

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE INJECTABLE USP

(kétorolac trométhamine)

Solution stérile

30 mg/mL

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
1 décembre 2017

N° de contrôle : 209949

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
STABILITÉ ET CONSERVATION	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES.....	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	42

Pr KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE INJECTABLE USP

(kétorolac trométhamine)

Solution stérile

30 mg/mL

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Liste complète des excipients
Intramusculaire	Solution à 30 mg/mL	Alcool éthylique à 10 % (p/v), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'injection intramusculaire de Kétorolac trométhamine injectable USP 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.

Chez les patients à risque accru de manifestations indésirables cardiovasculaires et/ou gastro-intestinales, il faut envisager en premier lieu d'autres stratégies de prise en charge SANS AINS (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

En tant qu'AINS, Kétorolac trométhamine injectable USP ne traite PAS la maladie et n'en empêche PAS sa progression.

En tant qu'AINS, Kétorolac trométhamine injectable USP soulage les symptômes et réduit l'inflammation uniquement tant que le patient continue à prendre le médicament.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données des études cliniques et de pharmacovigilance laissent envisager que l'utilisation chez les patients âgés est associée à des différences sur le plan de l'innocuité (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

Kétorolac trométhamine injectable USP est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Le cadre périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que le kétorolac trométhamine n'ait PAS été étudié chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans un tel contexte a entraîné une augmentation de l'incidence de manifestations cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse, en raison d'un risque de fermeture prématurée du canal artériel et de parturition prolongée.
- Durant le travail et l'accouchement, en raison de l'effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, qui pourrait altérer la circulation fœtale et inhiber les muscles utérins, ce qui fait augmenter le risque d'hémorragie utérine.
- Lors de l'allaitement, en raison du risque de réactions indésirables graves auquel le nourrisson est exposé.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue à Kétorolac trométhamine injectable USP ou à un autre AINS, y compris tout composant ou excipient.
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (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 mentionnés ci-dessus sont susceptibles de présenter une réaction indésirable grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effets indésirables. On doit aussi envisager le risque de réaction croisée entre les différents AINS (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes*).
- Ulcère gastrique ou gastroduodéal évolutif ou saignements gastro-intestinaux évolutifs.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Saignements vasculaires cérébraux ou autres troubles hémorragiques.

- Troubles de la coagulation, en période postopératoire chez les patients présentant des risques élevés d'hémorragie ou en présence d'une hémostase incomplète dans les cas d'hémorragie vasculaire cérébrale soupçonnée ou confirmée.
- Immédiatement avant une chirurgie lourde et pendant une opération quand l'hémostase est critique en raison du risque accru de saignement.
- Insuffisance hépatique grave ou hépatopathie évolutive.
- Insuffisance rénale modérée ou grave (créatinine sérique > 442 µmol/L et/ou clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou néphropathie qui va en s'aggravant (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, Fonction rénale**).
- Hyperkaliémie connue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique**).
- Emploi concomitant d'autres AINS, vu la possibilité d'effets secondaires additifs et le manque de données démontrant des avantages synergiques.
- Administration épidurale ou intrathécale de Kétorolac trométhamine injectable USP, étant donné qu'il contient de l'alcool.
- Emploi concomitant de probénécide (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Emploi concomitant d'oxpentifylline (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque de manifestations cardiovasculaires (CV) indésirables : Cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV de la NYHA; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Kétorolac trométhamine injectable USP est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS augmente le risque de survenue de manifestations cardiovasculaires indésirables (tels un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral [AVC] ou des épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. 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.

Kétorolac trométhamine injectable USP doit être prescrit avec prudence à tout patient atteint d'une cardiopathie ischémique (y compris, SANS s'y limiter, un infarctus aigu du myocarde ou des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine de poitrine), d'une maladie vasculaire cérébrale (y compris, SANS s'y limiter, un AVC, des épisodes d'ischémie cérébrale transitoire et/ou d'amaurose fugace) et/ou d'une insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV de la NYHA).

L'utilisation d'AINS tels que Kétorolac trométhamine injectable USP peut, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, favoriser la rétention sodique d'une façon proportionnelle à la dose et ainsi entraîner une augmentation de la tension artérielle et/ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrique).

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

Risque de manifestations gastro-intestinales indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

L'utilisation d'AINS tels le kétorolac trométhamine est associée à un risque accru de manifestations gastro-intestinales indésirables (p. ex., ulcération gastro-duodénale, perforation, obstruction ou saignement gastro-intestinal).

Généralités

L'utilisation prolongée de Kétorolac trométhamine injectable USP n'est pas recommandée puisque l'incidence de réactions indésirables augmente avec la durée du traitement (*voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Les patients fragiles ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets indésirables, de sorte que le traitement de cette population mérite une attention toute particulière. **Pour réduire au minimum le risque de manifestation indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec les autres AINS, la prudence s'impose dans le traitement des patients âgés qui sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients exposés à un risque élevé, on doit envisager d'autres traitements ne faisant pas appel aux AINS.

L'administration de Kétorolac trométhamine injectable USP en association avec d'autres AINS n'est PAS recommandée, à l'exception de l'AAS à faible dose pour la prophylaxie cardiovasculaire, vu l'absence de toute preuve d'effet synergique bénéfique et la possibilité de réactions indésirables additionnelles (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS*).

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir Partie II, TOXICOLOGIE, Pouvoir cancérigène, Pouvoir mutagène.

Système cardiovasculaire

Kétorolac trométhamine injectable USP est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS augmente le risque de survenue de manifestations cardiovasculaires indésirables (tels un infarctus du myocarde, un AVC ou des épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. 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. Kétorolac trométhamine injectable USP doit être prescrit avec prudence aux patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, comme les maladies suivantes (cette liste n'est PAS 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 entraîner l'apparition d'une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut, dans un cas comme dans l'autre, accroître le risque de survenue de manifestations cardiovasculaires telles que décrites

ci-dessus. Il faut donc surveiller régulièrement la tension artérielle. Il faut envisager de mettre fin au traitement par le kétorolac trométhamine en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension.

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut entraîner une rétention d'eau et un œdème, et peut exacerber l'insuffisance cardiaque congestive par l'entremise d'un mécanisme rénal (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique*).

Chez les patients exposés à un risque élevé de manifestation cardiovasculaire indésirable, on doit d'abord envisager d'autres stratégies de traitement ne faisant PAS appel aux AINS. Afin de réduire au minimum le risque de manifestation cardiovasculaire indésirable, on doit administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes : Le kétorolac trométhamine ne doit PAS être substitué aux corticostéroïdes. Il ne traite pas l'insuffisance corticosurrénalienne. L'arrêt brusque des corticostéroïdes peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si l'on doit interrompre le traitement par des corticostéroïdes chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'en diminuer graduellement la dose (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes*).

Appareil digestif

Une manifestation toxique gastro-intestinale, parfois mortelle, comme un ulcère gastroduodéal, une inflammation, une perforation, une obstruction et un saignement gastro-intestinal peut survenir en tout temps, avec ou sans symptôme avant-coureur, chez les patients prenant des AINS, y compris le kétorolac trométhamine. Des problèmes mineurs du tube digestif supérieur, comme une dyspepsie, sont courants et peuvent survenir à tout moment. Le professionnel de la santé doit rester attentif aux ulcérations et aux saignements chez les patients traités par le kétorolac trométhamine, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux antérieurs. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles signalées spontanément sont survenues chez des patients âgés ou affaiblis, de sorte que le traitement de cette population mérite une attention toute particulière. L'augmentation de la dose entraîne une hausse de l'incidence de ces complications. Pour réduire au minimum le risque de manifestation gastro-intestinale indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible. Chez les patients exposés à un risque élevé, on doit envisager d'autres traitements ne faisant pas appel aux AINS (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées*). On doit informer les patients au sujet des signes ou des symptômes évocateurs de toxicité gastro-intestinale grave et les avertir d'arrêter l'utilisation de Kétorolac trométhamine injectable USP et de communiquer avec un médecin immédiatement s'ils éprouvent de tels signes ou symptômes. L'utilité d'un dépistage régulier à l'aide d'analyses de laboratoire n'a PAS été démontrée ni adéquatement évaluée. La plupart des patients qui subissent une manifestation indésirable grave localisée dans le tube digestif supérieur pendant la prise d'AINS ne présentent aucun symptôme. Les ulcères gastro-intestinaux supérieurs, les saignements ou les perforations manifestes 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. Le

risque subsiste au fil du temps, ce qui accroît la probabilité de survenue d'une manifestation gastro-intestinale grave à un moment donné au cours du traitement. Même un traitement à court terme entraîne des risques.

Kétorolac trométhamine injectable USP doit être prescrit avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de saignement gastro-intestinal, car ces derniers courent un risque de saignement gastro-intestinal plus de 10 fois supérieur avec la prise d'AINS par rapport aux patients ne présentant pas ces facteurs de risque.

Parmi les autres facteurs de risque d'ulcère et de saignement gastro-intestinal, on retrouve l'infection à *Helicobacter pylori*, l'âge avancé, un usage prolongé d'AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes :

- Anticoagulants (p. ex., warfarine)
- Agents antiplaquettaires (p. ex., AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïdes oraux (p. ex., prednisone)
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS; p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Une surveillance médicale étroite est recommandée chez les patients sujets aux irritations digestives. Dans ce cas, le médecin devra mettre en balance 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 et/ou d'antiacides prévienne les effets gastro-intestinaux ou permette la poursuite du traitement par le kétorolac trométhamine lorsque ces effets surviennent.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent survenir n'importe quand après le début du traitement par un AINS. Certains cas peuvent s'aggraver si le traitement se poursuit. En cas de symptômes urinaires sans autre explication, le rétablissement du patient **requiert l'arrêt immédiat** du traitement par le kétorolac trométhamine. Cet arrêt doit se faire avant d'effectuer des tests urologiques ou d'instaurer des traitements.

Appareil circulatoire

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, **Appareil circulatoire**, Effets antiplaquettaires*). Il ne modifie pas la numération plaquettaire, le temps de Quick, ni le temps de céphaline.

Anticoagulants : De nombreuses études ont montré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignements. L'emploi concomitant de kétorolac trométhamine et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

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

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le kétorolac trométhamine à des patients qui reçoivent un traitement modifiant l'hémostase et exercer une étroite surveillance. L'usage concomitant de kétorolac trométhamine avec de la warfarine, des dextrans et de l'héparine à faible dose (2500 à 5000 unités toutes les 12 heures) à titre prophylactique peut également accroître les risques de saignements.

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

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

L'administration du kétorolac trométhamine injectable en association avec 2 doses de 5000 U d'héparine à 11 volontaires en bonne santé a entraîné un temps de saignement moyen de 6,4 minutes (3,2 à 11,4 minutes) en comparaison d'un temps moyen de 6,0 minutes (3,4 à 7,5 minutes) pour l'héparine seule, et de 5,1 minutes (3,5 à 8,5 minutes) pour un placebo.

La liaison in vitro de la warfarine aux protéines plasmatiques n'est que légèrement diminuée par le kétorolac trométhamine (99,3 % comparativement à 99,5 %) aux concentrations plasmatiques de 5 à 10 mcg/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 dans les 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 cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., l'AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données ont démontré que l'administration concomitante 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'apparition d'ulcères gastro-intestinaux et des complications qui y sont associées.

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

Les AINS, y compris le kétorolac trométhamine, peuvent parfois provoquer une anémie, laquelle pourrait être due à une rétention d'eau, à des saignements gastro-intestinaux ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas encore été complètement élucidé. On doit vérifier l'hémoglobininémie ou l'hématocrite des patients qui suivent un traitement de longue durée par des AINS, dont le kétorolac trométhamine, au moindre signe ou symptôme d'anémie ou de perte sanguine.

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'administration périopératoire de kétorolac trométhamine par voie intramusculaire. Le médecin doit envisager le risque de saignement quand l'hémostase est critique, comme entre autres 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. Lorsque le kétorolac trométhamine doit être administré à des patients qui reçoivent un traitement médicamenteux modifiant l'hémostase, il est conseillé de suivre ces patients de près.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme avec les autres AINS, des hausses à la limite de la normale dans l'une ou l'autre des valeurs des tests de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline) peuvent se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Avec la poursuite du traitement, ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou finir par disparaître.

Au cours d'études cliniques, des élévations significatives (plus de 3 fois les valeurs normales) des transaminases sériques, à savoir l'alanine aminotransférase (ALAT) ou transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT), ont été observées chez moins de 1 % des patients.

On doit évaluer tout patient présentant des symptômes et/ou des signes suggérant une dysfonction hépatique ou présentant des anomalies des tests de la fonction hépatique en vue de déceler la survenue de réactions hépatiques plus graves durant le traitement à l'aide de ce médicament. Des réactions hépatiques graves, comme l'ictère et des cas d'hépatite mortels, la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique, dont certains cas se sont révélés mortels, ont été rapportées avec l'emploi d'AINS.

Bien que ces réactions soient rares, il faut arrêter la prise du kétorolac trométhamine si les anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, si des symptômes et des signes cliniques évocateurs d'une hépatopathie (p. ex., ictère) surviennent ou si des manifestations générales apparaissent (p. ex., éosinophilie associée à une éruption cutanée associée, etc.).

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'insuffisance hépatique, il faut exercer une surveillance étroite lors du traitement. Il faut faire

preuve de prudence lorsqu'on administre le kétorolac trométhamine à des patients qui présentent des antécédents d'hépatopathie. Chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique causée par une cirrhose, la clairance du kétorolac trométhamine ne subit pas de modification importante 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 avec les AINS en général, on a observé des réactions anaphylactoïdes chez des patients qui n'avaient jamais été exposés au kétorolac trométhamine. Il faut être en mesure de neutraliser ces réactions lorsqu'on administre la première dose de Kétorolac trométhamine injectable USP. 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 le kétorolac trométhamine. On ne doit PAS administrer le kétorolac trométhamine aux patients présentant la triade provoquée par l'AAS. 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 le 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 / l'œdème de Quincke, la rhinite ou toute autre manifestation allergique sont déclenchés par la prise d'AAS ou d'un autre AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont également susceptibles de présenter une réaction indésirable grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu une quelconque réaction indésirable (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Réactions cutanées graves : *voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau et annexes cutanées**.

Système immunitaire

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection, Méningite aseptique**.

Infection

Comme 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, dans de rares cas, 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 disséminé, maladies du collagène mixtes, etc.) y semblent plus prédisposés. C'est pourquoi, chez ces patients, le professionnel de la santé doit rester attentif à l'apparition de cette complication.

Système nerveux

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision brouillée, des vertiges, des acouphènes, une perte d'audition, de l'insomnie ou des symptômes de dépression lors de l'emploi d'AINS tels que le kétorolac trométhamine. Dans ce cas, ils doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils participent à des activités qui exigent de la vigilance.

Fonction visuelle

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

Considérations périopératoires

Voir **CONTRE-INDICATIONS, Pontage aorto-coronarien et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire, Hémorragies et utilisation périopératoire de kétorolac trométhamine injectable.**

Facultés mentales

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux.**

Fonction rénale

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

Une insuffisance rénale associée à la prise d'AINS a été notée chez des patients présentant une néphropathie préexistante entraînant une réduction du volume sanguin ou du débit sanguin rénal. Dans ces situations, les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de l'irrigation sanguine rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines qui cause une détérioration de la fonction rénale. Les patients qui risquent le plus d'éprouver ce genre de complication sont ceux qui présentent déjà une insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), ceux qui sont déshydratés, ceux qui font l'objet de restrictions sodiques, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose ou de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ainsi que les patients atteints de septicémie et les personnes âgées. Des cas d'insuffisance rénale grave et potentiellement mortelle ont été signalés après un traitement à court terme avec un AINS chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent connaître une décompensation pendant les périodes où

l'organisme subit un stress additionnel (p. ex., déshydratation due à une gastro-entérite). Après l'arrêt de l'AINS, on note habituellement un retour à l'état préthérapeutique.

Le traitement par un AINS tel que le kétorolac trométhamine doit être amorcé avec prudence chez les 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 hausses de l'azote uréique sanguin et de la créatinine ont été signalées au cours d'essais cliniques menés avec le kétorolac trométhamine. Le kétorolac trométhamine est **CONTRE-INDIQUÉ** en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Maladie rénale avancée : voir CONTRE-INDICATIONS.

Équilibre hydroélectrolytique : L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut entraîner une rétention sodique proportionnelle à la dose qui peut se solder par une rétention d'eau et un œdème qui, à leur tour, entraînent une augmentation de la tension artérielle et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. On a aussi observé une rétention de chlorure de sodium, une oligurie ainsi que des élévations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine chez des patients traités par le kétorolac trométhamine. On doit donc prescrire avec prudence Kétorolac trométhamine injectable USP aux patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, de diminution de la fonction cardiaque, de décompensation cardiaque ou d'hypertension, ou encore aux patients âgés ou ceux qui sont atteints de toute affection pouvant prédisposer à la rétention d'eau (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire*).

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine accroît le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, les personnes âgées ou les personnes qui prennent en concomitance 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.

Il faut procéder à des dosages périodiques des électrolytes chez ces patients (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Appareil 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 produit plus fréquemment chez les patients asthmatiques qui présentent des polypes nasaux.

Fonction sexuelle/reproduction

L'emploi du kétorolac trométhamine, comme celui de tout autre médicament qui inhibe l'activité de la cyclo-oxygénase et la synthèse des prostaglandines, risque de nuire à la fertilité et n'est donc pas recommandé pour les femmes qui désirent concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont de la difficulté à devenir enceintes ou qui se soumettent à des examens évaluant l'infertilité, on doit envisager le retrait du kétorolac trométhamine.

Peau et annexes cutanées

Dans de rares cas, l'administration de certains AINS a été associée à de graves réactions cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliatrice et l'érythème polymorphe. Puisque l'incidence de ce type de réactions est faible, on les a habituellement observées dans le cadre du programme de pharmacovigilance chez des patients qui prenaient aussi d'autres médicaments pouvant causer de graves réactions cutanées. Le lien de causalité n'a donc PAS été clairement 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 instaure un traitement approprié. Il faut informer les patients qu'ils doivent cesser de prendre des AINS en cas d'apparition d'une éruption cutanée et qu'ils doivent communiquer avec leur médecin afin d'obtenir une consultation et des conseils appropriés, y compris au sujet des autres traitements qu'ils devront peut-être interrompre.

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 de parturition prolongée (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE).

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit Kétorolac trométhamine injectable USP durant les deux premiers trimestres de la grossesse (voir TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement embryon-fœtal. 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 des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryon-fœtale. 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.

L'administration de kétorolac trométhamine n'est pas recommandée durant le travail et l'accouchement, car, en raison de son effet inhibiteur sur 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.

Enfants : voir CONTRE-INDICATIONS.

Personnes âgées : Les patients de plus de 65 ans (groupe d'âge auquel correspondent les expressions *personnes âgées* ou *patients âgés*) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter toute une variété de réactions indésirables lors de la prise d'AINS. L'incidence de ces réactions indésirables s'accroît avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des manifestations

gastro-intestinales mortelles surviennent au sein de cette population. Les patients âgés sont également à risque de présenter des lésions dans la partie inférieure de l'œsophage, y compris des ulcérations et des saignements. On doit, chez de tels patients, envisager l'administration d'une dose initiale inférieure à celle habituellement recommandée et ajuster ensuite la posologie au besoin, tout en exerçant une étroite surveillance.

Les données recueillies après la commercialisation du kétorolac trométhamine semblent indiquer que le risque d'hémorragie, de perforation et d'ulcères gastro-intestinaux est plus élevé chez les personnes âgées et que la plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles signalées spontanément surviennent dans cette population. Cela s'applique surtout aux patients âgés qui reçoivent une dose quotidienne moyenne supérieure à 60 mg de kétorolac trométhamine. Le kétorolac étant éliminé plus lentement chez les personnes âgées (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**), il faut faire preuve d'une plus grande prudence et prescrire la dose efficace la plus faible (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance et les analyses qui suivent sont recommandées dans les différentes populations de patients traitées par le 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 en concomitance avec des antihypertenseurs, du méthotrexate, de la cyclosporine, des adrénolytiques 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, Fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.
- La tension artérielle (en cas de prescription en concomitance avec des antihypertenseurs et chez les patients sensibles présentant une rétention d'eau).
- RIN/effets des anticoagulants (en cas de prescription en concomitance avec des anticoagulants oraux). *Voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire**.
- Concentrations plasmatiques de lithium (en cas de prescription en concomitance avec du lithium).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Effets indésirables du médicament 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 manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Kétorolac trométhamine injectable

Les réactions indésirables énumérées ci-après ont été signalées au cours des études d'efficacité clinique menées avec 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 réactions indésirables ne sont pas nécessairement liées au médicament.

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament observés le plus souvent lors des essais cliniques (fréquence de 10 à 13 %, de 4 à 9 % et de 2 ou 3 %)

Appareil ou système	Fréquence	Effet indésirable
Système nerveux	10-13 %	Somnolence
	4-9 %	Céphalées
	2-3 %	Sueurs, étourdissements
Appareil digestif	10-13 %	Nausées
	4-9 %	Vomissements
Point d'injection	4-9 %	Douleur au point d'injection
Système cardiovasculaire	2-3 %	Vasodilatation

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des 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 gastro-intestinale, hémorragie digestive, douleurs gastro-intestinales, méléna, mal de gorge, anomalies de la fonction hépatique, rectorragie, stomatite

Système cardiovasculaire : hypertension, douleur thoracique, tachycardie, hémorragie, palpitations, embolie pulmonaire, syncope, tachycardie ventriculaire, pâleur, bouffées vasomotrices

Point d'injection : réaction au point 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, mouvements brefs et saccadés

Appareil respiratoire : asthme, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hoquet, rhinite

Peau et annexes cutanées : prurit, éruption, hématome sous-cutané, trouble cutané

Appareil génito-urinaire : dysurie, rétention d'urine, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions, vaginite

Métabolisme et nutrition : œdème, hypokaliémie, hypovolémie

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : anémie, trouble de la coagulation, purpura

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

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

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

D'autres manifestations indésirables ayant un lien temporel avec le kétorolac trométhamine signalées à l'échelle mondiale dans le cadre du programme de pharmacovigilance sont décrites ci-dessous. Ces manifestations étant signalées sur une base volontaire dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer de façon fiable la fréquence ou d'établir clairement une relation de cause à effet avec l'exposition au kétorolac trométhamine.

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation du médicament chez des patients ayant reçu le kétorolac trométhamine (comprimés et injection) :

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, 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 gastro-duodéal, perforation de la muqueuse digestive, pancréatite, méléna, œsophagite, hématémèse

Manifestations hématologiques : hémorragie de la plaie post-opératoire, nécessitant rarement une transfusion sanguine (*voir MISES EN GARDE ET 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

Peau et annexes cutanées : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie, éruption maculopapuleuse, 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'administration de kétorolac trométhamine en association avec la plupart des autres AINS, y compris les médicaments en vente libre (comme l'ibuprofène) à des fins analgésiques et/ou anti-inflammatoires est habituellement contre-indiquée, vu l'absence de toute preuve d'effet synergique bénéfique et la possibilité de réactions indésirables additionnelles.

L'exception à la règle est l'usage d'une faible dose d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire pendant la prise d'un autre AINS à des fins analgésiques et/ou anti-inflammatoires, tout en gardant à l'esprit qu'une administration concomitante d'AINS est associée à des réactions indésirables additionnelles.

Certains AINS (p. ex., l'ibuprofène) peuvent nuire aux effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en raison de la compétition pour la liaison au site actif de la cyclo-oxygénase-1. Selon les études in vitro, aux concentrations thérapeutiques des salicylés (300 mcg/mL), la liaison du kétorolac trométhamine est réduite d'environ 99,2 à 97,5 %, ce qui représente une augmentation potentielle du double des concentrations plasmatiques 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 et/ou d'antiacides prévienne les effets gastro-intestinaux ou permette la poursuite du traitement par le kétorolac trométhamine lorsque ces effets surviennent.

Anticoagulants : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil circulatoire**, **Anticoagulants**.

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

La combinaison 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 donc surveiller de plus près la tension artérielle et la fonction rénale (y compris le dosage des électrolytes), car il peut parfois survenir 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 de saignements en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire, Effets antiplaquettaires*).

Cyclosporine : *Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*.

Digoxine : L'administration concomitante d'un AINS avec de la digoxine peut entraîner un accroissement 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 la prise concomitante d'un AINS. Le kétorolac trométhamine ne modifie pas la liaison de la digoxine aux protéines.

Diurétiques : Les données des études cliniques de même que les observations effectuées après la mise en marché démontrent que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.

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

Glucocorticoïdes : Les données de certaines études cliniques démontrent que l'usage concomitant d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux comme les ulcérations et les saignements, particulièrement chez les personnes âgées (> 65 ans).

Lithium : On conseille de surveiller la concentration plasmatique du lithium au moment de l'instauration ou de la cessation d'un traitement par les AINS, car une augmentation du taux plasmatique de lithium peut survenir. On a signalé que certains AINS inhibent la clairance rénale du lithium, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques et de la toxicité potentielle du lithium. L'effet du kétorolac trométhamine sur les concentrations plasmatiques du lithium n'a pas été étudié. Des hausses des concentrations plasmatiques de lithium ont été signalées durant le traitement par le kétorolac trométhamine.

Méthotrexate : La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS, car il a été signalé qu'une telle association réduirait la clairance du méthotrexate et en accroîtrait donc la toxicité. Si un traitement concomitant par le 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 semble prédisposer à la survenue d'une cytopénie.

Oxpentifylline : L'emploi concomitant de kétorolac trométhamine et d'oxpentifylline augmente la tendance aux saignements. L'administration concomitante de ces deux médicaments est donc contre-indiquée.

Probénécide : L'administration concomitante de kétorolac trométhamine et de probénécide entraîne une diminution de la clairance et du volume de distribution du kétorolac ainsi qu'une augmentation importante de ses taux plasmatiques (d'environ trois fois) et de sa demi-vie terminale (d'environ deux fois). L'usage concomitant de kétorolac trométhamine et de probénécide est par conséquent contre-indiqué.

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, Appareil digestif*).

Interactions médicament-herbes médicinales

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

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

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

Effets du médicament sur le style de vie

Effets potentiels sur la conduite et l'utilisation de machines : Certains patients pourraient présenter une somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou une dépression lors de la prise de kétorolac trométhamine. Les patients doivent donc faire preuve de prudence lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses qui nécessitent d'être alerte.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le kétorolac trométhamine doit être administré à la plus faible dose efficace pendant la durée de traitement la plus courte possible (*voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE*).

Posologie recommandée et réglage posologique

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

Kétorolac Trométhamine injectable USP (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 entre 10 et 30 mg toutes les 4 à 6 heures, pour apaiser la douleur selon les besoins. Il y a lieu d'administrer la dose efficace la plus faible possible.

L'administration de Kétorolac trométhamine injectable USP 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 la durée d'administration se prolonge, et ce aux doses recommandées (*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 dans l'administration par voie intramusculaire pendant plus de 3 jours est limitée puisque la vaste majorité des patients commencent à prendre 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 les comprimés de kétorolac trométhamine sont utilisés à la suite d'un traitement par le kétorolac parentéral, la dose quotidienne cumulative totale du kétorolac (oral + parentéral) le jour de la substitution ne doit pas dépasser les 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. Kétorolac trométhamine injectable USP 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

Kétorolac trométhamine injectable USP est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (créatinine sérique > 442 mcmmol/L). Il faut faire preuve de prudence quand le kétorolac trométhamine est administré aux patients ayant une insuffisance rénale moins grave (créatinine sérique se situant entre 170 et 442 mcmmol/L). Ces patients doivent recevoir une dose réduite de Kétorolac trométhamine injectable USP, et il faut surveiller de près leur fonction rénale. On recommande de réduire de moitié la posologie quotidienne; celle-ci ne doit 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, Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale.**

Insuffisance hépatique

Kétorolac trométhamine injectable USP est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive.

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Kétorolac trométhamine injectable USP aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

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

Personnes âgées, faibles ou affaiblies

Ces patients courent un risque accru de survenue de conséquences graves découlant de réactions indésirables.

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

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès que l'on réalise l'oubli. On peut ensuite continuer de prendre les autres doses selon l'horaire habituel. Il ne faut jamais prendre deux doses de kétorolac trométhamine simultanément.

Administration

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement avant l'utilisation pour vérifier qu'ils ne contiennent pas de particules et n'ont pas changé de couleur.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les surdosages de kétorolac trométhamine ont été diversement associés à des douleurs abdominales, à des nausées, à des vomissements, à une hyperventilation, à des ulcères gastro-duodénaux ou à une gastrite érosive, à des saignements gastro-intestinaux ainsi qu'à une dysfonction rénale. En général, ces troubles ont disparu après l'arrêt de l'administration. Une acidose métabolique a été signalée à la suite d'un surdosage intentionnel. La prise d'une dose particulièrement excessive d'AINS peut également entraîner, quoique rarement, de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire, le coma et le décès. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées avec la prise d'un AINS à des doses thérapeutiques, ces réactions pouvant également se produire à la suite d'un surdosage.

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 cinq jours consécutifs (3 fois la dose maximale recommandée) ont provoqué de la douleur et des ulcères gastro-duodénaux qui se sont résorbés après l'arrêt du médicament.

Traitement

Après la prise d'une dose excessive d'un AINS, le patient doit recevoir des soins symptomatiques et de soutien. Il n'y a pas d'antidote spécifique. La dialyse n'élimine pas le kétorolac de la circulation sanguine de façon appréciable.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le soulagement de la douleur est comparable après l'administration du kétorolac par voie intramusculaire ou par voie orale. L'effet analgésique maximal survient 2 à 3 heures après l'administration sans qu'aucune différence significative sur le plan statistique n'ait été mise en évidence entre les doses recommandées. La différence la plus marquée entre les doses fortes et les doses faibles de kétorolac trométhamine administrées par l'une ou l'autre voie concerne la durée de l'analgésie.

Mode d'action

Le kétorolac trométhamine est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté d'une activité analgésique reposant sur ses effets périphériques. Comme c'est le cas avec d'autres AINS, le mode d'action exact du kétorolac est inconnu, mais il pourrait être lié à l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

Pharmacodynamie

Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du kétorolac trométhamine est linéaire après l'administration d'une ou de plusieurs doses. Les concentrations plasmatiques atteignent l'état stationnaire au bout d'une journée lorsque le médicament est administré à raison de 4 fois par jour.

Après l'administration intramusculaire d'une dose unique de 30 mg, les concentrations plasmatiques maximales varient entre 2,2 et 3,0 mcg/mL et sont atteintes, en moyenne, en 50 minutes. La demi-vie d'élimination 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).

En présence d'insuffisance rénale, on observe une réduction de la clairance du kétorolac trométhamine et une augmentation de sa demi-vie terminale (*voir le tableau 2 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 ainsi que du kétorolac trométhamine. C'est sous forme de sel que l'on a choisi, par la suite, de mettre le composé au point en raison de son absorption plus rapide et complète.

Absorption : Le kétorolac trométhamine a été absorbé rapidement (T_{max} entre 0,25 et 1,5 heure) et complètement après administration 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 kétorolac s'est révélé très fortement lié aux protéines plasmatiques chez l'humain (99,2 %), le singe (98,3 %) et le lapin (98,2 %), modérément lié chez le rat (92,1 %) et faiblement lié 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 6 % chez le rat – établies selon le rapport entre les concentrations plasmatiques ou sanguines fœtale et maternelle. La radioactivité associée au kétorolac a également passé dans le lait des femelles qui allaitaient. Chez les rates, les concentrations de radioactivité étaient jusqu'à quatre fois plus élevées dans le lait que dans le plasma à tous les points de référence dans le temps. Chez les lapines, cependant, les concentrations dans le lait n'équivalaient qu'à environ 12 % des concentrations plasmatiques.

Clairance et demi-vie : La pharmacocinétique du kétorolac chez l'humain après l'administration intramusculaire de doses uniques ou multiples est linéaire. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après la prise du médicament toutes les six 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 à 0,35 mL/min/kg, en moyenne, chez l'humain.

Métabolisme : Le kétorolac est métabolisé en grande partie dans le foie; la principale voie métabolique du kétorolac chez l'humain est la conjugaison de l'acide glucuronique, la *p*-hydroxylation étant 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 à 96 %, en moyenne, chez l'humain. Chez aucune espèce étudiée n'a-t-on décelé des quantités appréciables de conjugués de 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. Le kétorolac et ses métabolites ont été éliminés principalement dans l'urine chez toutes les espèces, en proportion allant de 69 % chez le rat à essentiellement 100 % chez le singe cynomolgus et à 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 éliminés principalement dans l'urine (91,4 %); le reste (6,1 %) est excrété dans les selles.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La demi-vie plasmatique terminale du kétorolac est plus longue que chez les jeunes volontaires en bonne santé d'une moyenne de 7 heures (extrême : 4,3 et 8,6 heures). La clairance plasmatique totale peut être inférieure à celle qu'affichent de jeunes volontaires en bonne santé, de 0,019 L/h/kg en moyenne.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du kétorolac n'a pas été modifiée de façon cliniquement importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On a toutefois observé une prolongation statistiquement significative du T_{max} et de la demi-vie terminale chez ces derniers, comparativement aux jeunes volontaires en bonne santé.

Insuffisance rénale : L'élimination du kétorolac est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme le montre la demi-vie plasmatique prolongée et la diminution de la clairance plasmatique totale comparativement aux 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 2 : Influence de l'âge et des fonctions hépatique et rénale sur la clairance et la demi-vie terminale de kétorolac trométhamine injectable après administration intramusculaire¹

TYPE 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)
Insuffisants hépatiques (N = 7)	0,029 (0,013-0,066)	5,4 (2,2-6,9)
Insuffisants rénaux (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)

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

² Litres/heure/kilogramme

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 20 et 25 °C. Protéger de la lumière et du gel.
Jeter toute portion inutilisée.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Kétorolac trométhamine injectable USP à 30 mg/mL est une solution stérile, limpide et légèrement jaunâtre. **Chaque millilitre contient** : kétorolac trométhamine à 30 mg, alcool éthylique à 10 % (p/v), chlorure de sodium pour l'ajustement de la tonicité, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Kétorolac trométhamine injectable USP à 30 mg/mL est offert en flacons à usage unique de 1 mL.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

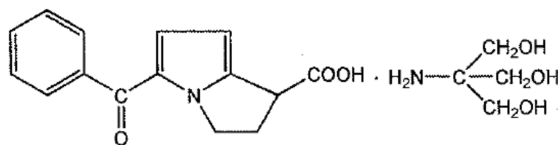
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Kétorolac trométhamine

Dénomination chimique : (\pm)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-acide carboxylique, 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (1:1)

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$

Masse moléculaire : 376,41 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le kétorolac trométhamine ($pK_a = 4,47$) est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé dont le point de fusion est de 162-170 °C avec décomposition. Il se dissout librement dans l'eau et le méthanol, est légèrement soluble dans l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'acétone, le chlorométhylène et le toluène. Le pH d'une solution de kétorolac trométhamine à 1 % (p/v) dans de l'eau distillée varie entre 5,7 et 6,7.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Propriétés analgésiques

Le kétorolac est un puissant analgésique administré par voie orale, qui se révèle actif dans des épreuves 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 entre 0,05 et 2,25 mg/kg, il s'est révélé de 250 à 350 fois plus puissant que l'aspirine (AAS) pour inhiber les contorsions convulsives induites par la phénylquinone. Dans une épreuve similaire menée chez des rats auxquels on avait administré par voie orale entre 0,03 et 1,0 mg/kg, le kétorolac a été 180 fois plus puissant que l'aspirine pour inhiber la réaction de contorsions convulsives.

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 deux 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 (épreuve Randall-Selitto); son activité y 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 chez le rat lors des épreuves effectuées sur des modèles expérimentaux classiques visant à déterminer l'action anti-inflammatoire intrinsèque. Administré par voie orale, le composé sous forme d'acide libre a exercé une activité 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 efficace que la phénylbutazone pour inhiber l'inflammation de la patte induite par la carraghénine. Cette différence d'activité est attribuable au composé.

Le kétorolac a faiblement inhibé l'évolution d'un érythème provoqué par des rayons ultraviolets lorsqu'il a été administré localement à une dose de 1 mg à des cobayes. 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'involution du thymus chez le rat lorsqu'on l'a administré par voie orale pendant six 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

Le kétorolac a démontré une activité antipyrétique 20 fois supérieure à celle de l'aspirine lorsqu'il a été administré par voie orale en doses variant de 0,1 à 2,7 mg/kg à des rats infectés par des levures.

Inhibition des prostaglandines

De nombreuses données dans la documentation médicale suggèrent que les activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent à leur pouvoir d'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines.

Le kétorolac, tout comme les autres AINS, a inhibé l'activité de la prostaglandine-synthétase dans les microsomes de vésicule séminale de bovin, les microsomes de substance médullaire rénale de lapin 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 à partir de 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 déclenchée par l'adénosine-diphosphate ni l'agrégation provoquée par le thromboxane A₂.

Effets sur le système nerveux central

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

Le kétorolac n'a exercé aucune activité appréciable sur le système nerveux central (SNC). Il n'a pas manifesté d'activité anticonvulsivante chez la souris lors de l'épreuve de l'électrochoc maximal ni inhibé les crises déclenchées par le pentétrazol 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 dépresseur du système nerveux central.

Dans l'ensemble, les profils de comportement et de sommeil des chats auxquels on avait 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 suscité des réactions cardiovasculaires ou autonomes minimales.

Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de 1 à 30 mg/kg a engendré des modifications inconstantes 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 une légère activité de blocage du récepteur alpha-adrénergique du composé.

Effets bronchiques

Le kétorolac n'a pas réussi à arrêter la bronchoconstriction déclenchée par l'histamine ou la méthacholine lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à des cobayes 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 ($DE_{50} = 0,5$ 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 on l'observe 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	DL ₅₀ (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 à 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'hémoglobininémie 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 cobayes mâles. Le kétorolac trométhamine n'a entraîné aucun effet de sensibilisation lorsqu'il a été étudié dans le modèle expérimental chez le cobaye.

Irritation veineuse

Une solution contenant du kétorolac trométhamine en concentration de 10 mg/mL 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 fictif. Après examen macroscopique et microscopique à la recherche d'anomalies pathologiques, aucune irritation de la veine n'a pu être mise en évidence.

Une solution renfermant de l'éthanol à 10 % et du kétorolac trométhamine en concentration 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 irritation minimale 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 les doses plus élevées, les changements reliés à la dose incluaient une baisse de l'activité, de la pâleur, une apparence malade, un amaigrissement et un pelage rugueux. Des animaux sont morts (mortalité liée au traitement) (4/6 mâles et 5/6 femelles) 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 du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez les groupes traités par des doses de 4,0 ou de 16,0 mg/kg/jour, ainsi qu'une numération leucocytaire et un taux de polynucléaires neutrophiles élevés 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 points d'érosion ou des ulcères ont été décelés uniquement chez les animaux traités par 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'urines 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 du taux d'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 des 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. On a constaté une colite chronique chez 3 des 4 singes traités par 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 pas causé d'effets liés au traitement ayant une importance clinique.

Voie intramusculaire

Du kétorolac trométhamine a été administré quotidiennement par voie intramusculaire à des lapins à raison de 0 (solution salée 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.

Aucun changement clinique lié au traitement ne s'est manifesté pendant l'étude. Chez certains animaux traités, des changements hématologiques minimes ou légers sont survenus. L'examen macroscopique ou microscopique des points 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 salée, 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 trois 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 salée, l'excipient et les doses faible, moyenne et forte. Les points 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 lacerations et des ulcères 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 dans le gain de poids corporel, la morphologie de l'œil ou les 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 point 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 trois 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 un régime alimentaire 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, pelage rugueux, apparence malade, amaigrissement, grossissement de l'abdomen, diminution de l'activité, respiration difficile et baisse de la température corporelle. On a remarqué, en général, que les mâles et les femelles traitées 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 traités par la dose faible, 9 des 60 recevant la dose moyenne et 52 des 60 traités par la dose élevée sont morts ou ont dû être sacrifiés en raison de leur état clinique lamentable. 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 des érosions 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 deux 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 épreuves de laboratoire n'ont été notés, à l'exception d'une légère élévation des taux d'azote uréique chez les animaux traités par le kétorolac. Les principaux résultats de l'examen macroscopique à la recherche d'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 uniquement chez les animaux ayant reçu les doses moyenne et élevée. 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 0,75 ou 2,62 mg/kg de kétorolac trométhamine une fois par jour 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 témoin et l'autre du groupe recevant la dose moyenne, chez lesquelles on avait diagnostiqué, respectivement, une gastro-entéropathie 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 baisse 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 2 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, qui incluaient 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 2 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 ajouté à la nourriture a été évalué au cours d'une étude de 18 mois. Cinquante souris Swiss-Webster albinos ont été réparties au hasard pour recevoir 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine dans leur régime alimentaire. Un groupe témoin composé de 100 animaux de chaque sexe a reçu le même régime, 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 tumeurs, de quelque type que ce soit, liée au traitement. L'entérite, la gastro-entéropathie et la péritonite ont été observées surtout chez les sujets du groupe traité à dose élevée et ont été considérées comme des séquelles à prévoir à la suite de doses élevées d'AINS.

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

Une étude de 24 mois a été menée chez le rat pour évaluer le pouvoir cancérigène du kétorolac trométhamine ajouté à la nourriture. Cinquante rats Sprague-Dawley des deux sexes ont reçu dans leur régime alimentaire 0,8, 2,0 ou 5,0 mg de kétorolac par kilogramme de poids corporel. Un groupe témoin de 100 animaux a reçu le même régime, 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 traités à forte dose et chez les femelles traitées à doses moyenne et élevée que chez les témoins.

Le poids corporel des femelles du groupe recevant la dose élevée a été approximativement de 10 % inférieur à celui des témoins au cours des six 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 du nombre de polynucléaires neutrophiles et une baisse de la numération des lymphocytes. Chez les femelles auxquelles on a administré les doses moyenne et élevée, on a observé une densité urinaire plus faible que chez les femelles témoins.

Aucune preuve d'un pouvoir 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 5 souches de bactéries et d'une souche de levure.

Les épreuves ont été menées 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.

Fécondité et reproduction

Rats femelles

Une étude a porté sur deux générations de rats femelles dans le but d'y 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 de se reproduire a également été étudiée chez leur 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 gastro-entéropathie, une néphropathie ou la dystocie.

La durée de la gestation a été augmentée significativement 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 traité à 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 traité à 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'à 7 jours) 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 dose faible et à dose 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 la nourriture à des rates avant et pendant l'accouplement, la gestation, la mise bas et la lactation a entraîné une augmentation du taux de mortalité parmi les femelles F0 et une réduction de la taille de la portée F1 lorsque 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 évidents d'accouplement ont été sacrifiées au milieu de la gestation, tandis qu'on a laissé l'autre moitié mettre bas et élever ses petits jusqu'au 21^e jour du post-partum.

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 médicamenteux. Aucune différence attribuable au médicament n'a été notée dans le nombre de mâles ayant laissé des preuves de leur activité d'accouplement, dans l'intervalle avant le coït ni dans le nombre de femelles fécondées.

Les femelles accouplées à des mâles ayant reçu la dose élevée de médicament et sacrifiées au milieu de la période de gestation ont présenté un taux d'échec important d'implantation de l'œuf 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 du groupe de 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 du post-partum ou jusqu'à la mort de tous les 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 sacrifiées à cause d'une dystocie, le nombre de petits trouvés morts lors de la première observation et le nombre de petits mourant dans les sept premiers jours du post-partum. Le poids des petits, mâles et femelles, était moindre au 4^e et au 7^e jour du 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 faite normalement, mais a augmenté le nombre de femelles trouvées mortes ou sacrifiées pour cause de dystocie. Les effets maternels observés chez les animaux ayant reçu les deux doses les plus élevées étaient parmi ceux qu'on pouvait escompter 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, 0,6 ou 3,6 mg/kg/jour.

À de telles doses, on n'a observé aucun signe de toxicité maternelle 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 que l'on a jugées reliées au traitement. On n'a observé aucun effet toxique ni létal chez les embryons. L'examen externe et l'examen du

squelette ou des viscères des fœtus n'ont révélé aucun changement tératogène attribuable au composé 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 traitée par 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 traités par la dose la plus 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 d'importance 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, Toradol. Drugs of the Future. JR Prous, SA Publishers 1989;14:1010-1012.
2. Bloomfield SS, Mitchell J, Cissell GB, Barden TP and Yee JP. Ketorolac versus aspirin for postpartum uterine pain. *Pharmacotherapy* (1986);6:247-252.
3. Bravo BLJC, Mattie H, Spierdijk J, Bovill JG, and 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 pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* (1990);39:86-109.
5. Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ and Mayshar PV. Effects of ketorolac tromethamine or hemostatis in volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1988);43(5):542-546.
6. Estenne B, Julien M, Charleux H, Arsac M, Arvis G and Loygue 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 and McArdle CS. The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine: A study of a new, parenteral nonsteroidal 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 and 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 and Stenstroem A. Analgesic efficacy and safety comparison of ketorolac tromethamine and doleron for the alleviation of orthopaedic postoperative pain. *The Journ. of Int. Med. Res.* (1989);17:324-332.
12. Jung D, Mroszczak E and 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 and 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 postoperative pain. *Curr. Ther. Res.* (1989);45(6): 1049-1059.
15. MacDonald FC, Gough KJ, Nicoll AG and 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 and 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, and 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, *et al.* 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, and 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 and Schuler ME. (1982) 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 and 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 and Lindbeck E. Comparative study of ketorolac and paracetamol/codeine in alleviating pain following gynaecological surgery. *J. Int. Med. Res.* (1988);16:443-451.
23. Wischnik A, Manth SM, Lloyd J, Bullingham R and 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, and Brown CR. Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* (1986);6(5):253-261.
25. Information letter, Health Protection Branch. Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs. DD-33; 21 août 1985.
26. Atnahs Pharma UK Limited. Monographie de Toradol; numéro de contrôle : 187985. Date de révision : 4 novembre 2015.
27. Sandoz Canada Inc. Monographie de Kétorolac trométhamine injectable USP; numéro de contrôle : 195788. Date de révision : 22 juillet 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr} Kétorolac trométhamine injectable USP 30 mg/mL

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Kétorolac trométhamine injectable USP pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Kétorolac trométhamine injectable USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre professionnel de la santé vous a prescrit Kétorolac trométhamine injectable USP pour :

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

Les effets de ce médicament :

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

En tant qu'AINS, Kétorolac trométhamine injectable USP NE GUÉRIT PAS votre maladie et ne l'empêche de s'aggraver. Kétorolac trométhamine injectable USP peut uniquement soulager la douleur et réduire l'enflure tant que vous continuez de le prendre.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

NE PRENEZ PAS Kétorolac trométhamine injectable USP si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- vous avez subi ou devez subir un pontage aorto-coronarien;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque grave et non maîtrisée;
- vous avez des saignements dans le cerveau ou tout autre trouble hémorragique;
- vous êtes enceinte (28 semaines ou plus);
- vous accouchez;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous êtes allergique à l'AAS (acide acétylsalicylique), à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), à Kétorolac trométhamine injectable USP ou à l'un de ses ingrédients;
- vous avez un ulcère actif, des saignements dans l'estomac ou l'intestin, ou 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 l'oxpentifylline;
- 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 prenaient un médicament de la même classe que Kétorolac trométhamine injectable USP à la suite d'un pontage aorto-coronarien (type de chirurgie du cœur) étaient plus exposés à une crise cardiaque, à un accident vasculaire cérébral (AVC), à la formation de caillots dans les jambes ou les poumons, aux infections ou à d'autres complications que ceux qui n'en prenaient PAS.

Kétorolac trométhamine injectable USP ne doit PAS être administré aux patients de moins de 18 ans, car sa sûreté et son efficacité n'ont PAS été établies chez ces patients.

L'ingrédient médicinal :

Kétorolac trométhamine

Les ingrédients non médicinaux :

Alcool éthylique à 10 % (p/v), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

La présentation :

Kétorolac trométhamine injectable USP est offert sous forme de solution pour injection intramusculaire (30 mg/mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si l'un des cas suivants s'applique ou s'est déjà appliqué à vous, veuillez discuter des options thérapeutiques autres que Kétorolac trométhamine injectable USP 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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ce médicament si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- tension élevée;
- taux élevé de cholestérol;
- diabète ou nécessité de suivre un régime faible en sucre;
- épaissement ou durcissement de vos parois artérielles (athérosclérose);
- mauvaise circulation dans vos extrémités;
- tabagisme présent ou passé;
- maladie du rein ou problèmes urinaires;

- antécédents d'ulcère ou de saignement de l'estomac ou de l'intestin;
- antécédents de saignement dans le cerveau;
- troubles hémorragiques;
- troubles hépatiques, biliaires, pancréatiques ou rénaux;
- antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), le célécoxib, 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 ténoxamicam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib (liste INCOMPLÈTE);
- antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'une inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire;
- antécédents familiaux d'allergie aux médicaments à base de sulfonamide (le cas échéant);
- tout autre problème médical.

- p. ex., candésartan, irbésartan, losartan ou valsartan
- Anticoagulants
 - p. ex., warfarine, AAS ou clopidogrel
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes)
 - p. ex., prednisone
- Cyclosporine
- Digoxine
- Diurétiques
 - p. ex., furosémide ou hydrochlorothiazide
- Lithium
- Méthotrexate
- Morphine
- Oxpentifylline
- Probenécide

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

Durant le traitement :

- Si vous devez consulter un autre médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez Kétorolac trométhamine injectable USP, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.
- Ne buvez PAS de boissons alcoolisées, car vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac.
- La fécondité pourrait être réduite. Il n'est pas recommandé aux femmes qui essaient de devenir enceintes de prendre Kétorolac trométhamine injectable USP. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir, il faut envisager d'arrêter le traitement par Kétorolac trométhamine injectable USP.

Même si vous prenez Kétorolac trométhamine injectable USP, votre médecin peut vous prescrire de faibles doses d'aspirine (acide acétylsalicylique [AAS]) pour éclaircir votre sang en vue de prévenir une crise cardiaque ou un AVC.

Ne prenez que la quantité d'AAS prescrite par votre médecin. Vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac et des lésions à l'estomac si vous prenez à la fois Kétorolac trométhamine injectable USP et de l'aspirine que si vous prenez Kétorolac trométhamine injectable USP seulement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Posologie habituelle (18 à 65 ans) :

Problème médical	Dose de départ	Dose maximale (par jour)	Durée maximale du traitement (jours)
Douleur musculosquelettique ou post-chirurgicale	Dose initiale : 10 à 30 mg selon la douleur. Doses subséquentes : 10 à 30 mg toutes les 4 à 6 heures, au besoin, pour maîtriser la douleur	Des doses supérieures à 120 mg par jour ne sont pas recommandées	2 jours

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez aussi un autre médicament (sur ordonnance ou en vente libre) comme ceux appartenant à l'une des catégories suivantes (liste INCOMPLÈTE) :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS
 - p. ex., AAS, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam ou naproxène
- Antiacides
- Antidépresseurs
 - Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
 - p. ex., citalopram, paroxétine, fluoxétine ou sertraline
- Médicaments pour la pression artérielle
 - Inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine)
 - p. ex., énalapril, lisinopril, périndopril ou ramipril
 - ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)

Lorsque vous prenez Kétorolac trométhamine injectable USP, suivez les directives de votre médecin. **Ne prenez PAS de 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 Kétorolac trométhamine injectable USP en quantité excessive peut augmenter le risque d'effets secondaires (et parfois dangereux), surtout chez les personnes

âgées, les personnes atteintes de plusieurs maladies et celles qui prennent d'autres médicaments.

En général, Kétorolac trométhamine injectable USP ne doit pas être utilisé pendant plus de 2 jours.

Ce médicament a été prescrit expressément pour vous. N'en donnez PAS à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

Kétorolac trométhamine injectable USP n'est PAS recommandé chez les personnes de moins de 18 ans, car on n'a PAS évalué sa sûreté d'emploi ni son efficacité dans ce groupe d'âge.

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 injectable USP en même temps.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Kétorolac trométhamine injectable USP peut causer des effets secondaires, surtout si son usage est prolongé ou si la dose est élevée. Si de tels effets secondaires se produisent, il peut être nécessaire de consulter un médecin. Signalez tout symptôme ou effet secondaire à votre professionnel de la santé.

Kétorolac trométhamine injectable USP peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris Kétorolac trométhamine injectable USP, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machinerie.

Kétorolac trométhamine injectable USP pourrait vous rendre plus sensible au soleil; toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, une altération de la coloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous éprouvez ce genre de réaction, 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 évoquant une grippe, surtout s'ils s'accompagnent, ou sont suivis peu après, d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir des signes avant-coureurs d'une GRAVE RÉACTION ALLERGIQUE au médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	CESSEZ de prendre le médicament et obtenez IMMÉDIATEMENT des soins médicaux d'urgence	CESSEZ de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
Selles sanglantes ou noires	✓	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou impression de serrement dans la poitrine	✓	
Éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons	✓	
Vision brouillée ou autres troubles de la vue	✓	
Changement dans la quantité ou la couleur de l'urine (rouge foncé ou brunâtre)	✓	
Douleur ou difficulté à uriner		✓
Enflure des pieds ou des chevilles; gain de poids		✓
Vomissements ou indigestion prolongés, nausées, maux d'estomac ou diarrhée		✓
Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons de la peau		✓
Malaise, fatigue ou perte d'appétit		✓
Maux de tête, raideur de la nuque		✓
Confusion ou dépression		✓
Étourdissements ou vertiges		✓
Troubles de l'audition		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Kétorolac trométhamine injectable USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez Kétorolac trométhamine injectable USP entre 20 et 25 °C, à l'abri de la lumière et du gel. Jetez toute portion inutilisée.

NE GARDEZ PAS de médicaments périmés ni de médicaments 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

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la [déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au **1-800-463-6001**.

Ce dépliant a été rédigé par :

Pfizer Canada inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 1 décembre 2017