

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAPO-KETOROLAC Injectable

kétorolac trométhamine injectable

Solution, 30 mg/mL, Intramusculaire

USP

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
4 juin 2001

Date de révision :
7 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268345

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-02

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes.....	19
7.1.2 Allaitement	21
7.1.3 Enfants.....	21
7.1.4 Personnes âgées	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	21
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	22
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

données quantitatives	23
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	24
9.1 Interactions médicamenteuses graves	24
9.3 Interactions médicament-comportement	24
9.4 Interactions médicament-médicament	25
9.5 Interactions médicament-aliment	31
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	31
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	31
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1 Mode d'action	31
10.3 Pharmacocinétique	31
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	34
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	35
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	35
14 ESSAIS CLINIQUES	35
15 MICROBIOLOGIE	35
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	44
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'injection intramusculaire d'APO-KETOROLAC Injectable (kétorolac trométhamine injectable) est indiquée pour :

- la prise en charge à court terme (sans dépasser 2 jours) de la douleur aiguë modérée à grave, y compris la douleur à la suite d'interventions chirurgicales majeures abdominales, orthopédiques et gynécologiques.

La durée combinée totale du traitement intramusculaire et oral ne doit pas dépasser 5 jours.

Pour les patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires et/ou gastro-intestinaux indésirables, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation des AINS doivent d'abord être envisagées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable devrait se limiter à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque possible d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'utilisation des AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable, ne traite PAS la maladie clinique et n'empêche pas sa progression.

APO-KETOROLAC Injectable, étant un AINS, soulage les symptômes et réduit l'inflammation tant que le patient continue de le prendre.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué dans la population pédiatrique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les données issues des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-KETOROLAC Injectable (kétorolac trométhamine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Contexte périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien qu'APO-KETOROLAC Injectable n'ait PAS fait l'objet d'études parmi cette population de patients, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a provoqué une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thrombo-emboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaie sternale
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'une parturition prolongée
- lors du travail et de l'accouchement en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, qui pourrait nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines. Il pourrait en résulter un risque accru d'hémorragie utérine
- chez les femmes qui allaitent, en raison du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson
- une insuffisance cardiaque grave non contrôlée
- une hypersensibilité connue à APO-KETOROLAC Injectable ou à d'autres AINS, y compris tout composant/excipient (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#))
- antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. Il est important de se rappeler qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Réactions anaphylactoïdes](#))
- ulcère gastroduodéal actif, hémorragie gastro-intestinale active
- maladie intestinale inflammatoire
- hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques
- troubles de la coagulation, patients postopératoires présentant un risque hémorragique élevé ou une hémostase incomplète avec saignement cérébrovasculaire soupçonné ou confirmé
- immédiatement avant toute intervention chirurgicale majeure et en peropératoire lorsque l'hémostase est critique en raison d'un risque accru d'hémorragie
- troubles hépatiques importants ou maladie active du foie
- insuffisance rénale modérée à grave (créatinine sérique > 442 µmol/L et/ou clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou maladie du rein qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS présentent un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#))
- hyperkaliémie connue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Équilibre](#))

hydro-électrolytique)

- utilisation concomitante avec d'autres AINS en raison de l'absence de toute preuve démontrant les bienfaits synergiques et potentiels d'effets indésirables additionnels (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#))
- administration neuraxiale (épidurale ou intrathécale) d'APO-KETOROLAC Injectable en raison de son contenu alcoolique
- utilisation concomitante avec le probénécide (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#))
- utilisation concomitante avec la pentoxifylline (également connue sous le nom d'oxpentifylline) (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#))
- enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'événements cardiovasculaires (CV) indésirables : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (de classe II à IV selon la New York Heart Association [NYHA]) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).**

APO-KETOROLAC Injectable est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit APO-KETOROLAC Injectable à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais de façon NON limitative, l'infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine de poitrine), d'une maladie cérébrovasculaire (y compris, mais de façon NON limitative, l'accident vasculaire cérébral, les accidents ischémiques transitoires et/ou l'amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classe II à IV de la NYHA).

L'utilisation des AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Équilibre hydro-électrolytique](#)).

Les essais cliniques randomisés avec APO-KETOROLAC Injectable n'ont pas été conçus de manière à déceler les différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Par conséquent, la prudence est recommandée au moment de la prescription d'APO-KETOROLAC Injectable.

- **Risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (GI) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#))**
- L'utilisation des AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable, est associée à une incidence accrue d'événements indésirables gastro-intestinaux (comme l'ulcération gastroduodénale, la perforation, l'obstruction des voies gastro-intestinales et l'hémorragie gastro-intestinale).
- **Risque pendant la grossesse :** La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit APO-KETOROLAC Injectable pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut entraîner un dysfonctionnement rénal fœtal conduisant à un oligoamnios et à une insuffisance ou une défaillance rénale néonatale (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du canal artériel et d'inertie utérine (parturition prolongée) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable doit être limitée à la dose efficace la plus faible pour une durée de traitement la plus courte possible (voir [1 INDICATIONS](#)).

Passage de la voie parentérale à la voie orale

Lorsque l'on utilise des comprimés de kétorolac trométhamine en traitement de suivi du kétorolac parentéral, la dose quotidienne combinée totale de kétorolac (oral + parentéral) ne doit pas dépasser 120 mg chez les patients adultes plus jeunes ou 60 mg chez les patients âgés, le jour du changement de formulation. Lors des jours suivants, la posologie orale ne doit pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 40 mg. APO-KETOROLAC Injectable doit être remplacé par un analgésique oral dès que possible.

La durée combinée totale du traitement intramusculaire et oral ne doit pas dépasser 5 jours.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (> 18 ans) : La posologie doit être ajustée en fonction de la gravité de la douleur et de la réponse du patient.

APO-KETOROLAC Injectable : La dose initiale habituellement recommandée est de 10 à 30 mg en fonction de la gravité de la douleur. Des doses subséquentes peuvent varier de 10 à 30 mg toutes les 4 à 6 heures, au besoin, afin de contrôler la douleur. La plus petite dose efficace doit être administrée.

L'administration d'APO-KETOROLAC Injectable doit se limiter à un traitement à court terme

(ne dépassant pas 2 jours) et la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 120 mg. Le risque de toxicité augmente avec une utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'administration de doses quotidiennes multiples continues de kétorolac trométhamine n'a pas fait l'objet d'études extensives. L'expérience de la posologie intramusculaire au-delà de 2 jours est limitée, car la grande majorité des patients est passée à une médication orale ou ne nécessite plus de traitement analgésique passé ce stade.

Insuffisance rénale

APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à aiguë (créatinine sérique > 442 µmol/L). APO-KETOROLAC Injectable doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale moindre (créatinine sérique comprise entre 170 et 442 µmol/L). Ce type de patients doit recevoir une dose réduite d'APO-KETOROLAC Injectable, avec un suivi rigoureux du statut rénal. On recommande que la dose quotidienne soit diminuée de moitié et de ne pas dépasser la dose quotidienne totale de 60 mg. La dialyse n'élimine pas le kétorolac de la circulation sanguine de manière importante. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Rénal](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#).

Insuffisance hépatique

APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles hépatiques graves ou une hépatopathie active. Il faut exercer de la prudence lors de l'administration d'APO-KETOROLAC Injectable au patient présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#).

Personnes âgées, vulnérables et affaiblies

Ces patients présentent des risques accrus de conséquences graves d'effets indésirables.

Il est recommandé d'appliquer la plage posologique la plus basse. La dose initiale doit être de 10 mg. La dose quotidienne totale d'APO-KETOROLAC Injectable ne doit pas dépasser 60 mg chez les personnes âgées. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

4.4 Administration

Les produits médicamenteux parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle déterminant les matières particulières et la décoloration avant leur utilisation.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il suffit de la prendre dès qu'on s'en rappelle, puis enchaîner avec la posologie habituelle prévue. Il ne faut pas prendre deux doses de kétorolac en même temps.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes : Les surdoses de kétorolac trométhamine ont été associées de manières diverses à une douleur abdominale, des nausées, des vomissements, une hyperventilation, un ulcère gastroduodéal et/ou une gastrite érosive, une hémorragie gastro-intestinale, et un trouble rénal, ces types d'affections se résolvant généralement après l'interruption de la prise du médicament. Une acidose métabolique a été signalée à la suite d'une surdose intentionnelle. Bien que rares, une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire, un coma et un décès ont été signalés à la suite d'une surdose importante d'AINS. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées avec la prise d'AINS à des doses thérapeutiques, ces réactions pouvant également se produire à la suite d'une surdose.

Lors d'une étude gastroscopique chez des sujets sains, des doses quotidiennes de 360 mg administrées par intervalles de 8 heures durant chacun de cinq jours consécutifs (3 fois la dose recommandée la plus forte) ont causé de la douleur et des ulcères gastroduodéaux, se résolvant généralement après l'interruption de la posologie de la prise du médicament.

Traitement

Après la prise d'une surdose, 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 manière importante.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Solution à 30 mg/mL	alcool, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

APO-KETOROLAC Injectable est offert pour une administration intramusculaire, à raison de 30 mg dans 1 mL (3 %) de kétorolac trométhamine, en solution stérile. Chaque mL contient les ingrédients non médicinaux suivants : eau pour injection, 4,35 mg de chlorure de sodium et 100 mg d'alcool. Le pH est ajusté entre 6,9 et 7,9 avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique. La solution stérile est transparente, incolore ou légèrement jaune.

APO-KETOROLAC Injectable à 30 mg/mL est offert en fioles à usage unique de 1 mL. Boîtes de 5, 10 et 20 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)

Généralités

Une utilisation prolongée de kétorolac trométhamine n'est pas recommandée, car l'incidence des effets indésirables augmente avec la durée du traitement (voir [1 INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets indésirables et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque possible d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec les autres AINS, la prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés qui présentent de plus fortes probabilités de souffrir de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients présentant des risques élevés, des traitements sans AINS devraient être envisagés.

L'utilisation concomitante d'APO-KETOROLAC Injectable avec d'autres AINS n'est PAS recommandée, à l'exception de l'AAS à faible dose comme prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence de données démontrant les bienfaits synergiques et du risque de réactions indésirables en découlant (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autre AINS](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

(Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité, Mutagénicité](#)).

Cardiovasculaire

APO-KETOROLAC Injectable est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est de mise lors de la prescription d'APO-KETOROLAC Injectable aux patients présentant des facteurs de risque pour les affections suivantes :

maladies cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires ou maladies rénales, telles les suivantes (cette liste N'est PAS exhaustive)

- Hypertension
- Dyslipidémie ou hyperlipidémie
- Diabète sucré

- **Insuffisance cardiaque congestive (de classe I selon la NYHA)**
- **Maladie coronarienne (athérosclérose)**
- **Maladie artérielle périphérique**
- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s**

L'utilisation d'AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable, peut déclencher une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, pouvant l'une comme l'autre aggraver le risque d'événements cardiovasculaires, tel que décrit ci-dessus. La tension artérielle devrait donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par APO-KETOROLAC Injectable en cas d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension.

L'utilisation des AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable, peut entraîner une rétention aqueuse et un œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme réglé par la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Équilibre hydro-électrolytique](#)).

Chez les patients qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires indésirables, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation des AINS doivent d'abord être envisagées. **Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements cardiovasculaires indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Effets potentiels sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines : Certains patients peuvent présenter une somnolence, des étourdissements, des vertiges, une insomnie ou une dépression lorsqu'ils utilisent APO-KETOROLAC Injectable. C'est pourquoi les patients doivent agir avec prudence lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses nécessitant d'être vigilant.

Endocrinien/métabolisme

Corticostéroïdes : APO-KETOROLAC Injectable (kétorolac trométhamine) N'est PAS un substitut des corticostéroïdes. Il ne traite pas l'insuffisance surrénalienne. L'interruption brusque du traitement par des corticostéroïdes peut exacerber toute maladie qui répond à la corticothérapie. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement devrait être réduit progressivement si l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes](#)).

Gastro-intestinal

Une toxicité gastro-intestinale grave (parfois mortelle), telle que l'ulcération gastroduodénale, l'inflammation, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie gastro-intestinales, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable. Des problèmes mineurs au niveau du tube digestif supérieur, tels que la dyspepsie, se produisent couramment. Les professionnels de la santé doivent surveiller les patients traités par APO-KETOROLAC Injectable afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas de symptômes d'ulcère ou d'hémorragie au niveau de l'appareil gastro-intestinal, même s'ils n'en ont jamais eus auparavant. La

plupart des signalements volontaires d'événements gastro-intestinaux mortels concernent des patients âgés ou affaiblis et il faut donc prendre des précautions lors du traitement de cette population. L'incidence de ces complications augmente avec l'augmentation de la dose. **Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements gastro-intestinaux indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Pour les patients présentant des risques élevés, des traitements sans AINS devraient être envisagés (voir [7.1 Populations spéciales, Personnes âgées](#)).

Les patients doivent être informés des signes et/ou symptômes de la toxicité GI et être informés d'interrompre l'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable et de demander une attention médicale urgente s'ils ressentent ces symptômes. L'utilité de la surveillance régulière en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été suffisamment évaluée. La plupart des patients traités par des AINS qui présentent un événement indésirable grave au niveau du tube digestif supérieur n'ont pas de symptômes. Des ulcères du tube digestif supérieur, d'abondantes hémorragies ou des perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement gastro-intestinal grave à un moment quelconque du traitement. Même le traitement à court terme présente des risques.

La prudence est recommandée lors de la prescription d'APO-KETOROLAC Injectable aux patients qui présentent des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ou d'hémorragie gastro-intestinale, car lorsqu'elles sont traitées par des AINS, ces personnes ont un risque d'hémorragie gastro-intestinale plus de dix fois supérieur à celui que courent les personnes qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque.

Parmi les autres facteurs de risque possibles relatifs à l'ulcération et à l'hémorragie gastro-intestinale, notons : l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé par des AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant par l'un des agents suivants :

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

Les patients susceptibles d'avoir une irritation des voies gastro-intestinales doivent faire l'objet d'une supervision médicale rigoureuse. Dans ces cas, le médecin doit peser les bienfaits du traitement par rapport aux risques potentiels.

Aucune preuve définitive n'indique que l'administration concomitante d'agonistes du récepteur H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides empêche l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ou permet de continuer le traitement par le kétorolac trométhamine lors et en cas de l'apparition de ces effets indésirables.

Génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à une hématurie ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lors d'un traitement continu. Si de tels symptômes se manifestent et qu'aucune autre explication n'est possible, **il faut arrêter immédiatement** le traitement par APO-KETOROLAC Injectable pour permettre une récupération. Ceci devrait être effectué avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologique

Les AINS inhibant la biosynthèse de la prostaglandine entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet indésirable pourrait se produire (p. ex. les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie et de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent APO-KETOROLAC Injectable.

Anticoagulants : De nombreuses études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante d'APO-KETOROLAC Injectable et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

L'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable chez des patients dont le traitement influe sur l'hémostase doit être faite avec prudence et inclure un suivi rigoureux. L'utilisation concomitante d'APO-KETOROLAC Injectable et d'une faible dose prophylactique d'héparine (2 500 to 5 000 unités aux 12 heures), de warfarine et de dextrans peut également être associée à un risque accru d'hémorragie.

Chez les patients recevant des anticoagulants, le risque de formation d'un hématome intramusculaire causé par des injections de kétorolac trométhamine augmente.

Le temps de prothrombine doit être surveillé étroitement chez tous les patients recevant un traitement anticoagulant oral concomitant par le kétorolac trométhamine.

Le kétorolac trométhamine administré à raison de 2 doses de 5 000 U d'héparine à 11 volontaires sains a entraîné un temps d'hémorragie de 6,4 minutes (3,2 à 11,4 minutes) par rapport à une médiane de 6,0 minutes (3,4 à 7,5 minutes) pour l'héparine seule et 5,1 minutes (3,5 à 8,5 minutes) pour le placebo.

La liaison *in vitro* de la warfarine aux protéines plasmatiques n'est que légèrement réduite par le kétorolac trométhamine (99,5 % contrôle p/r à 99,3 %) à des concentrations plasmatiques de 5 à 10 µg/mL.

Effets antiplaquettaires : Le kétorolac trométhamine et d'autres AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été prouvé qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Le kétorolac trométhamine n'a pas d'incidence sur la numération

plaquettaire, le temps de prothrombine (TP) ou le temps de thromboplastine partiel (TTP).

Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), l'effet des AINS sur la fonction des plaquettes est quantitativement moindre ou de plus courte durée, et est réversible. L'inhibition de la fonction plaquettaire par le kétorolac trométhamine se normalise dans les 24 à 48 heures suivant l'interruption du médicament.

L'efficacité de kétorolac trométhamine et d'autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée et c'est pourquoi ils ne devraient PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thrombo-emboliques. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. AAS) ne devraient PAS être interrompus. Certaines données indiquent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut significativement atténuer les effets de protection cardiovasculaire de l'AAS (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autres AINS](#)).

L'administration concomitante de kétorolac trométhamine et de faibles doses d'AAS augmente les risques d'ulcère du tube digestif et de complications connexes.

Dyscrasies sanguines : Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplastique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences.

L'anémie peut parfois se présenter chez les patients recevant des AINS, y compris le kétorolac trométhamine. Cela peut être attribuable à la rétention de fluides, à la perte de sang dans l'appareil gastro-intestinal ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients suivant un traitement par APO-KETOROLAC Injectable devraient faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou d'hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang.

Hémorragie et utilisation périopératoire d'APO-KETOROLAC 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. APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles de la coagulation. Lorsqu'APO-KETOROLAC Injectable doit être administré à des patients qui reçoivent un traitement médicamenteux modifiant l'hémostase, il est conseillé de suivre ces patients de près. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour tout autre AINS, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) peut se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

Au cours d'études cliniques, des élévations significatives (plus de 3 fois les valeurs normales) des transaminases sériques, (sérum glutamopyruvique transaminase [SGPT ou ALAT] et

transaminase glutamique-oxalo-acétique [SGOT ou ASAT]) ont été observées chez moins de 1 % des patients.

Si un patient présente des symptômes et/ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si son test de fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il convient de l'examiner afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, parfois mortelles, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par le kétorolac trométhamine doit être interrompu si les résultats du bilan hépatique continuent d'être anormaux ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie se manifestent (p. ex. ictère) ou si des manifestations générales apparaissent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée).

APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles hépatiques graves ou une hépatopathie active. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une anomalie de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-KETOROLAC Injectable à des patients qui présentent des antécédents d'hépatopathie. Les patients dont la fonction hépatique est déficiente en raison d'une cirrhose ne présentent pas de changement important sur le plan clinique pour la clairance du kétorolac trométhamine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

Immunitaire

Réactions anaphylactoïdes : Comme pour tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients n'ayant jamais été exposés au kétorolac trométhamine. Il faut être en mesure de neutraliser ces réactions lorsqu'on administre la première dose d'APO-KETOROLAC Injectable. Au cours de l'expérience post-commercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients recevant du kétorolac trométhamine. APO-KETOROLAC Injectable ne devrait PAS être administré à des patients atteints de la triade AAS. Ce complexe symptomatique se rencontre typiquement chez des patients asthmatiques qui souffrent de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui manifestent des bronchospasmes graves et potentiellement mortels après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Intolérance à l'AAS : APO-KETOROLAC Injectable ne doit PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont exposées à un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction

indésirable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Sensibilité croisée : Les patients qui sont sensibles à un AINS peuvent également être sensibles à un autre.

Infection : APO-KETOROLAC Injectable, comme d'autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique : Dans certains cas rares, on a observé des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) chez des patients traités par des AINS. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à l'égard de l'apparition d'une telle complication.

Surveillance et tests de laboratoire

Les examens et surveillances suivants sont recommandés pour diverses populations de patients sous APO-KETOROLAC Injectable. Cette liste n'est pas exhaustive.

Affections cardiovasculaires : La tension artérielle nécessite une surveillance (en cas d'administration concomitante d'antihypertenseurs et chez les patients sensibles présentant une rétention d'eau). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Hématologie : L'administration concomitante d'anticoagulants exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Une surveillance de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des érythrocytes, des leucocytes et des plaquettes peut être nécessaire. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Une surveillance de la concentration plasmatique de lithium (en cas de prescription en concomitance avec du lithium) est indispensable. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Fonction hépatique : Il faut vérifier les taux sériques de transaminases et de bilirubine pendant le traitement par APO-KETOROLAC Injectable. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

Fonction visuelle : Un examen ophtalmologique peut être nécessaire. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique](#).

Grossesse : Si APO-KETOROLAC Injectable est administré entre le milieu (environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre de grossesse, il est recommandé de surveiller étroitement le volume du liquide amniotique chez les femmes enceintes sous APO-KETOROLAC Injectable, car celui-ci peut entraîner une réduction du volume du liquide amniotique et même un oligoamnios. APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué pour

une utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Fonction rénale : Lorsque le patient suit un traitement par APO-KETOROLAC Injectable, il est conseillé de vérifier le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatine et l'urémie. Il faut aussi surveiller les électrolytes, y compris la kaliémie. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [9 INTERACTIONS MÉDIMAMENTEUSES](#).

Système nerveux

Certains patients peuvent éprouver une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène ou une perte d'audition après avoir pris des AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable. Si ces réactions indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance.

Fonction visuelle

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir pris des AINS. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être réalisé. L'examen ophtalmologique devrait être effectué régulièrement chez les patients recevant des AINS pendant une période de temps prolongée.

Considérations périopératoires

(Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [Pontage aorto-coronarien](#), voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hémorragie et utilisation périopératoire d'APO-KETOROLAC Injectable](#))

Psychiatrie

Certains patients peuvent souffrir de dépression et d'insomnie lorsqu'ils prennent des AINS, tels qu'APO-KETOROLAC Injectable.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé l'apparition d'insuffisance rénale aiguë, de néphrite interstitielle aiguë, de nécrose médullaire rénale, d'hématurie, de protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale due aux AINS a été observée chez des patients atteints d'affections préreales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Les prostaglandines du rein contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines et provoquer une altération de la fonction rénale. Les patients qui ont le plus grand risque de souffrir de ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime faible en sel, les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, les patients 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, une sepsie ou encore, les personnes âgées. Des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients ayant une fonction rénale normale ou altérée après un traitement de courte durée par AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). L'interruption du traitement par un AINS est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

La prudence est de mise lorsque l'on amorce un traitement par AINS, notamment par APO-KETOROLAC Injectable, chez des patients considérablement déshydratés. Il est conseillé de réhydrater le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également recommandée chez les patients qui présentent une néphropathie existante.

Des élévations de l'azote uréique du sang et de la créatinine ont été signalées lors d'essais cliniques avec le kétorolac trométhamine. APO-KETOROLAC Injectable est CONTRE-INDIQUÉ chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave.

Maladie rénale avancée : (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Équilibre hydro-électrolytique : L'utilisation des AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable, peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, qui peut entraîner une rétention d'eau et un œdème, et en conséquence, une augmentation de la tension artérielle, un œdème ainsi qu'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. La prudence est donc recommandée lors de la prescription d'APO-KETOROLAC Injectable à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, une décompensation cardiaque, de l'hypertension, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à une rétention aqueuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

L'utilisation des AINS, comme APO-KETOROLAC Injectable, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent 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 dans le cadre d'un traitement concomitant.

Les électrolytes devraient être surveillés régulièrement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité : L'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable, comme avec tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes tentant de concevoir. Par conséquent, il est recommandé de considérer l'interruption du traitement par APO-KETOROLAC Injectable

chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'une étude pour cause d'infertilité. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Fonction respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, à défaut d'être courant, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS tels que le kétorolac trométhamine a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, mortelles ou potentiellement mortelles suivant la commercialisation, y compris :

- le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS),
- le syndrome de Stevens-Johnson,
- la nécrolyse épidermique toxique,
- la dermatite exfoliative et
- l'érythème polymorphe.

Les patients semblent être plus exposés à ces événements au début du traitement, l'apparition des cas se produisant généralement au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles pourvu que l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié soit instauré. Les patients doivent être informés qu'ils doivent interrompre leur traitement par AINS à la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et contacter immédiatement leur médecin pour évaluation et conseils, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Le syndrome de DRESS se manifeste généralement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie et/ou un gonflement du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent inclure une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite. Parfois, les symptômes du syndrome de DRESS peuvent ressembler à une infection virale aiguë, et l'éosinophilie est souvent présente. Comme cette affection est variable dans sa présentation, d'autres systèmes d'organes non mentionnés ici peuvent être touchés. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même en l'absence d'éruption cutanée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes : L'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque d'entraîner une parturition prolongée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

La prudence est recommandée lors de la prescription d'APO-KETOROLAC Injectable au cours

des premier et deuxième trimestres de la grossesse, en particulier du milieu à la fin du deuxième trimestre de la grossesse (début à environ 20 semaines) en raison d'un possible dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligoamnios et, dans certains cas, une insuffisance ou une défaillance rénale néonatale.

Des études publiées et des rapports établis après la mise sur le marché décrivent l'utilisation d'AINS par la mère à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard au cours de la grossesse, associée à une dysfonction rénale fœtale entraînant un oligoamnios et, dans certains cas, une insuffisance rénale ou une défaillance néonatale. Il a été démontré que les AINS entraînent une réduction significative de la production d'urine chez le fœtus avant la réduction du volume du liquide amniotique. Il y a également eu un nombre limité de rapports de cas liés à l'utilisation d'AINS par la mère et de dysfonctionnement rénal néonatal et d'insuffisance rénale sans oligoamnios, dont certains étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces effets indésirables sont observés, en moyenne, après plusieurs jours à plusieurs semaines de traitement, bien que l'oligoamnios ait été rarement signalé dès 48 heures après le début du traitement par AINS. Les complications d'un oligoamnios prolongé peuvent par exemple inclure des contractures des membres et un retard de maturation pulmonaire. Dans certains cas post-commercialisation d'altération de la fonction rénale néonatale, des interventions effractives telles qu'une exsanguino-transfusion ou une dialyse ont été nécessaires.

Si, après avoir soigneusement soupesé les bienfaits et les risques, il est jugé nécessaire d'administrer un traitement par AINS entre le milieu (début à environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre de la grossesse, l'utilisation doit être limitée à la plus petite dose efficace et à la plus courte durée possible. Il est également recommandé d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement par APO-KETOROLAC Injectable se prolonge au-delà de 48 heures et d'interrompre le traitement par AINS en cas d'oligoamnios, et d'effectuer un suivi médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer de façon indésirable la grossesse et/ou le développement de l'embryon et du fœtus. Les données des études épidémiologiques indiquent la possibilité d'un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant les premiers mois de la grossesse.

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryon-fœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, notamment des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.

L'utilisation d'APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiquée au moment du travail et de l'accouchement en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, qui pourrait nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines. Il pourrait en résulter un risque accru d'hémorragie utérine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Allaitement

APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : Les patients âgés de plus de 65 ans (appelés personnes âgées ou patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter une variété de réactions indésirables provoquées par des AINS. La fréquence de ces réactions indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. La plupart des cas d'événements gastro-intestinaux mortels signalés concernent cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de l'œsophage inférieur. Chez ces patients, on devrait envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite.

L'utilisation du kétorolac trométhamine après la commercialisation semble indiquer que le risque d'ulcères gastro-intestinaux, d'hémorragie, et de perforation 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 en particulier aux patients âgés qui reçoivent une dose quotidienne moyenne supérieure à 60 mg/jour de kétorolac trométhamine. Le kétorolac étant éliminé plus lentement chez les personnes âgées (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), il faut faire preuve d'une plus grande prudence et prescrire la dose efficace la plus faible (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale, le plus grave d'entre eux étant l'ulcère gastroduodéal avec ou sans hémorragie. Des décès sont survenus, en particulier chez les personnes âgées.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de

réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours d'essais évaluant l'efficacité clinique du kétorolac trométhamine. Les patients de ces essais (N = 660) ont reçu des doses uniques de 30 mg (N = 151) ou des doses multiples de 30 mg (N = 509) pendant une période de 5 jours ou moins pour le soulagement de la douleur consécutive à une intervention chirurgicale. Ces effets indésirables ne sont pas nécessairement liés au médicament.

Tableau 1 : Effets indésirables les plus fréquents déterminés au cours des essais cliniques (10 à 13 %, 4 à 9 % et 2 à 3 %)

Classe de système d'organe	Incidence	Effet indésirable
Système nerveux	10 à 13 %	Somnolence
	4 à 9 %	Céphalée
	2 à 3 %	Transpiration, vertiges
Système digestif	10 à 13 %	Nausées
	4 à 9 %	Vomissements
Point d'injection	4 à 9 %	Douleur au point d'injection
Système cardiovasculaire	2 à 3 %	Vasodilatation

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Tableau 2 : Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques ($\leq 1\%$)	
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
Système 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
Organisme entier	asthénie, fièvre, douleur dorsale, frissons, douleur, douleur au cou
Organes des sens	dysgueusie, acouphène, vision brouillée, diplopie, hémorragie rétinienne
Système musculo-squelettique	myalgie, contraction musculaire
Système respiratoire	asthme, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hoquet, rhinite

Tableau 2 : Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques ($\leq 1\%$)	
Peau et annexes cutanées	prurit, éruption, hématome sous-cutané, trouble cutané
Système urogénital	dysurie, rétention d'urine, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions, vaginite
Troubles métaboliques/nutritionnels	œdème, hypokaliémie, hypovolémie
Système hématologique et lymphatique	anémie, troubles de la coagulation, purpura

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Anomalies des résultats hématologiques et de chimie clinique

Des élévations de l'azote uréique du sang et de la créatinine ont été signalées lors d'essais cliniques avec le kétorolac.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des événements indésirables supplémentaires associés au kétorolac trométhamine rapportés après la mise en marché au niveau mondial sont inclus ci-dessous. Étant donné que les événements survenant après la mise en marché sont rapportés volontairement et qu'ils proviennent d'une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'obtenir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir clairement une relation liée à l'administration du kétorolac trométhamine.

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la mise en marché du médicament chez des patients ayant reçu le kétorolac trométhamine (comprimés et injection) :

Troubles hématologiques et lymphatiques : hémorragie de la plaie postopératoire, nécessitant rarement une transfusion sanguine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), thrombopénie, épistaxis, leucopénie, hématome et augmentation du temps de saignement.

Troubles cardiaques : œdème pulmonaire, hypotension, bouffées vasomotrices, bradycardie.

Infections et infestations : infection.

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastroduodéal, perforation de la muqueuse digestive, pancréatite, méléna, œsophagite, hématémèse, vomissements, stomatite ulcéro-membraneuse.

Affections hépatobiliaires : tests de la fonction hépatique anormaux, jaunisse, hépatite, insuffisance hépatique, ictère cholestatique.

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

Affections réno-urinaires : insuffisance rénale aiguë, douleur lombaire avec ou sans hématurie et/ou azotémie, néphrite, hyponatrémie, hyperkaliémie, syndrome hémolytique et urémique, rétention urinaire, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, hausse des taux sériques d'urée et de créatinine.

Affections des organes de reproduction et du sein : infertilité.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 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.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : épidermolyse bulleuse toxique, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, éruption maculopapuleuse, urticaire, alopecie, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique, dermatite photosensible, érythème noueux.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **AINS** : APO-KETOROLAC Injectable est contre-indiqué chez les patients recevant actuellement de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou des AINS, en raison du risque cumulé d'effets indésirables graves relatifs aux AINS. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- **Pentoxifylline** : L'utilisation concomitante d'APO-KETOROLAC Injectable et de la pentoxifylline est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'hémorragie. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- **Probénécide** : L'utilisation concomitante d'APO-KETOROLAC Injectable et de probénécide est contre-indiquée en raison d'une augmentation importante des taux plasmatiques de kétorolac (environ trois fois) et de la demi-vie terminale (environ deux fois). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.3 Interactions médicament-comportement

Effets potentiels sur la conduite et l'utilisation de machines : Certains patients peuvent présenter une somnolence, des étourdissements, des vertiges, une insomnie ou une dépression, lorsqu'ils prennent APO-KETOROLAC Injectable. C'est pourquoi les patients doivent agir avec prudence lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses nécessitant d'être vigilant.

La consommation concomitante d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, comme l'ulcération et l'hémorragie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante du kétorolac trométhamine en supplément à la plupart des AINS, y compris ceux en vente libre (tels que l'ibuprofène) à fins analgésiques et/ou anti-inflammatoires est normalement contre-indiquée en raison de l'absence de preuve de bienfaits synergiques et du potentiel d'effets indésirables supplémentaires. • L'exception 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 supplémentaires. • Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent interférer avec les 	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'APO-KETOROLAC Injectable et d'AAS à des doses analgésiques ou autres AINS n'est pas recommandée en raison du risque accru d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Nom propre/nom usuel	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>effets antiplaquettaires de faibles doses d'AAS, faisant possiblement compétition à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1. Des études <i>in vitro</i> ont indiqué que, à des concentrations thérapeutiques de salicylates (300 µg/mL), la liaison du kétorolac trométhamine était réduite d'environ 99,2 % à 97,5 %, ce qui représentait une augmentation potentielle double des concentrations plasmatiques d'APO-KETOROLAC Injectable non lié.</p>	
<p>Inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et bêta-bloquants</p>	<p>T</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des bêta-bloquants (y compris le propranolol). • Chez les patients âgés présentant une déplétion volémique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou atteints d'insuffisance rénale, la co-administration d'un AINS avec des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë et une 	<ul style="list-style-type: none"> • La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être surveillées plus étroitement dans une telle situation, car il peut y avoir occasionnellement une augmentation substantielle de la tension artérielle. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Nom propre/nom usuel	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
		hyperkaliémie. Ces effets sont généralement réversibles.	
Antiacides	s.o.	<ul style="list-style-type: none"> Aucune preuve définitive n'indique que l'administration concomitante d'agonistes du récepteur H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides empêche l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ou permet de continuer le traitement par le kétorolac trométhamine lors et en cas de l'apparition de ces effets indésirables. 	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Anticoagulants	EC	<ul style="list-style-type: none"> Le kétorolac trométhamine et les anticoagulants tels que la warfarine ont un effet synergique sur les hémorragies. L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et d'anticoagulants est associée à un risque accru d'hémorragie grave par rapport à l'utilisation de l'un ou l'autre médicament seul. 	<ul style="list-style-type: none"> Il convient de surveiller l'anticoagulation / le RIN et d'ajuster la posologie de la warfarine. Voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Anticoagulants
Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	<ul style="list-style-type: none"> Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque les agents 	Surveiller les patients pour déceler tout signe d'hémorragie. Voir Effets anti-plaquettaires

Nom propre/nom usuel	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
		antiplaquettaires sont combinés aux AINS tels que le kétorolac trométhamine.	
Cyclosporine et tacrolimus	T	<ul style="list-style-type: none"> • L'inhibition de l'activité rénale des prostaglandines par les AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être surveillés pour un ajustement nécessaire de la posologie. • Surveiller les patients pour détecter les signes d'aggravation de la fonction rénale. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal
Digoxine	C	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante du kétorolac trométhamine avec de la digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations de digoxine, ce qui peut causer une intoxication digitalique. Un suivi accru et un ajustement de la dose de glucosides digitaliques peut être nécessaire durant et suivant un traitement concomitant par un AINS. Le kétorolac trométhamine n'influe pas sur la liaison de la digoxine aux protéines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les taux sériques de digoxine.
Diurétiques	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Des études cliniques et des observations de post-commercialisation ont montré que les 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients pour détecter les signes d'aggravation de la

Nom propre/nom usuel	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cet effet a été attribué à l'inhibition par les AINS de la synthèse rénale des prostaglandines. • 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. 	<p>fonction rénale, tout en s'assurant de l'efficacité du diurétique et de ses effets antihypertenseurs. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</p>
Glucocorticoïdes	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux tels que les ulcères et les hémorragies, en particulier chez les personnes âgées (plus de 65 ans). 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans, pour détecter tout signe hémorragique. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
Lithium	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Les AINS ont provoqué des hausses des taux plasmatiques de lithium et des réductions de la clairance du lithium rénal, entraînant une augmentation des concentrations de lithium plasmatiques et une toxicité potentielle du lithium. L'effet du kétorolac trométhamine sur les 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium chez les patients lors de l'arrêt ou du début du traitement par AINS.

Nom propre/nom usuel	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
		concentrations plasmatiques du lithium n'a pas été étudié. Des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de lithium ont été observés durant le traitement par le kétorolac trométhamine.	
Méthotrexate	s.o.	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité liée au méthotrexate (par exemple, neutropénie, thrombopénie, cytopénie, dysfonctionnement rénal). 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients pour détecter toute toxicité due au méthotrexate. La numération érythrocytaire et la fonction rénale doivent être surveillées.
Pentoxifylline		<ul style="list-style-type: none"> • Lors de l'administration concomitante du kétorolac trométhamine et de la pentoxifylline, on observe une tendance accrue d'hémorragies. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'APO-KETOROLAC Injectable et de la pentoxifylline est contre-indiquée.
Probénécide	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante du kétorolac trométhamine et du 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 	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'APO-KETOROLAC Injectable et du probénécide est contre-indiquée.

Nom propre/nom usuel	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
		deux fois).	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	C	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcères gastro-intestinaux et d'hémorragies. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients pour déceler tout signe d'hémorragie. Voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions du médicament avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions du médicament avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions du médicament avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 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.

10.1 Mode d'action

APO-KETOROLAC Injectable (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 on pense qu'il pourrait être lié à l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est linéaire après l'administration d'une ou de plusieurs doses. Les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre au bout d'une journée lorsque le médicament est administré 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 µg/mL et se produisent en moyenne en 50 minutes. La demi-vie plasmatique terminale varie de 3,5 à 9,2 heures chez les jeunes adultes et de 4,7 à 8,6 heures chez les personnes âgées (âge moyen : 72 ans).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, on observe une réduction de la clairance du kétorolac trométhamine et une augmentation de sa demi-vie terminale (voir le tableau 7 ci-dessous).

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

Absorption :

Le kétorolac trométhamine a été absorbé rapidement (T_{max} entre 0,25 et 1,5 heure) et complètement après l'administration orale et intramusculaire chez l'humain (> 99 %).

Distribution :

Le volume de distribution du kétorolac a été évalué après l'administration intraveineuse et était en moyenne de 0,15 L/kg chez l'humain.

Le kétorolac était fortement lié aux protéines chez l'humain (99,2 %). La liaison ne dépendait pas de la concentration.

Clairance et demi-vie : La pharmacocinétique du kétorolac chez l'humain est linéaire après l'administration d'une ou plusieurs doses intramusculaires. Les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre après une administration toutes les 6 heures pendant une journée. Aucun changement dans la clairance n'a été constaté lors d'une administration chronique. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique était en moyenne de 6,0 heures. La clairance plasmatique totale était en moyenne de 0,35 mL/min/kg 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 constitue une voie métabolique mineure supplémentaire.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que, lors d'administrations multiples, le kétorolac n'induit pas, ni n'inhibe son propre métabolisme ni celui d'autres médicaments comme l'aniline, l'éthylmorphine et l'hexobarbital.

Un métabolisme de premier passage modéré (d'environ 20 %) a été observé chez l'humain à la suite de l'administration de doses orales.

Les schémas du métabolisme et de l'excrétion du kétorolac et de ses métabolites étaient similaires à la suite de l'administration orale, intraveineuse et intramusculaire. La plus grande part de la radioactivité circulant dans le plasma a été attribuée au kétorolac avec un taux de 96 % en moyenne chez l'humain. Les conjugués du kétorolac n'ont pas été détectés en quantité appréciable dans le plasma. Toutefois, le métabolite p-hydroxy (essentiellement inactif par rapport au kétorolac) a été détecté dans le plasma humain. Le kétorolac et ses

métabolites étaient excrétés en majeure partie dans l'urine à raison de 92 % en moyenne chez l'humain.

Élimination :

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 et états pathologiques particuliers

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

Grossesse et allaitement : Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)

- **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 montrent 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 4 : Influence de l'âge et des fonctions hépatique et rénale sur la clairance et la demi-vie terminale du kétorolac trométhamine injectable (IM) ¹ et administré par voie orale²

Types de sujets	Clairance totale (en L/h/kg) ³		Demi-vie terminale (en heures)	
	IM MÉDIANE (plage)	ORALE MÉDIANE (plage)	IM MÉDIANE (plage)	ORALE MÉDIANE (plage)
Sujets normaux IM (n = 54) Orale (n = 77)	0,023 (0,010-0,046)	0,025 (0,013-0,050)	5,3 (3,5-9,2)	5,3 (2,4-9,0)

Types de sujets	Clairance totale (en L/h/kg) ³		Demi-vie terminale (en heures)	
	IM MÉDIANE (plage)	ORALE MÉDIANE (plage)	IM MÉDIANE (plage)	ORALE MÉDIANE (plage)
Sujets âgés sains IM (n = 13) Orale (n = 12) (âge moyen = 72, plage = 65-78)	0,019 (0,013-0,034)	0,024 (0,018-0,034)	7,0 (4,7-8,6)	6,1 (4,3-7,6)
Patients avec une dysfonction hépatique IM et oral (n=13)	0,029 (0,013-0,066)	0,033 (0,019-0,051)	5,4 (2,2-6,9)	4,5 (1,6-7,6)
Patients avec une insuffisance rénale IM et orale (n=9) (créatinine sérique 1,9 - 5,0 mg/dL)	0,014 (0,007-0,043)	0,016 (0,007-0,052)	10,3 (8,1-15,7)	10,8 (3,4-18,9)
Patients sous dialyse rénale IM (n = 9)	0,016 (0,003-0,036)	s.o.	13,6 (8,0-39,1)	s.o.
¹ Estimation basée sur des doses intramusculaires uniques de 30 mg de kétorolac trométhamine ² Estimation basée sur des doses orales uniques de 10 mg de kétorolac trométhamine ³ litres/heure/kilogramme				

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Fioles à usage unique. Jeter toute portion non utilisée du médicament. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

s.o.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

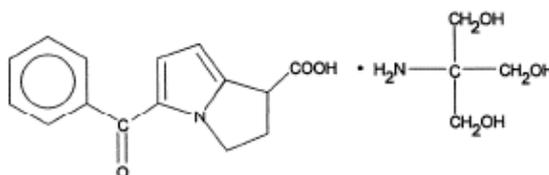
Substance pharmaceutique

Nom propre : Kétorolac trométhamine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{24}N_2O_6$ 376,41 g/mol

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée disponible.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Animal	Souche	Sexe	Voie	LD ₅₀ (mg/kg)
Souris	HLA-SW/ICR	F	Orale	environ 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	Orale ⁺	529 (281-1 540)*
Rat	COX-SD	F	Orale	112 (68-191)*
Rat	COX-SD	M/F	Orale ⁺	100-400
Souris	HLA-SW/ICR	F	i.p.	> 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	i. p. ⁺	473 (315-771)*
Rat	COX-SD	F	i. p.	158 (101-248)*
Rat	COX-SD	M/F	i. p. ⁺	100-400

Remarque : * intervalle de confiance à 95 %

⁺ études menées sur le kétorolac trométhamine, toutes les autres études étaient menées sur l'acide libre du kétorolac. Toutes les doses ont été administrées sous forme de solution.

L'administration de 200 mg/kg d'acide libre du kétorolac par voie orale à 1 mâle et 1 femelle cynomolgus a provoqué des vomissements chez les deux singes. D'autres changements ont été constatés chez la femelle, dont de la diarrhée et de l'anorexie qui ont débuté 5 jours après l'administration de la dose. Le mâle a pris du poids tandis que la femelle en a perdu. On a constaté une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les deux animaux, qui ont survécu à la période de 2 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 enregistré pour cet animal. Le singe mâle semblait normal au cours de la durée totale de l'étude.

Sensibilisation :

Le pouvoir de sensibilisation d'une solution de kétorolac trométhamine à 0,1 % a été évalué chez des cobayes mâles. Le kétorolac trométhamine n'a entraîné aucune sensibilisation dans ce modèle animal.

Irritation veineuse :

Une solution contenant du kétorolac trométhamine intraveineux à une 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 servait de témoin factice. Aucune irritation de la veine n'a pu être constatée après l'examen macroscopique ou microscopique pathologique.

Une solution intraveineuse contenant 10 % d'éthanol et de kétorolac trométhamine à une concentration de 10 ou 30 mg/mL a été injectée dans la veine marginale de l'oreille gauche de 6 lapins (albinos de Nouvelle-Zélande). L'oreille droite a reçu l'excipient seulement. Aucune irritation de la veine n'a été mise en évidence chez les animaux vivants. Une irritation minimale a été notée au niveau microscopique chez certains animaux ayant reçu

l'excipient ou des préparations médicamenteuses.

Études de toxicité subchronique

Oral :

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 liés à la dose incluaient une baisse de l'activité, de la pâleur, une apparence malade, un amaigrissement et un pelage rugueux. Des mortalités liées au traitement sont survenues dans le groupe recevant la dose la plus élevée uniquement (16 mg/kg/jour) (chez 4/6 mâles et 5/6 femelles). 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 valeurs 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 recevant 4,0 ou de 16,0 mg/kg/jour, et des numérations leucocytaire et neutrophiles élevées chez les animaux du groupe recevant la dose élevée. 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 érosion et/ou des ulcères étaient présents 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, mais pas dans les groupes témoins. 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 gastriques ont été observées chez certains animaux de tous les groupes de dose, 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.

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.

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 posologique de 0,5 mL.

Aucun changement clinique lié au traitement n'a été observé durant l'étude. Chez certains animaux traités, des changements hématologiques minimes ou légers sont survenus. L'examen macroscopique et/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 3 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 notés à des fins d'examen histologique.

Aucun signe clinique de toxicité systémique liée au médicament n'a été observé. L'incidence et la gravité des lacérations et des ulcères des extrémités (membres et queue) ont toutefois augmenté dans les groupes traités comparativement aux groupes 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 élevées et moyennes.

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 systémique liée au médicament.

Études de toxicité chronique

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

Des changements cliniques liés au traitement ont été observés chez les animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée et 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 traités avaient tendance à avoir un poids légèrement moindre et à consommer moins de nourriture que les animaux témoins. Aucune lésion oculaire liée au traitement n'a été observée chez ces animaux.

Avant la fin de l'étude, 3 des 6 animaux 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 médiocre. 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 et/ou du gros intestin. La plupart 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 (4 mâles et 4 femelles par groupe) 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 changement des tests de laboratoire n'ont été observés, 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 ayant reçu le composé étudié. 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 des doses moyennes et élevées. 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, 5 mâles et 5 femelles, ont reçu chacun une fois par jour 0,75 ou 2,62 mg/kg de kétorolac trométhamine pendant 12 mois. Deux autres groupes, composés de 8 mâles et de 8 femelles chacun, n'ont reçu que l'excipient ou 9 g/kg de kétorolac trométhamine pendant 12 mois. Tous les groupes ont reçu 1,5 mL/kg/jour de la préparation 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 ont été diagnostiqués, respectivement, une gastro-entéropathie et une entéropathie) ont été sacrifiées dans un état moribond à la semaine 11, tandis qu'une autre femelle chez laquelle un diagnostic de pneumonie avait été posé a dû être sacrifiée à la semaine 31 de l'étude. Les causes de cette mortalité étaient variées et on ne les jugeait pas liées au composé étudié.

Aucune différence liée au médicament n'a été observée 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 à 9 et 12 mois dans le 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 microscopiques au niveau des reins, dont 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 ayant bénéficié d'une période de 2 mois sans traitement.

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

Cancérogénicité

La cancérogénicité du kétorolac trométhamine a été évaluée lors d'une étude alimentaire de 18 mois. Cinquante souris Swiss-Webster albinos ont été réparties au hasard pour recevoir 0,5, 1,0 ou 2,0 g/kg/jour de kétorolac trométhamine dans leur régime alimentaire. Un groupe témoin de 100 animaux de chaque sexe a reçu le même régime sans kétorolac. L'étude a duré 78 semaines. Toutefois, pendant les 3 dernières semaines de l'étude, 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 affectée. 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 liée au traitement de l'incidence de tumeurs quelle qu'elle soit. 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 cancérogène du kétorolac trométhamine chez la souris.

Une étude de 24 mois a été menée chez le rat pour évaluer le pouvoir cancérogène du

kétorolac trométhamine. Cinquante rats Sprague-Dawley des deux sexes ont reçu dans leur régime alimentaire 0,8, 2,0 ou 5,0 mg de kétorolac par kg de poids corporel. Un groupe témoin de 100 animaux a reçu le même régime sans le médicament.

Aucun changement lié au traitement n'a été noté dans l'état clinique de ces animaux, sauf une coloration rougeâtre anormale des urines plus fréquente chez les mâles traités que chez les groupes témoins. La durée de vie était sensiblement plus courte chez les mâles traités à forte dose, et chez les femelles traitées à doses moyenne et élevée, que dans les groupes 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 6 derniers mois de l'étude bien qu'aucune différence dans l'apport alimentaire n'ait été observée parmi les divers groupes. Chez les mâles recevant la dose élevée, on a observé une baisse des paramètres érythrocytaires, une hausse de la numération plaquettaire et une incidence plus grande de sang dans les échantillons d'urine. Les mâles et les femelles recevant la dose élevée ont présenté une hausse de l'azote uréique du sang, une augmentation du nombre de 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.

On n'a démontré aucune preuve d'effet cancérigène du kétorolac trométhamine chez le rat.

Génotoxicité :

Mutagénicité

Des études *in vitro* sur la mutagénicité ont été réalisées avec le kétorolac, le kétorolac trométhamine et la trométhamine à l'aide de 5 souches de bactéries et d'une souche de levure.

Les tests ont été réalisés avec et sans activation microsomale mammaire. 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Fertilité et reproduction

Rate :

Une étude a porté sur deux générations de rats femelles dans le but d'évaluer les effets du kétorolac trométhamine sur la fécondité et la reproduction. Des groupes composés chacun de 40 rates ont reçu des mélanges de nourriture et de médicament pour obtenir 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 de F₁ aient été sevrés, soit 21 jours après la mise bas. La capacité des petits de se reproduire a également été étudiée chez les petits de 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 et la mortalité était attribuée à une gastro-entéropathie, une néphropathie ou une dystocie.

La durée de la gestation a augmenté significativement dans le groupe recevant la dose élevée (femelles P1) (médiane de 25 jours) par rapport aux groupes témoins (médiane de 22 jours). 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 aux groupes témoins. 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 du groupe recevant la dose élevée n'a survécu au 4^e jour de vie. Des indices de survie (jusqu'au 7^e jour) réduits ont été constatés dans le groupe traité à dose moyenne par rapport au groupe témoin. Les données sur les soins maternels et la lactation étaient comparables dans le groupe témoin et les groupes recevant les doses faible et moyenne. L'état clinique et le poids corporel des petits de F₁ ayant survécu étaient comparables dans tous les groupes. L'évaluation du comportement et du développement postnatals des petits de F₁ n'a indiqué aucun effet lié au traitement. La capacité de reproduction des petits de F₁ et la survie de leur progéniture (petits de 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.

Rat :

Quatre groupes de 25 rats mâles ont reçu par gavage une fois par jour 0, 3,0, 6,0 ou 9,0 mg/kg de kétorolac trométhamine. 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 périnatale et postnatale :

Quatre groupes, composés chacun de 25 rates montrant des signes probants d'accouplement, ont reçu 0, 1,8, 4,8 ou 9,0 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine par gavage une fois par 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 réalisées chez des rats et des lapins. 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 ces doses, on n'a observé aucun signe de toxicité maternelle ni aucune anomalie anatomique chez les fœtus pouvant 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 liées 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 de 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Toradol® IM, solution, 10 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 256960, monographie de produit, Atnahs Pharma UK Limited, (13 avril 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-KETOROLAC Injectable

Injection de kétorolac trométhamine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-KETOROLAC Injectable** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-KETOROLAC Injectable**.

Mises en garde et précautions importantes

Troubles cardiaques et vasculaires :

- APO-KETOROLAC Injectable peut causer des troubles cardiaques et vasculaires comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, des caillots sanguins, une hypertension artérielle et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- Le risque d'avoir des problèmes cardiaques est plus élevé si vous prenez APO-KETOROLAC Injectable pendant de longues périodes et/ou à des doses plus élevées et/ou chez les personnes qui souffrent de maladies cardiaques.
- Veuillez informer votre professionnel de la santé si vous présentez ou avez présenté les affections suivantes : crise cardiaque, douleurs thoraciques, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, tension artérielle élevée ou diabète.

Troubles de l'estomac et de l'intestin (gastro-intestinaux) :

- APO-KETOROLAC Injectable peut provoquer des troubles gastro-intestinaux comme des ulcères, des inflammations, des saignements, des trous/perforations, des blocages ou des douleurs.

Parlez à votre professionnel de la santé de tout problème médical que vous avez et des médicaments que vous prenez.

Grossesse :

- **NE** prenez **PAS** APO-KETOROLAC Injectable si vous êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus).
- Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de la grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez APO-KETOROLAC Injectable **uniquement** si votre professionnel de la santé vous le prescrit.
- Les médicaments comme APO-KETOROLAC Injectable peuvent être dangereux pour vous et votre bébé. Votre professionnel de la santé devra surveiller étroitement votre santé ainsi que celle de votre bébé (y compris le niveau de liquide amniotique) s'il vous prescrit APO-KETOROLAC Injectable pendant cette période.

- Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l'être pendant votre traitement par APO-KETOROLAC Injectable.

Pourquoi APO-KETOROLAC Injectable est-il utilisé?

On prescrit APO-KETOROLAC Injectable chez les adultes pour soulager la douleur modérée à sévère, habituellement après une intervention chirurgicale.

Vous recevrez APO-KETOROLAC Injectable à l'hôpital ou dans un établissement médical pendant un maximum de 2 jours.

Comment APO-KETOROLAC Injectable agit-il?

- APO-KETOROLAC Injectable (kétorolac trométhamine) appartient au groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il peut réduire les substances chimiques produites par votre organisme qui provoquent la douleur et le gonflement.
- APO-KETOROLAC Injectable traite uniquement les symptômes et soulage la douleur et l'inflammation aussi longtemps que vous le prenez. APO-KETOROLAC Injectable ne guérit pas la maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients dans APO-KETOROLAC Injectable?

Ingrédient médicamenteux : kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicamenteux : alcool, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

APO-KETOROLAC Injectable est disponible sous les formes posologiques suivantes :

APO-KETOROLAC Injectable est offert en solution pour injection intramusculaire (30 mg/mL).

Ne prenez pas APO-KETOROLAC Injectable si :

- vous avez récemment subi un pontage aortocoronarien ou prévoyez en subir un.
- vous êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus).
- êtes en cours de travail ou accouchez.
- vous allaitez actuellement (ou prévoyez d'allaiter).
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- vous êtes allergique au kétorolac trométhamine ou à tout autre ingrédient d'APO-KETOROLAC Injectable ou de son contenant.
- vous avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, d'excroissance dans le nez, de gonflement des sinus ou de symptômes de réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS.
- vous avez des ulcères actifs de l'estomac ou de l'intestin.
- vous avez des saignements actifs de l'estomac ou de l'intestin.
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).

- vous avez des hémorragies cérébrales ou d'autres troubles de la coagulation.
- vous souffrez d'une maladie du foie (active ou grave).
- vous souffrez d'une maladie rénale (modérée, grave ou qui s'aggrave).
- vous avez un taux élevé de potassium dans le sang.
- vous devez subir une intervention chirurgicale importante sous peu.
- vous prenez :
 - d'autres AINS, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation.
 - du probénécide, utilisé pour traiter la goutte.
 - de la pentoxifylline (également connue sous le nom d'oxpentifylline), utilisée dans l'amélioration de la circulation sanguine.
- vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-KETOROLAC Injectable, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous présentez une affection vous rendant vulnérable ou vous affaiblissant.
- vous avez un taux de cholestérol élevé.
- vous avez ou avez eu une crise cardiaque, une douleur thoracique, une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque.
- vous avez une mauvaise circulation sanguine au niveau des membres (comme les mains et les pieds).
- vous fumez ou aviez l'habitude de fumer.
- vous avez des problèmes de foie ou de reins, des problèmes d'urine ou vous êtes déshydraté.
- vous suivez un régime à faible teneur en sel.
- vous avez des antécédents d'ulcère ou de saignement au niveau de l'estomac ou de l'intestin (petit ou gros intestins).
- vous buvez beaucoup d'alcool.
- vous souffrez d'une infection de l'estomac.
- vous souffrez d'asthme.
- vous avez d'autres problèmes hémorragiques ou sanguins.
- vous avez des problèmes au niveau du système immunitaire.
- vous êtes enceinte, prévoyez de l'être ou le devenez pendant que vous prenez APO-KETOROLAC Injectable.
- vous prenez tout autre médicament.

Autres mises en garde à connaître :

APO-KETOROLAC Injectable peut provoquer des effets indésirables graves, notamment :

- **Problèmes hémorragiques et sanguins :**
 - APO-KETOROLAC Injectable peut provoquer des problèmes sanguins, des hémorragies et des saignements prolongés.
 - La prise d'APO-KETOROLAC Injectable avec les médicaments suivants peut augmenter le risque de saignement :
 - les anticoagulants (ils empêchent la formation de caillots sanguins), les corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou les

antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

- **Méningite aseptique** (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : Les patients présentant des maladies auto-immunes sont beaucoup plus prédisposés.
- **Réactions cutanées graves** : Dans de rares cas, des réactions allergiques et cutanées graves et potentiellement mortelles ont été signalées avec certains AINS, tels qu'APO-KETOROLAC Injectable. Ces problèmes cutanés surviennent le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements au niveau de votre peau, pendant et après le traitement. APO-KETOROLAC Injectable peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou les lampes solaires peuvent provoquer des coups de soleil, des cloques, des éruptions cutanées, des rougeurs, des démangeaisons ou des décolorations, ou des changements de vision. Si vous avez une réaction au soleil, parlez-en à votre médecin.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour en savoir plus à ce sujet ainsi qu'au sujet d'autres effets secondaires graves.

Infection : APO-KETOROLAC Injectable peut masquer des signes d'infection tels que la fièvre ou les douleurs musculaires. En cas d'autres symptômes d'infection (tels que miction douloureuse ou fréquente, mal de gorge, toux), dites-le à votre professionnel de la santé.

Saignement de la plaie : APO-KETOROLAC Injectable peut provoquer le saignement de la plaie à la suite d'une intervention chirurgicale. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez un gonflement douloureux, des ecchymoses, des boules ou un saignement actif au niveau de votre plaie après avoir reçu APO-KETOROLAC Injectable.

Intervention chirurgicale : Informez votre médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez, que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous envisagez de subir une chirurgie cardiaque.

Fertilité chez les femmes : APO-KETOROLAC Injectable peut affecter votre fertilité. Cela signifie que vous pourriez avoir des difficultés à avoir un enfant. En cas de difficulté à avoir un enfant, vous devrez peut-être arrêter de prendre APO-KETOROLAC Injectable. Parlez à votre professionnel de la santé pour toute question à ce sujet.

Adultes (65 ans ou plus) : Des effets secondaires tels que des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose initiale plus faible d'APO-KETOROLAC Injectable. Il surveillera votre état de santé pendant et après le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : APO-KETOROLAC Injectable peut provoquer des troubles oculaires ou du système nerveux. Il s'agit notamment de fatigue, de troubles du sommeil, de vision floue, d'étourdissements ou de vertiges, de problèmes

d'audition ou de dépression. Soyez prudent lorsque vous conduisez ou effectuez des activités qui exigent de la vigilance. Si vous vous sentez somnolent, étourdi ou avez des vertiges après avoir pris APO-KETOROLAC Injectable, NE conduisez PAS et NE manipulez PAS de machines.

Examens et tests : Vous devrez vous rendre à des visites régulières auprès de votre professionnel de la santé pendant le traitement par APO-KETOROLAC Injectable pour surveiller votre état de santé. Elles permettront de :

- Contrôler votre tension artérielle.
- Examiner vos yeux. APO-KETOROLAC Injectable peut causer une vision floue ou réduite.
- Faire des analyses de sang et d'urine pour vérifier votre foie, vos reins et votre sang.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas APO-KETOROLAC Injectable avec :

- de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS traitant la douleur, la fièvre et l'inflammation (comme le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le méloxicam, le naproxène);
- de la pentoxifylline (également connue sous le nom d'oxpentifylline), utilisée dans l'amélioration de la circulation sanguine;
- du probénécide, utilisé pour traiter la goutte.

La prise d'APO-KETOROLAC Injectable avec ces médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses graves. Demandez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain de prendre ces médicaments.

Les substances suivantes peuvent également interagir avec APO-KETOROLAC Injectable :

- les antiacides, utilisés pour traiter les symptômes d'un excès d'acide gastrique
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) comme le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension comme l'énalapril, le lisinopril, le péridopril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le losartan et le valsartan
- les médicaments utilisés pour abaisser le niveau de liquide excédentaire (diurétiques), comme le furosémide et l'hydrochlorothiazide
- les médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir les caillots sanguins, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel, l'héparine et le dextrans
- la cyclosporine, servant à abaisser le risque de rejet de greffe d'organe
- le méthotrexate, servant à traiter différents cancers
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques
- les corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes tels que la prednisone), utilisés

- comme anti-inflammatoire
- l'alcool

Comment prendre APO-KETOROLAC Injectable :

- APO-KETOROLAC Injectable vous sera délivré par un professionnel de la santé à l'hôpital ou dans un établissement médical. Il est prescrit en général pour 2 jours maximum.
- La dose qui vous sera donnée dépend de la gravité de votre douleur. Votre professionnel de la santé doit vous donner la dose la plus faible possible pour votre traitement et pour une durée aussi courte que possible.
- Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez tout effet secondaire lorsque vous prenez ce médicament. Le professionnel de la santé peut changer votre dose en fonction de votre réaction à APO-KETOROLAC Injectable.
- Votre professionnel de la santé peut vous prescrire des comprimés de kétorolac trométhamine par voie orale durant ou suivant votre traitement par APO-KETOROLAC Injectable. Respectez les indications prodiguées par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient.

Surdosage :

Les signes d'une surdose d'APO-KETOROLAC Injectable peuvent comprendre les suivants :

- nausées ou vomissements;
- respiration anormalement rapide, lente ou profonde;
- douleur abdominale, ulcère ou saignement de l'estomac ou de l'intestin;
- problèmes rénaux;
- hypertension;
- coma.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-KETOROLAC Injectable, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-KETOROLAC Injectable?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-KETOROLAC Injectable. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac, brûlures d'estomac, indigestion, sensation de gaz
- Maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère
- Sensation de fatigue, trouble du sommeil, rêves étranges
- Sensation de brûlure ou de picotement de la peau
- Incapacité à se concentrer, anxiété, nervosité
- Soif, bouche sèche, maux de gorge, modification du goût
- Ecchymoses, éruption cutanée
- Douleur/contraction musculaire
- Lésions buccales
- Transpiration accrue
- Douleur au point d'injection

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Troubles gastro-intestinaux (saignement, obstruction, trous, ulcères ou inflammation du tube digestif) : sang dans les vomissements, selles noires, goudronneuses ou sanglantes, étourdissements, douleurs d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		✓	
Hypertension [tension artérielle élevée] : fatigue, vertiges ou évanouissements, douleurs thoraciques	✓		
PEU COURANT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : respiration sifflante et douleur ou oppression thoracique soudaines; ou gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, gonflement ou réaction/choc anaphylactique			✓
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou troubles de la conscience		✓	
Troubles sanguins (faible nombre de globules blancs et/ou rouges ou de		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude en cas de blessure, fièvre, frissons			
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			✓
Cystite (infection urinaire) : besoin accru d'uriner, douleur dans le bassin ou le bas du dos, mictions fréquentes pendant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, brûlure ou douleur en urinant		✓	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à trouver le sommeil ou sommeil excessif, modification de l'appétit ou du poids, baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide		✓	
Troubles/problèmes rénaux (y compris l'insuffisance rénale) : nausées, vomissements, fièvre, gonflement des membres, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention de liquide), perte d'appétit, modifications de l'état psychique (sommolence, confusion, coma)		✓	
Troubles hépatiques (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	
Troubles pulmonaires, asthme : essoufflement accru, respiration sifflante,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
difficulté à respirer, toux et oppression thoracique, rythme cardiaque irrégulier			
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou douleur oppressante entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et éventuellement irrégularité du rythme cardiaque			✓
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotements soudains au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision floue, difficultés à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissements, évanouissements, vomissements, troubles de la compréhension, difficultés à marcher et perte d'équilibre			✓
Acouphènes (troubles de l'audition) : comprend les tintements, les bourdonnements, les claquements ou les sifflements dans les oreilles, la perte d'audition		✓	
Vertiges (sensation d'étourdissement intense, sensation de tête légère)		✓	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, cloques et desquamation de la peau pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, gonflement du visage et/ou des jambes, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, diminution de la fréquence			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
des mictions, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée, urticaire, peau rouge ou sèche qui démange, taches violettes ou rouges sur la peau			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

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

Entreposage :

- Conserver APO-KETOROLAC Injectable à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière. Fioles à usage unique. Jeter toute portion non utilisée du médicament.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-KETOROLAC Injectable :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.apotex.ca/produits>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 7 mars 2023