée au kétorolac s'est également retrouvée dans le lait des animaux qui allaitaient. Chez les rates, les concentrations de radioactivité étaient jusqu'à quatre fois plus élevées dans le lait que dans le plasma en tout temps. Chez les lapines, cependant, les concentrations dans le lait n'atteignaient qu'environ 12 % des concentrations plasmatiques.

Clairance et demi-vie : La pharmacocinétique du kétorolac chez l'humain est linéaire après l'administration d'une ou de plusieurs doses par voie intramusculaire. La concentration plasmatique atteint l'état d'équilibre après l'administration du médicament toutes les 6 heures pendant une journée. Aucune modification de la clairance ne s'est produite après une administration prolongée. La demi-vie plasmatique du kétorolac a varié de 2,1 heures chez le lapin à 6,6 heures chez le macaque rhésus et à 7,7 heures chez la souris. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique a été de 6,0 heures en moyenne. La clairance plasmatique totale a varié de 0,44 mL/min/kg chez la souris, à 2,44 mL/min/kg chez le rat et a atteint 0,35 mL/min/kg, en moyenne, chez l'humain.

Métabolisme : Le kétorolac est principalement métabolisé dans le foie. La principale voie métabolique du kétorolac chez l'humain est la glucuroconjugaison. La p-hydroxylation est une autre voie métabolique mineure.

Des études in vitro et in vivo ont démontré que le kétorolac administré à répétition n'induisait ni n'inhibait son propre métabolisme ni celui d'autres médicaments comme l'aniline, l'éthylmorphine et l'hexobarbital.

Après l'administration de doses par voie orale, le métabolisme de premier passage a été modéré (d'environ 20 %) chez l'humain, mais plus important (d'environ 50 %) chez le lapin.

Le profil du métabolisme et de l'élimination du kétorolac et de ses métabolites a été similaire après administration par voies orale, intraveineuse et intramusculaire chez les espèces étudiées. La plus grande part de la radioactivité circulant dans le plasma a été attribuée au kétorolac à des taux variant de 79 % chez le lapin à 99 % chez la souris et atteignant 96 %, en moyenne, chez l'humain. Chez aucune espèce étudiée, on n'a décelé de quantités appréciables de conjugués du kétorolac dans le plasma. Le métabolite p-hydroxy, essentiellement inactif si on le compare au kétorolac, a toutefois été décelé dans le plasma chez le rat, le lapin et l'humain. Chez toutes les espèces, le kétorolac et ses métabolites ont été éliminés principalement dans l'urine à un taux variant de 69 % chez le rat à 100 % chez le singe cynomolgus et atteignant 92 %, en moyenne, chez l'humain. L'espèce la plus comparable à l'humain sur le plan métabolique a été la souris.

Élimination/excrétion : Le kétorolac trométhamine et ses métabolites (conjugués et métabolite-p-hydroxy) sont surtout éliminés dans l'urine (91,4 %); le reste (6,1 %) se retrouve dans les selles.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La demi-vie plasmatique terminale du kétorolac est plus longue de 7 heures en moyenne (fourchette de 4,3 à 8,6 heures), comparativement à celle des jeunes sujets en bonne santé. La clairance plasmatique totale peut être inférieure à celle des jeunes sujets en bonne santé de 0,019 L/h/kg en moyenne.

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucun changement cliniquement important de la pharmacocinétique du kétorolac ne s'est produit, bien qu'on ait observé que la T_{max} et la demi-vie terminale étaient plus longues que celles des jeunes sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale : L'élimination du kétorolac est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme le montrent l'augmentation de la demi-vie plasmatique et la diminution de la clairance plasmatique totale comparativement à celles des jeunes sujets en bonne santé. La vitesse d'élimination est plus lente de façon à peu près proportionnelle au degré d'insuffisance rénale, sauf pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave, chez lesquels la clairance plasmatique du kétorolac est plus élevée que ce que permettrait d'estimer le degré d'insuffisance rénale à lui seul.

Tableau 3 : Influence de l'âge et des fonctions hépatique et rénale sur la clairance et la demi-vie terminale du kétorolac trométhamine injectable¹

Types de sujets	Clairance totale (L/h/kg) ²	Demi-vie terminale (heures)
	MOYENNE (extrêmes)	MOYENNE (extrêmes)
Sujets normaux (n=54)	0,023 (0,010-0,046)	5,3 (3,5-9,2)
Sujets âgés en bonne santé (n=13) (âge moyen : 72 ans; extrêmes : 65-78 ans)	0,019 (0,013-0,034)	7,0 (4,7-8,6)
Sujets atteints d'insuffisance hépatique (n=13)	0,029 (0,013-0,066)	5,4 (2,2-6,9)
Sujets atteints d'insuffisance rénale (n=9) (créatinine sérique : 1,9-5,0 mg/dL)	0,014 (0,007-0,043)	10,3 (8,1-15,7)
Sujets en dialyse rénale (n=9)	0,016 (0,003-0,036)	13,6 (8,0-39,1)

¹Évaluation à partir de l'administration intramusculaire de doses uniques de 30 mg de kétorolac trométhamine

²Litre/heure/kilogramme

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Kétorolac trométhamine injectable

Conserver à la température ambiante (15-30 °C), à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Si la solution et son contenant le permettent, les médicaments injectables doivent être examinés avec soin avant d'être administrés, afin de déceler la présence de toute particule ou une coloration anormale. Si la solution n'est pas limpide ou si elle contient des particules visibles, elle ne doit pas être utilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le kétorolac trométhamine injectable, USP (30 mg/mL) est offert dans des ampoules de 1 mL (boîte de 10).

Kétorolac trométhamine injectable, USP

Le kétorolac trométhamine injectable, USP est offert pour injection par voie intramusculaire à une concentration de 30 mg/mL sous forme de solution stérile limpide de couleur jaune pâle. Chaque mL de solution renferme 30 mg de kétorolac trométhamine, de l'alcool éthylique à 10 % (p/v), du chlorure de sodium pour ajuster la tonicité, de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH et de l'eau pour l'injection. Le produit ne contient aucun agent de conservation.

Bouchons sans latex– Les bouchons des ampoules ne contiennent pas de caoutchouc naturel sec.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

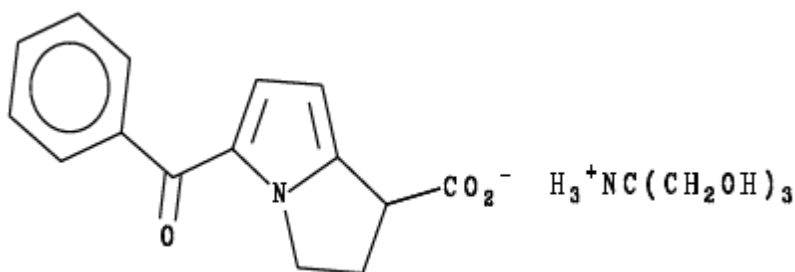
Substance pharmaceutique

Nom propre :kétorolac trométhamine

Nom chimique :(+)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-acide carboxylique, 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1, 3-propanediol

Formule et masse moléculaires :C₁₉H₂₄N₂O₆; 376,41

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le kétorolac trométhamine (pKa = 3,46) est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Il se dissout librement dans l'eau et le méthanol, est légèrement soluble dans le tétrahydrofurane, l'alcool éthylique à 95 % et l'alcool absolu, et pratiquement insoluble ou insoluble dans l'acétone, le dichlorométhane, le toluène, l'éthylacétate, le dioxane, l'hexane, le butanol et l'acétonitrile. Le pH d'une solution de kétorolac trométhamine à 1 % (p/v) dans de l'eau distillée varie entre 5,7 et 6,7. Son point de fusion est d'environ 162 °C avec décomposition.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Propriétés analgésiques

Le kétorolac administré par voie orale s'est révélé un puissant analgésique actif lors de tests comportant un état d'inflammation sous-jacente. Lorsque ce composé a été administré par voie orale ou sous-cutanée chez la souris à des doses variant de 0,05 à 2,25 mg/kg, il s'est révélé de 250 à 350 fois plus puissant que l'aspirine (AAS) pour inhiber les contorsions induites par la phénylquinone. Dans une épreuve similaire menée chez des rats auxquels on avait administré par voie orale de 0,03 à 1,0 mg/kg de kétorolac, ce dernier a été 180 fois plus puissant que l'aspirine pour inhiber les contorsions.

Chez des rats atteints d'une arthrite provoquée par un adjuvant, la puissance du kétorolac administré

par voie orale a été de 400 à 800 fois supérieure à celle de l'aspirine, et 2 fois supérieure à celle du naproxène, pour soulager la douleur. Le composé a, de plus, augmenté de façon notable le seuil de la douleur chez des rats dont les pattes, atteintes d'une inflammation provoquée au moyen de levures, étaient soumises à une pression constante (test de Randall-Selitto); sa puissance a été de 3 à 10 fois supérieure à celle du naproxène.

Le fait que le kétorolac ne hausse pas le seuil de la douleur de la patte indemne (sans inflammation) et n'exerce pas d'activité analgésique dans l'épreuve de la plaque chauffante chez la souris indique qu'il ne s'agit pas d'un composé morphinomimétique.

Propriétés anti-inflammatoires

Le kétorolac a manifesté des propriétés anti-inflammatoires lors de tests effectués selon des modèles expérimentaux classiques sur des rats visant à déterminer ses effets anti-inflammatoires intrinsèques. Administré par voie orale, le composé sous forme d'acide libre a une puissance anti-inflammatoire environ 36 fois supérieure à celle de la phénylbutazone, tandis que sous forme de sel trométhamine, il s'est montré 118 fois plus puissant que la phénylbutazone pour inhiber l'inflammation de la patte induite par la carragénine. Cette différence est attribuable au composé.

Le kétorolac a faiblement inhibé l'évolution d'un érythème provoqué par des rayons ultraviolets lorsqu'il a été appliqué localement chez des cochons d'Inde à une dose de 1 mg. Chez le rat, toutefois, l'application locale en doses de 0,01 et de 0,1 mg par animal a supprimé très efficacement la réaction inflammatoire locale déclenchée par la chaleur.

Le kétorolac n'a pas produit d'atrophie du thymus chez le rat lorsqu'on l'a administré par voie orale pendant 6 jours à raison de 2 mg/kg/jour, ce qui montre que l'activité anti-inflammatoire n'est pas attribuable à une activité corticostéroïde intrinsèque de la molécule, ni à la stimulation de la production de corticostéroïdes endogènes. Ces observations ont d'ailleurs été confirmées ultérieurement par l'activité anti-inflammatoire liée à la dose observée chez des rats qui avaient subi une ablation des surrénales.

Propriétés antipyrétiques

Chez des rats infectés par des levures, la puissance antipyrétique du kétorolac s'est révélée 20 fois supérieure à celle de l'aspirine lorsqu'il a été administré par voie orale à des doses variant de 0,1 à 2,7 mg/kg à.

Inhibition des prostaglandines

De solides arguments dans la documentation médicale suggèrent que les activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent à leur capacité à inhiber la biosynthèse des prostaglandines.

Le kétorolac, comme les autres AINS, a inhibé l'activité de la prostaglandine-synthétase dans les microsomes de la vésicule séminale des bovins, les microsomes de la substance médullaire rénale des lapins et les microsomes de plaquettes prélevées chez l'humain; sa puissance y a été très supérieure (de 1,0 à 5,3 fois) à celle de l'indométacine.

Effets sur les plaquettes

Dans les études in vitro réalisées sur des plaquettes prélevées chez l'humain, le kétorolac s'est révélé 37 fois plus actif que l'aspirine pour inhiber l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et 28 fois plus puissant que l'aspirine pour inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique. Le kétorolac n'a toutefois pas réussi à inhiber la première phase de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate ni l'agrégation provoquée par le thromboxane A2.

Effets sur le système nerveux central

Chez la souris, l'exposition aiguë à une dose de kétorolac allant jusqu'à 300 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale a eu peu d'effet sur le comportement de l'animal, mais l'administration de doses plus élevées a entraîné une dépression du comportement normal.

Le kétorolac n'a produit aucune activité appréciable du système nerveux central (SNC). Il n'a pas eu d'effet anticonvulsivant chez la souris lors du test électrochoc maximal, ni inhibé les crises convulsives déclenchées par le pentétilazol chez la souris et le rat.

Le kétorolac n'a pas modifié le temps de sommeil induit par l'hexobarbital chez la souris, ce qui suggère que le composé n'est pas un déprimeur du système nerveux central.

Dans l'ensemble, les profils de comportement et de sommeil des chats auxquels on a administré par voie intraveineuse des doses allant jusqu'à 10 mg/kg sont demeurés inchangés.

Effets cardiovasculaires

L'administration séquentielle de 1, 3 et 10 mg/kg de kétorolac par voie intraveineuse à des chats anesthésiés a déclenché de faibles réactions cardiovasculaires ou neuro-végétatives.

Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de 1 à 30 mg/kg a entraîné des modifications imprévisibles et variables de la force contractile du cœur, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Les réactions cardiovasculaires à l'adrénaline, à la noradrénaline, à la tyramine, à la phényléphrine et à l'occlusion bilatérale de la carotide ont été inhibées par le kétorolac, ce qui suggère que le composé a un faible effet antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques.

Effets bronchiques

Le kétorolac n'a pas réussi à bloquer la bronchoconstriction déclenchée par l'histamine ou la méthacholine lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à des cochons d'Inde à des doses variant de 0,01 à 10 mg/kg. Chez le rat, le composé a bloqué la constriction des voies respiratoires induite par la méthacholine (DE50 = 0,5 mg/kg).

Effets gastriques

Des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg de kétorolac administrées par voie orale à des rats n'ont altéré de façon notable ni le volume des sucs gastriques ni le nombre total de milliéquivalents d'ions hydrogène sécrétés en réponse à la stimulation par l'histamine. De plus, comme avec les autres AINS, l'acide et le sel trométhamine du kétorolac ont tous deux montré la même propension à causer une érosion gastro-intestinale chez le rat, indépendamment de la voie d'administration.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Animal	Souche	Sexe	Voie	DL50 (mg/kg)
Souris	HLA-SW/ICR	F	Orale	environ 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	Orale+	529 (281-1540)*
Rat	COX-SD	F	Orale	112 (68-191)*
Rat	COX-SD	M/F	Orale+	100-400
Souris	HLA-SW/ICR	F	IP	>400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	IP+	473 (315-771)*
Rat	COX-SD	F	IP	158 (101-248)*
Rat	COX-SD	M/F	IP+	100-400

Remarque : * Intervalle de confiance de 95 %

+ Études réalisées avec le kétorolac trométhamine; toutes les autres ont été menées avec l'acide libre du kétorolac. Toutes les doses ont été administrées sous forme de solution.

L'administration de l'acide libre du kétorolac par voie orale à deux singes cynomolgus, un mâle et une femelle, à raison de 200 mg/kg a provoqué des vomissements chez les deux singes. D'autres changements ont été observés chez la femelle, entre autres de la diarrhée et de l'anorexie qui ont débuté cinq jours après le traitement. Le mâle a pris du poids tandis que la femelle en a perdu. On a constaté une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les deux animaux et ceux-ci ont survécu à la période de deux semaines suivant la fin du traitement.

Dans une autre étude, une dose identique de kétorolac sous forme de sel trométhamine a provoqué des vomissements chez la femelle. Aucun autre signe clinique n'a été noté chez cet animal. Le singe mâle a semblé normal pendant toute la durée de l'étude.

Sensibilisation

On a évalué le pouvoir de sensibilisation d'une solution de kétorolac trométhamine à 0,1 % chez des cochons d'Inde mâles. Le kétorolac trométhamine n'a entraîné aucun effet de sensibilisation lors des tests sur le cochon d'Inde.

Irritation veineuse

Une solution ayant une concentration de 10 mg/mL de kétorolac trométhamine a été injectée dans la veine marginale de l'oreille gauche de 6 lapins (albinos de Nouvelle Zélande). L'oreille droite a servi de témoin. Aucune irritation de la veine n'a pu être démontrée par des examens pathologiques macroscopique et microscopique.

Une solution contenant de l'éthanol à 10 % et du kétorolac trométhamine en concentrations de 10 ou de 30 mg/mL a été injectée dans la veine marginale de l'oreille gauche de 6 lapins (albinos de Nouvelle-Zélande). Seul l'excipient a été administré dans l'oreille droite. Aucune irritation liée au médicament n'a été constatée du vivant des animaux. Une faible irritation a été observée au microscope chez certains animaux ayant reçu l'excipient ou la préparation contenant le médicament.

Études de toxicité subchronique

Voie orale

Le kétorolac a été administré à des groupes de souris mâles et femelles à raison de 0 (excipient témoin), 0,25, 1,0, 4,0 ou 16,0 mg/kg/jour pendant 4 semaines.

Aucun changement lié au médicament n'a été observé chez la souris recevant 0,25 mg/kg/jour. Chez les souris recevant des doses plus élevées, les changements liés à la dose comprenaient une baisse de l'activité, de la pâleur, une apparence malade, un dépérissement et une rugosité du pelage. La mortalité liée au traitement (4/6 mâles et 5/6 femelles) s'est produite uniquement dans le groupe recevant la dose la plus élevée (16 mg/kg/jour). L'apport alimentaire des souris femelles des groupes recevant 1,0 ou 4,0 mg/kg/jour a été sensiblement plus faible que celui des animaux témoins. Dans les groupes de mâles traités, l'apport alimentaire a été comparable aux valeurs témoins tout au long de l'étude.

Les paramètres hématologiques mesurés ont révélé une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les groupes recevant des doses de 4,0 ou de 16,0 mg/kg/jour, ainsi qu'une augmentation de la numération des leucocytes et des neutrophiles chez les animaux du groupe recevant la dose la plus forte. Aucun changement important sur le plan biologique n'a été observé dans les paramètres biochimiques du plasma ni dans l'examen des urines. Une inflammation gastro-intestinale, des érosions ou des ulcères ont été décelés uniquement chez les animaux recevant la dose élevée. Aucun changement pathologique lié au médicament n'a été observé chez les souris des autres groupes.

L'administration quotidienne de kétorolac par voie orale à des singes à raison de 0,0 (excipient témoin), 0,5, 2, 8 ou 32 mg/kg/jour pendant 4 semaines a entraîné des signes cliniques de toxicité et des effets hématologiques et pathologiques à toutes les doses. Sur le plan clinique, quelques cas isolés d'urine de couleur foncée, de vomissements et de matières fécales de couleur foncée (sang dans les selles) ont été observés dans tous les groupes traités, mais non dans le groupe témoin. Une légère baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été constatée surtout chez les animaux recevant la dose élevée. D'autres paramètres, comme le poids corporel, l'ophtalmoscopie, les données biochimiques et l'examen des urines, ont été comparables aux valeurs témoins. Des érosions de la paroi gastrique ont été observées chez quelques animaux de tous les groupes traités, tandis que l'ulcération et l'hémorragie gastriques n'ont été décelées que chez certains animaux recevant 8 ou 32 mg/kg/jour. Une colite chronique est apparue chez 3 des 4 singes recevant la dose la plus élevée.

Voie intraveineuse

L'administration intraveineuse de kétorolac trométhamine à des lapins et à des singes à raison de 0 (excipient), 0,5, 1,25 ou 2,5 mg/kg/jour pendant 2 semaines a été bien tolérée et n'a causé aucun effet lié au traitement cliniquement significatif.

Voie intramusculaire

Du kétorolac trométhamine a été administré quotidiennement par voie intramusculaire à des lapins à raison de 0 (solution saline témoin), 10 ou 15 mg pendant 29 jours consécutifs. Chaque groupe était composé de 3 mâles et de 3 femelles, et chaque animal a reçu un volume de solution injectable de 0,5 mL. Il n'y a eu aucun changement clinique lié au traitement pendant l'étude. Chez certains animaux traités, des changements hématologiques minimes ou légers sont survenus. L'examen macroscopique ou microscopique des lieux d'injection a révélé une hémorragie focale, une dégénérescence des fibres musculaires et une infiltration de leucocytes mixtes chez tous les groupes.

Cinq groupes de singes cynomolgus, composés chacun de 3 mâles et de 3 femelles, ont reçu des injections intramusculaires de solution saline, d'excipient ou de kétorolac trométhamine à raison de 4,5, de 9,0 ou de 13,5 mg/kg/jour pendant trois mois. Les injections étaient administrées 3 fois par jour et le volume de la dose était de 0,15, 0,15, 0,05, 0,10 ou 0,15 mL/kg/dose, respectivement, pour les groupes recevant la solution saline, l'excipient et les doses faible, moyenne et forte. Les lieux d'injection du premier et des 7 derniers jours ont été pris en note à des fins d'examen histologique.

Aucun signe clinique de toxicité généralisée liée au médicament n'a été observé. La fréquence et la gravité des lacérations et des ulcérations des extrémités (membres et queue) ont toutefois augmenté dans les groupes traités comparativement aux animaux témoins. Ces lésions résultaient probablement de morsures, et l'effet analgésique du médicament peut avoir atténué le comportement normal d'évitement face à un stimulus douloureux.

Aucun changement lié au médicament relatif au gain de poids corporel, à la morphologie de l'œil ou aux résultats de pathologie clinique n'a été noté, à l'exception d'une légère augmentation de l'azote uréique du sang chez les femelles recevant les doses élevée et moyenne.

Une irritation locale au lieu d'injection a été observée chez les animaux de tous les groupes traités. En conclusion, les doses de 4,5, 9,0 et 13,5 mg/kg de kétorolac trométhamine administrées 3 fois par jour à des singes par voie intramusculaire pendant 3 mois n'ont essentiellement donné lieu à aucune toxicité généralisée liée au médicament.

Études de toxicité chronique

Des groupes de souris, composés de 30 mâles et de 30 femelles chacun, ont reçu pendant 6 mois soit une alimentation placebo, soit un mélange de nourriture et de médicament équivalent à une dose quotidienne de 0 (placebo), 3,3, 10 ou 30 mg/kg de kétorolac trométhamine.

Des changements cliniques liés au traitement ont été observés chez les animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée; ils comprenaient pâleur, rugosité du pelage, apparence malade, dépérissement, grossissement de l'abdomen, diminution de l'activité, difficulté respiratoire et baisse de la température corporelle. On a remarqué, en général, que les mâles et les femelles traités avaient tendance à avoir un poids légèrement moindre et à consommer moins de nourriture que les animaux témoins. Aucune lésion oculaire liée au traitement n'a été observée chez ces animaux.

Avant la fin de l'étude, 3 des 6 animaux recevant la dose faible, 9 des 60 recevant la dose moyenne et 52 des 60 recevant la dose élevée sont morts ou ont dû être sacrifiés en raison de leur piètre état clinique. La cause de l'affaiblissement ou de la mort de la plupart des animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée était liée à l'érosion ou à l'ulcération de la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin. Beaucoup de ces animaux étaient anémiques. À toutes les doses administrées, on a observé des lésions inflammatoires au niveau des reins, en particulier chez les femelles. Une interruption apparente de l'activité du cycle ovarien a été constatée sur le plan histologique. On a signalé que les inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase bloquent l'ovulation par leur activité centrale.

Des groupes de singes cynomolgus, composés de 4 mâles et de 4 femelles chacun, ont reçu du kétorolac trométhamine par voie orale 2 fois par jour pendant 6 mois à raison de 0 (excipient témoin), 0,75, 2,95 ou 11,75 mg/kg/jour.

Aucun changement clinique lié au traitement ni aucun résultat anormal des tests de laboratoire n'ont été notés, à l'exception d'une légère élévation des taux d'azote uréique chez les animaux recevant du kétorolac. Les principaux résultats de l'examen macroscopique des anomalies pathologiques ont été la pâleur des papilles rénales et du cortex rénal chez les animaux, mâles et femelles, qui ont reçu le produit à l'étude. Ces changements macroscopiques étaient en corrélation avec l'observation sur le plan microscopique d'une augmentation minimale à légère de la matrice interstitielle dans les papilles rénales chez les animaux ayant reçu les doses moyenne et élevée seulement. L'examen microscopique n'a révélé aucun changement particulier dans le cortex rénal qui aurait pu expliquer la pâleur de la substance corticale.

Deux groupes de singes cynomolgus, composés de 5 mâles et de 5 femelles chacun, ont reçu une dose quotidienne de 0,75 ou de 2,62 mg/kg de kétorolac trométhamine pendant 12 mois. Deux autres groupes, composés de 8 mâles et de 8 femelles chacun, n'ont reçu que l'excipient ou 9 mg/kg de kétorolac trométhamine pendant 12 mois. Tous les groupes ont reçu 1,5 mL/kg/jour de solution administrée dans l'estomac par sonde nasale. Trois mâles et trois femelles du groupe recevant la dose élevée et du groupe témoin ont eu une période de rétablissement de plusieurs mois sans traitement, puis ont été soumis à des analyses biologiques et à une autopsie complète après les 12 mois de traitement.

Deux femelles (l'une du groupe témoin et l'autre du groupe recevant la dose moyenne, chez lesquelles ont avait diagnostiqué, respectivement, une gastroentéropathie et une entéropathie) ont été sacrifiées dans un état moribond à la 11^e semaine, tandis qu'une autre femelle chez laquelle un diagnostic de pneumonie avait été posé a dû être sacrifiée à la 31^e semaine de l'étude. Les causes de cette mortalité étaient variées et jugées non reliées au produit à l'étude.

Aucune différence liée au médicament n'a été notée dans l'état clinique des animaux survivants. On a observé chez les mâles une baisse, liée à la dose, de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine et de la concentration en hémoglobine. Les femelles n'ont pas été aussi gravement atteintes que les mâles, mais elles ont présenté une diminution marginale de quelques paramètres à certains intervalles (surtout dans le groupe recevant la dose la plus élevée). Ces résultats d'analyses se sont normalisés chez les animaux après une période de rétablissement de deux mois sans traitement. Les mâles ont présenté une hausse significative de l'azote uréique du sang, dont l'ampleur augmentait selon la

dose et la durée d'exposition au produit. Les femelles n'ont présenté aucun changement de l'azote uréique du sang, mais on a constaté une augmentation significative de la créatinine sérique aux intervalles de 9 et de 12 mois chez les femelles du groupe recevant la dose élevée.

L'administration de 9 mg/kg de kétorolac trométhamine par voie orale pendant 12 mois a entraîné des changements pathologiques minimes au niveau des reins, observables au microscope. Ces changements comprenaient une augmentation de la matrice intertubulaire dans les papilles et une minéralisation intratubulaire dans les zones corticale, médullaire et papillaire. Aucune lésion morphologique n'a été décelée chez les animaux auxquels on avait accordé une période de rétablissement de deux mois sans traitement.

Ces observations suggèrent que l'administration de doses élevées de kétorolac trométhamine n'a entraîné, après un an de traitement, que des perturbations rénales bénignes et réversibles. Cette conclusion est corroborée par les effets histopathologiques minimes observés et l'absence d'effets du médicament après la période de rétablissement.

Pouvoir cancérogène

Le pouvoir cancérogène du kétorolac trométhamine administré dans l'alimentation a été évalué au cours d'une étude de 18 mois. Cinquante souris Swiss Webster albinos ont été réparties au hasard dans des groupes recevant 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine dans leur alimentation. Un groupe témoin composé de 100 animaux de chaque sexe a reçu la même alimentation, mais sans kétorolac. L'étude a duré 78 semaines. Pendant les trois dernières semaines de l'étude, cependant, les mâles du groupe recevant la dose la plus élevée ont reçu le même régime alimentaire que les animaux témoins en raison du taux de mortalité élevé que présentait ce groupe par rapport aux témoins. La survie des femelles n'a pas été touchée. Tous les animaux ont subi une autopsie complète.

Le poids corporel moyen des mâles qui recevaient la dose élevée était en général plus faible que celui des témoins pendant la seconde moitié de l'étude. Cet effet ne s'est pas manifesté chez les mâles des groupes traités à plus faibles doses ni chez les femelles. Comme l'apport alimentaire moyen a été similaire tout au long de l'étude dans tous les groupes traités, cette différence de poids corporel ne peut s'expliquer par une diminution de l'apport alimentaire.

Les examens histopathologiques n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence de tumeur, de quelque type que ce soit, liée au traitement. L'entérite, la gastroentéropathie et la péritonite ont été observées surtout chez les sujets du groupe recevant la dose élevée et ont été considérées comme des séquelles attendues à la suite de doses élevées d'AINS.

En conclusion, on n'a décelé aucune preuve d'un effet cancérogène du kétorolac trométhamine chez la souris.

Une étude de 24 mois a été menée chez le rat pour évaluer le pouvoir cancérogène du kétorolac trométhamine administré dans l'alimentation. Cinquante rats Sprague Dawley des deux sexes ont reçu dans leur alimentation 0,8, 2,0 ou 5,0 mg de kétorolac par kg de poids corporel. Un groupe témoin de 100 animaux a reçu la même alimentation, mais sans le médicament.

Aucun changement lié au traitement n'a été noté dans l'état clinique de ces animaux, à l'exception d'une coloration rougeâtre anormale des urines plus fréquente chez les mâles traités que chez les témoins. La durée de vie a été sensiblement plus courte chez les mâles recevant une dose élevée et chez les femelles recevant des doses moyenne et élevée que chez les témoins.

Le poids corporel des femelles recevant la dose élevée a été environ de 10 % inférieur à celui des témoins au cours des 6 derniers mois de l'étude bien qu'aucune différence dans l'apport alimentaire n'ait été observée parmi les divers groupes. Chez les mâles recevant la dose élevée, on a observé une baisse des paramètres érythrocytaires, une hausse de la numération plaquettaire et une incidence plus grande de sang dans les échantillons d'urine. Les mâles et les femelles recevant la dose élevée ont présenté une hausse de l'azote uréique du sang, une augmentation de la numération des neutrophiles et une baisse de la numération des lymphocytes. Chez les femelles recevant les doses moyenne et élevée, on a observé une densité urinaire plus faible que chez les femelles témoins.

Aucune preuve d'un effet cancérigène du kétorolac trométhamine chez le rat n'a été mise en évidence.

Pouvoir mutagène

Des études in vitro sur le pouvoir mutagène ont été réalisées avec le kétorolac, le kétorolac trométhamine et la trométhamine au moyen de cinq souches de bactéries et d'une souche de levure.

Les tests ont été menés avec et sans activation microsomique mammalienne. Aucun des composés étudiés ne s'est montré mutagène dans l'un ou l'autre de ces systèmes expérimentaux. Le kétorolac trométhamine a également donné des résultats négatifs dans le test du micronoyau réalisé in vivo chez la souris.

Fertilité et reproduction

Rats femelles

Une étude a porté sur deux générations de rats femelles dans le but d'évaluer les effets du kétorolac trométhamine sur la fécondité et la reproduction. Des groupes de 40 rates ont reçu un mélange de nourriture et de médicament fournissant des doses de 0 (placebo témoin), 1, 4 ou 16 mg/kg/jour. Les rates P1 ont été traitées à partir du 14^e jour avant l'accouplement jusqu'au 13^e jour de la gestation ou jusqu'à ce que les petits F1 aient été sevrés, soit 21 jours après la mise bas. La capacité des petits à se reproduire a également été étudiée chez la progéniture F2.

Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur l'état de la reproduction au 13^e jour de la gestation. Quelques femelles traitées sont mortes pendant l'étude; on a considéré que les causes de mortalité étaient une gastroentéropathie, une néphropathie ou une dystocie.

La gestation a été significativement plus longue dans le groupe recevant la dose élevée (femelles P1), soit une médiane de 25 jours comparativement à 22 jours chez les témoins. On a observé une légère augmentation de la durée de la gestation (médiane de 22,5 jours) dans le groupe recevant la dose moyenne par rapport au groupe témoin. Une baisse du nombre de nouveau-nés vivants et une

baisse de l'indice de survie ont été constatées dans le groupe recevant la dose élevée comparativement au groupe témoin. Aucun petit né du groupe recevant la dose élevée n'a survécu au quatrième jour de vie. On a observé une baisse des indices de survie (jusqu'au 7^e jour) dans le groupe recevant la dose moyenne comparativement au groupe témoin. Les données recueillies sur les soins maternels et la lactation ont été comparables dans le groupe témoin et les groupes traités à doses faible ou moyenne. L'état clinique et le poids corporel des petits de la première génération (F1) qui ont survécu ont été comparables dans tous les groupes. L'évaluation du comportement et du développement postnatals des petits F1 n'a indiqué aucun effet lié au traitement. La capacité de reproduction des petits F1 et la survie de leur progéniture (petits F2) après la naissance ont été comparables dans tous les groupes.

En conclusion, l'administration du kétorolac trométhamine dans l'alimentation des rates avant et pendant l'accouplement, la gestation, la mise bas et la lactation a entraîné une augmentation du taux de mortalité des femelles F0 et une réduction de la taille de la portée F1 des rates dont la dose était de 16 mg/kg/jour, de même qu'une prolongation de la période de gestation et une réduction de la survie néonatale lorsque les doses étaient de 4 et de 16 mg/kg/jour.

Rats mâles

Quatre groupes de 25 rats mâles chacun ont reçu du kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour à raison de 0, 3,0, 6,0 ou 9,0 mg/kg. Les mâles ont été traités pendant 104 jours avant de cohabiter avec des femelles non traitées et ont continué à recevoir le médicament pendant la période d'accouplement de 14 jours. Les unités d'accouplement étaient composées d'un mâle traité et de deux femelles non traitées. Environ la moitié des femelles montrant des signes probants d'accouplement ont été sacrifiées au milieu de la gestation, tandis que l'autre moitié a pu mettre bas et élever ses petits jusqu'au 21^e jour postpartum.

On n'a constaté aucun changement lié au médicament dans l'état clinique des mâles. Le poids corporel et l'apport alimentaire n'ont pas été modifiés par le traitement. Aucune différence attribuable au médicament n'a été notée dans le nombre de mâles montrant des signes probants d'accouplement, dans l'intervalle avant le coït ni dans le nombre de femelles fécondées.

Les femelles montrant des signes probants d'accouplement à des mâles ayant reçu la dose élevée de médicament et sacrifiées au milieu de la période de gestation ont subi des pertes significatives avant l'implantation donnant lieu à des portées moins nombreuses. On n'a toutefois constaté aucune augmentation du nombre de résorptions (perte de l'œuf après son implantation) ni aucune diminution de la taille des portées des femelles qui ont mené leur gestation à terme. C'est pourquoi la réduction du nombre d'implantations chez les femelles accouplées aux mâles ayant reçu la dose élevée n'a pas été considérée comme un effet du médicament.

Aucune différence n'a été observée entre les groupes traités et le groupe témoin en ce qui concerne le poids corporel, la durée de la gestation, l'indice de gestation, l'indice de lactation, le nombre de nouveau-nés vivants et les indices de survie. Par conséquent, l'administration du kétorolac trométhamine par gavage à des rats mâles avant et pendant la période d'accouplement n'a entraîné aucun effet sur leur capacité de reproduction ni sur leur progéniture.

Étude sur la reproduction pendant les périodes périnatale et postnatale

Quatre groupes, composés chacun de 25 rates montrant des signes probants d'accouplement, ont reçu du kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour à raison de 0, 1,8, 4,8 ou 9,0 mg/kg/jour à partir du 15^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour post-partum ou jusqu'à la mort de tous leurs petits. Les femelles n'ayant pas eu de portée ont été traitées jusqu'au 25^e jour environ après le dernier jour de l'accouplement, puis sacrifiées pour déterminer s'il y avait eu gestation. Les petits trouvés morts dans les quatre premiers jours après la mise bas ont été soumis à un examen externe et à un examen du squelette, si possible.

Le kétorolac trométhamine administré à raison de 9,0 mg/kg/jour a augmenté la durée de la gestation, le nombre de femelles trouvées mortes ou décédées en raison d'une dystocie, le nombre de petits trouvés morts lors de la première observation et le nombre de petits qui sont morts dans les 7 premiers jours post-partum. Le poids des petits, mâles et femelles, était moindre au 4^e et au 7^e jours post-partum comparativement à celui des petits du groupe témoin.

Le kétorolac trométhamine administré à raison de 4,8 mg/kg/jour n'a pas modifié la durée de la gestation des femelles, dont la mise bas s'est déroulée normalement, mais a augmenté le nombre de femelles trouvées mortes ou décédées en raison d'une dystocie. Les effets toxiques observés chez les mères ayant reçu les deux doses les plus élevées étaient attendus pour un médicament de cette classe.

La dose de 1,8 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine n'a pas modifié la durée de la gestation, la nature de la parturition, la survie des petits, ni aucun autre aspect de la fonction reproductrice.

Tératologie

Des études ont été menées chez le rat et le lapin. Des rates (25 par groupe) ont reçu du kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour du 6^e au 15^e jour de la gestation à raison de 0 (excipient témoin), 0,1, 0,5 ou 3,6 mg/kg/jour.

À de telles doses, on n'a observé aucun signe d'effet toxique chez les mères ni aucune anomalie anatomique chez les fœtus qui puissent être liés à l'administration du kétorolac trométhamine.

Dans une seconde étude, des rates auxquelles on avait administré du kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour à raison de 10 mg/kg ont montré de la pâleur, un pelage rugueux et un gain pondéral inférieur à celui des femelles témoins. Une femelle est morte le 15^e jour de la gestation; on a constaté une ulcération duodénale et une péritonite qui ont été jugées liées au traitement. On n'a observé aucun effet toxique ni léthal chez les embryons. L'examen externe et l'examen du squelette ou des viscères des fœtus n'ont révélé aucun changement tératogène attribuable au produit à l'étude.

L'administration du kétorolac trométhamine par gavage à des lapines pendant l'organogenèse (du 6^e au 18^e jour de la gestation) à raison de 0,1, 0,6 ou 3,6 mg/kg/jour une fois par jour n'a pas exercé d'effet tératogène.

Aucun changement clinique lié au traitement n'a été observé au cours de l'étude. Une femelle recevant la dose moyenne est morte le 18^e jour de la gestation, pour une raison indéterminée. Tous les autres animaux ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a noté une légère perte pondérale chez les animaux

recevant la dose élevée, ainsi qu'une légère baisse de la consommation de nourriture, liée à la dose, entre les 6^e et 11^e jours de la gestation.

On n'a décelé aucune différence significative sur le plan statistique ou biologique dans le nombre de portées présentant des malformations chez l'un ou l'autre des groupes traités comparativement au groupe témoin. Les variations dans le développement et les caractères génétiques des fœtus ont été comparables dans tous les groupes.

RÉFÉRENCES

1. Anonyme. Ketorolac, KETOROLAC TROMETHAMINE INJECTION. Drugs of the Future. J.R.Prous S.A. Publishers(1989);14:1010-1012.
2. Bloomfield SS, Mitchell J, Cissell GB, Barden T, Pet Yee JP. Ketorolac versus aspirin for post partum uterine pain. *Pharmacotherapy*(1986);6:247-252.
3. Bravo BL, JC, Mattie H, Spierdijk J, Bovill JG et Burm AGL. The effects on ventilation of ketorolac in comparison with morphine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*(1988);35(5): 491-494.
4. Buckley MM-T, Brogden RN. Ketorolac: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*(1990); 39:86-109.
5. Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ et Mayshar PV. Effects of ketorolac tromethamine or hemostasis in volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther* (1988); 43(5):542-546.
6. Estenne B, Julien M, Charleux H, Arsac M, Arvis G et Loogue J. Comparison of ketorolac, pentazocine and placebo in treating postoperative pain. *Curr. Ther. Res.*(1988);43(6):1173-1182.
7. Gannon R. Focus on ketorolac: a nonsteroidal, anti-inflammatory agent for the treatment of moderate to severe pain. *Hosp. Formul.*(1989); 24:695-702.
8. Gillies GWA, Kenny GNC, Bullingham RES et McArdle CS. The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine: A study of a new, parenteral non-steroidal anti-inflammatory agent after abdominal surgery. *Anaesthesia* (1987); 42:727-731.
9. Hillier K. BPPC. *Drugs of the Future* (1981); VI:669-670.
10. Honig WJ et Van Ochten, J. A multiple-dose comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in postmeniscectomy pain. *J. Clin. Pharmacol.*(1986); 26:700-705.
11. Johansson S, Josefsson G, Malstam J, Lindstrand A et Stenstroem A. Analgesic efficacy and safety comparison of ketorolac tromethamine and doleron for the alleviation of orthopaedic post-operative pain. *The Journ. of Int. Med. Res.* (1989); 17:324-332.
12. Jung D, Mroszczak E et Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*(1988);35:423-425.
13. Jung D, Mroszczak E, Wu A, Ling TL, Sevelius H et Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac tromethamine. *Pharmaceut. Res.* (1989); 6:62-65.
14. Kagi P. A multiple-dose comparison of oral ketorolac and pentazocine in the treatment of post-operative pain. *Curr. Ther. Res.*(1989); 45(6): 1049-1059.
15. MacDonald FC, Gough KJ, Nicoll AG et Dow RJ. Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. *Br. J. Clin. Pharmacol.*(1989); 27:453-459.
16. McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield, RJ, Bullingham RES et Moore RA. Ketorolac and acetaminophen for orthopedic postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1986);39(1):89-93.

17. Mroszczak E, Lee FW, Combs D, Sarnquist FH, Huang B-L, Wu AT, Tokes LG, Maddox ML et Cho DK. Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion and pharmacokinetics in animals and humans. *Drug Metab. Dispos.* (1987);15: 618-626.
18. Muchowski JM, Unger SH, Ackrell J, Cheung P, Cooper GF, Cook J, Gallegra P, Halpern O, Koehler R, Kluge AF, Van Horn AR, Antonio Y, Carpio H, Franco F, Galeazzi E, Garcia I, Greenhouse R, Guzman A, Iriarte J, Leon A, Pena A, Perez V, Valdez D, Ackerman N, Ballaron SA, Murthy DVK, Rovito JR, Tomolonis AJ, Young JM et Rooks WH. Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of 5-aryl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo (1,2-a)pyrrole-1-carboxylic acids and related compounds. *J. Med. Chem.* (1985)28:1037-1049.
19. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M et Pemberton D. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1987);41:556-561.
20. Rooks WH, Tomolonis AJ, Maloney PJ, Wallach MB et Schuler ME. The analgesic and anti-inflammatory profile of (+)-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2a)pyrrole-1-carboxylic acid (RS-37619). *Agents and Actions.* (1982); 12(5):684-690.
21. Rooks WH, Maloney PJ, Shott LD, Schuler ME, Sevelius H, Strosberg AM, Tanenbaum L, Tomolonis AJ, Wallach MB, Waterbury D et Yee JP. The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. *Drugs Exptl. Clin. Res.*(1985); XI:479-492.
22. Vangen O, Doessland S et Lindbeck E. Comparative study of ketorolac and p aracetamol/codeine in alleviating pain following gynaecological surgery. *J. Int. Med. Res.*(1988);16:443-451.
23. Wischnik A, Manth SM, Lloyd J, Bullingham R et Thompson JS. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1989);36:521-524.
24. Yee JP, Koshiver JE, Allbon C et Brown CR. Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy*(1986);6(5):253-261.
25. Lettre de renseignements, Direction générale de la protection de la santé. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. DD-33;21 août 1985.
26. TORADOL, Monographie de produit, numéro de contrôle : 180668, date de révision : 19 février 2015.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE
INJECTABLE, USP**
Kétorolac trométhamine injectable

Veillez lire les renseignements suivants chaque fois que vous faites exécuter l'ordonnance au cas où de nouveaux renseignements auraient été ajoutés.

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation du kétorolac trométhamine injectable pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Le présent dépliant est un résumé conçu spécialement pour vous. Il ne donne donc pas tous les renseignements au sujet du kétorolac trométhamine. Pour toute question au sujet de votre santé et des médicaments que vous prenez, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

Kétorolac trométhamine injectable

Votre professionnel de la santé vous a prescrit du kétorolac trométhamine injectable pour une ou plusieurs des affections médicales qui suivent :

- pour le soulagement à court terme, à l'hôpital, de la douleur associés à une intervention chirurgicale (pas plus de 2 jours)

Effets du médicament

Le kétorolac trométhamine, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), peut réduire la quantité de substances chimiques produites par votre corps qui provoquent la douleur et l'enflure.

Le kétorolac trométhamine, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ne soigne PAS votre maladie ni ne l'empêche de s'aggraver.

Le kétorolac trométhamine peut uniquement soulager la douleur et réduire l'enflure pendant la durée du traitement.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

NE PRENEZ PAS DE KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE si vous présentez une des affections médicales suivantes :

- Vous avez subi un pontage aortocoronarien ou prévoyez le faire.
- Vous avez une insuffisance cardiaque grave et non maîtrisée.
- Vous avez des saignements dans le cerveau ou tout autre trouble hémorragique.
- Vous êtes enceinte de 28 semaines ou plus.
- Vous accouchez.
- Vous allaitez ou prévoyez le faire.
- Vous êtes allergique à l'AAS (acide acétylsalicylique), à d'autres AINS (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens), au kétorolac trométhamine injectable ou à l'un de ses ingrédients.
- Vous avez un ulcère actif ou des saignements dans l'estomac ou l'intestin.
- Vous avez une maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).

- Vous avez une maladie du foie ou des reins.
- Vous avez un taux élevé de potassium dans le sang.
- Vous prenez actuellement du probénécide ou de la pentoxifylline.
- Vous recevez des injections touchant le système nerveux central (p. ex., épidurales, cérébrales ou rachidiennes).
- Vous devez subir une intervention chirurgicale lourde.
- Vous prenez d'autres AINS.

Les patients qui ont pris un médicament de la même classe que le kétorolac trométhamine à la suite d'une chirurgie cardiaque (comme un pontage aortocoronarien) étaient plus susceptibles d'être exposés à une crise cardiaque, à un accident vasculaire cérébral (AVC), à la formation de caillons dans les jambes ou les poumons, aux infections ou à d'autres complications que ceux qui n'en prenaient PAS.

Le kétorolac trométhamine ne doit PAS être administré aux patients de moins de 18 ans puisque la sûreté d'emploi et l'efficacité n'ont PAS été établies chez ces patients.

Ingrédient médicamenteux

Kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicamenteux

Alcool à 10 %(p/v), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

Présentation

Le kétorolac trométhamine est offert sous forme de solution pour injection intramusculaire (30mg/mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous souffrez ou avez déjà souffert de l'une des affections suivantes, veuillez discuter d'autres possibilités de traitement que le kétorolac trométhamine avec votre professionnel de la santé :

- Crise cardiaque ou angine
- AVC ou mini-AVC
- Perte de la vision
- Grossesse en cours (moins de 28 semaines)
- Insuffisance cardiaque congestive

Avant de prendre ce médicament, avisez votre professionnel de la santé si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- Tension élevée.
- Taux élevé de cholestérol.
- Diabète sucré ou régime hypoglycémique.
- Épaississement ou durcissement des parois artérielles (athérosclérose).
- Mauvaise circulation dans les extrémités des membres.
- Tabagisme présent ou passé.

IMPORTANT :VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- Maladie des reins ou troubles urinaires.
- Antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastrique ou intestinale.
- Antécédents d'hémorragie cérébrale.
- Troubles hémorragiques.
- Troubles hépatiques, biliaires, pancréatiques ou rénaux.
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), le célécoxibe, le diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxène, l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxicame, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxibe (liste incomplète).
- Antécédents familiaux d'asthme, de polyposenasale, d'une inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire.
- Antécédents familiaux d'allergie aux médicaments à base de sulfamide (*le cas échéant*).
- Tout autre problème médical.

De même, avant de prendre ce médicament, veuillez aviser votre professionnel de la santé si vous prévoyez devenir enceinte.

Durant le traitement

- Avisez tout médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous prenez du kétorolac trométhamine, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.
- Ne buvez PAS de boissons alcoolisées en raison du risque accru de problèmes d'estomac.
- La fertilité pourrait diminuer. Il n'est pas recommandé aux femmes qui essaient de devenir enceintes de prendre du kétorolac trométhamine. Les femmes qui ont de la difficulté à concevoir devraient envisager d'arrêter le traitement au kétorolac trométhamine.

Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez tout autre médicament (sur ordonnance ou en vente libre) qui s'apparente à l'un des médicaments suivants (liste incomplète) :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS
 - p. ex., l'AAS, le célécoxibe, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le méloxicam et le naproxène
- Antiacides
- Antidépresseurs
 - Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
 - p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline
- Médicaments contre l'hypertension
 - Inhibiteurs ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine)
 - p. ex., énalapril, lisinopril, périmopril, ramipril
 - ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
 - p. ex., candésartan, irbésartan, losartan, valsartan
- Anticoagulants
 - p. ex., warfarine, AAS, clopidogrel
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes)
 - p. ex., prednisone
- Cyclosporine
- Digoxine

- Diurétiques
 - p. ex., furosémide, hydrochlorothiazide
- Lithium
- Méthotrexate
- Morphine
- Pentoxifylline
- Probenécide

Votre médecin peut vous prescrire de faibles doses d'AAS (acide acétylsalicylique) comme anticoagulant pour prévenir le risque de crise cardiaque ou d'AVC pendant le traitement au kétorolac trométhamine. Ne prenez que la dose prescrite par votre médecin. Les risques de maux d'estomac et de lésions à l'estomac sont plus élevés si vous prenez du kétorolac trométhamine et de l'AAS plutôt que du kétorolac trométhamine seulement.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

Kétorolac trométhamine injectable

Dose habituelle (18-65ans)

État de santé	Dose initiale	Dose max. (par jour)	Durée max. du traitement (jours)
Douleur post-chirurgicale ou musculo-squelettique	Dose initiale : de 10 à 30 mg, selon la douleur. Doses subséquentes : de 10 à 30 mg toutes les 4 à 6 h, au besoin, pour maîtriser la douleur	Des doses supérieures à 120 mg par jour ne sont pas recommandées	2 jours

Lorsque vous prenez du kétorolac trométhamine, suivez les directives de votre médecin. **NE PRENEZ PAS des doses plus fortes NI plus fréquentes que celles qu'il vous a prescrites, et NE POURSUIVEZ PAS le traitement au-delà de la période recommandée. Idéalement, prenez la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.**

Le fait de prendre du kétorolac trométhamine en quantité excessive peut augmenter le risque d'effets indésirables (et parfois dangereux), surtout chez les personnes âgées, les personnes atteintes d'autres maladies et celles qui prennent d'autres médicaments.

Si vous devez prendre du kétorolac trométhamine pendant plus longtemps, consultez votre professionnel de la santé régulièrement afin qu'il puisse déterminer si ce médicament vous est utile et s'il cause des effets indésirables.

Ce médicament vous a été prescrit pour l'affection dont vous souffrez. **N'EN DONNEZ PAS** à une autre personne, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres, car cela pourrait lui faire du tort.

Le kétorolac trométhamine n'est **PAS** recommandé aux personnes de moins de 18 ans, car la sûreté et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies pour cette population.

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès que vous vous en souvenez. Vous pouvez ensuite continuer de prendre les autres doses selon l'horaire habituel. Il ne faut pas prendre deux doses de kétorolac trométhamine en même temps.

Surdose

En cas de surdose du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même s'il n'y a aucun signe ou symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Le kétorolac trométhamine peut causer des effets indésirables, surtout si son usage est prolongé ou si la dose est élevée. Si de tels effets se produisent, il peut être nécessaire de consulter un médecin. Signalez tous les symptômes ou effets secondaires à votre professionnel de la santé.

Le kétorolac trométhamine peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Faites preuve de vigilance si vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent de l'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris du kétorolac trométhamine, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

Le kétorolac trométhamine peut vous rendre plus sensible au soleil. Toute exposition aux rayons du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des cloques, une éruption cutanée, des rougeurs, des démangeaisons, une altération de la coloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous avez une réaction après une exposition au soleil, consultez votre professionnel de la santé.

Consultez **IMMÉDIATEMENT** votre professionnel de la santé si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes associés à la grippe, surtout s'ils sont accompagnés ou suivis d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir de signes avant-coureurs d'une **GRAVE RÉACTION ALLERGIQUE** au médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Symptôme	ARRÊTEZ de prendre du Kétorolac trométhamine et demandez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATEMENT	ARRÊTEZ de prendre du Kétorolac trométhamine et consultez un médecin ou un pharmacien
Selles sanglantes ou noires	✓	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer, serrement de poitrine	✓	
Éruption cutanée, urticaire, enflure, démangeaisons	✓	
Vision brouillée ou autres troubles de la vue	✓	
Changement de la quantité ou de la couleur de l'urine (rouge ou brunâtre)	✓	
Douleur ou difficulté à uriner		✓
Enflure des pieds ou des chevilles, gain de poids		✓
Vomissements, indigestion, nausées, maux d'estomac, diarrhée		✓
Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons de la peau		✓
Malaise, fatigue, perte d'appétit		✓
Maux de tête, raideur de la nuque		✓
Confusion, dépression		✓
Étourdissements, vertiges,		✓
Troubles de l'ouïe		✓

Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive d'effets indésirables. Si vous présentez tout autre symptôme pendant votre traitement au kétorolac trométhamine, consultez votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez le kétorolac trométhamine à la température ambiante (15-30°C), à l'abri de la lumière.

NE GARDEZ PAS de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Les médicaments périmés ou inutilisés doivent être retournés au pharmacien.

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉES

Déclaration des effets secondaires

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

- 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
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

RENSEIGNEMENTS

Ce feuillet ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire MDA inc. au 1 855 819-0505.

Ce feuillet a été préparé par MDA inc. 206-2401 Bristol Circle, Oakville, Ontario L6H 5S9

Dernière révision : 12 juillet 2018

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.