

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

Pr **MAR-KETOROLAC**

Comprimés de kétorolac trométhamine

Comprimés à 10 mg, voie orale

Norme maison

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2, chemin Gurdwara, Suite 112
Ottawa, ON K2E 1A2

Date d'approbation initiale :
16 JUN 2017

Date de révision :
15 SEP 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276414

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	06/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire	06/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	06/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	06/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	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	4
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 SURDOSE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement.....	19

7.1.3	Enfants	19
7.1.4	Personnes âgées	19
8	EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	20
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	21
8.4	Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, 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	25
9.4	Interactions médicament-médicament	25
9.5	Interactions médicament-aliment	32
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	32
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	37
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	37
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	46
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MAR-KETOROLAC (kétorolac trométhamine) est indiqué :

- Dans la prise en charge à court terme (jusqu'à un maximum de 5 jours après une intervention chirurgicale ou de 7 jours en cas de douleur musculosquelettique) de la douleur aiguë modérée à modérément intense, y compris la douleur postopératoire (p. ex. après une intervention chirurgicale générale, orthopédique ou dentaire), de la douleur musculosquelettique aiguë consécutive à un traumatisme et des crampes utérines post-partum. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

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

L'utilisation de MAR-KETOROLAC doit être limitée à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible, de façon à réduire au minimum le risque d'événements indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Appareil gastro-intestinal](#).

En tant qu'AINS, MAR-KETOROLAC ne traite PAS la maladie clinique et n'en empêche pas la progression.

En tant qu'AINS, MAR-KETOROLAC soulage uniquement les symptômes et réduit l'inflammation tant que le patient continue à le prendre.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de MAR-KETOROLAC est contre-indiquée chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données des études cliniques et de la pharmacovigilance laissent entendre que l'utilisation chez les patients âgés est associée à des différences en matière d'innocuité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

MAR-KETOROLAC est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à MAR-KETOROLAC ou à d'autres AINS, ou à l'un des autres ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- Contexte périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que le kétorolac trométhamine n'ait PAS été étudié dans cette population de patients, un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans un tel contexte a entraîné une incidence accrue d'événements cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de parturition prolongée et du risque d'obturation prématurée du canal artériel.
- Durant le travail et l'accouchement, en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, qui pourrait nuire à la circulation fœtale et inhiber les muscles utérins, ce qui fait augmenter le risque d'hémorragie utérine.
- Lors de l'allaitement, en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- 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 sont survenues chez ces patients. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir présenté un effet indésirable. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#).
- Ulcère gastrique/duodéal/gastroduodéal actif, saignement gastro-intestinal actif.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Saignements cérébrovasculaires ou autres troubles de saignement.
- Troubles de la coagulation, en période postopératoire chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie ou une hémostase incomplète chez des patients présentant un saignement cérébrovasculaire soupçonné ou confirmé.
- Immédiatement avant toute intervention chirurgicale majeure et pendant une opération quand l'hémostase est critique en raison du risque accru de saignement.
- Insuffisance hépatique grave 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/s) ou maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moindre ont un risque de détérioration de leur fonction rénale avec l'utilisation d'AINS prescrits et doivent donc être surveillées). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#).
- Hyperkaliémie connue. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#).
- Utilisation en concomitance avec tout autre AINS, vu le risque d'effets secondaires additifs et

l'absence de données probantes démontrant des avantages synergiques. Voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#).

- Utilisation en concomitance avec le probénécide. Voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#).
- Utilisation en concomitance avec la pentoxifylline. 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 indésirables cardiovasculaires (CV) : Cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV selon la NYHA).** Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

MAR-KETOROLAC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (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 être exposés à un risque plus important.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MAR-KETOROLAC à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais SANS s'y limiter, un infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine), de maladie cérébrovasculaire (y compris, mais SANS s'y limiter, un accident vasculaire cérébral, des accidents ischémiques transitoires et/ou une amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV selon la NYHA).

L'utilisation d'AINS, comme MAR-KETOROLAC, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer une augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#).

Les essais cliniques randomisés portant sur le kétorolac trométhamine n'ont pas été conçus pour déceler des différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MAR-KETOROLAC.

- **Risque d'événements indésirables gastro-intestinaux (GI).** Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#).

L'utilisation d'AINS, comme MAR-KETOROLAC, est associée à une incidence accrue d'événements indésirables gastro-intestinaux (comme une ulcération gastroduodénale/duodénale, une perforation, une occlusion et un saignement gastro-intestinal).

- **Risque pendant la grossesse :** Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MAR-KETOROLAC pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et à une insuffisance rénale néonatale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Grossesse](#)). L'utilisation de MAR-KETOROLAC est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'inertie utérine (parturition prolongée) et du risque d'obturation prématurée du canal artériel. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'utilisation de MAR-KETOROLAC doit être limitée à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible. Voir [1 INDICATIONS](#).

En aucun cas le traitement par MAR-KETOROLAC ne devrait durer plus de 7 jours.

Passage de la voie parentérale à la voie orale

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

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (> 18 ans)

La posologie doit être ajustée en fonction de l'intensité de la douleur et de la réponse du patient.

La dose orale habituelle de MAR-KETOROLAC est de 10 mg administrés toutes les 4 à 6 heures pour le soulagement de la douleur, au besoin. Des doses supérieures à 40 mg par jour ne sont pas recommandées. La durée maximale du traitement au moyen de la préparation orale est de 5 jours pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale et de 7 jours pour les patients souffrant de

douleur musculosquelettique. MAR-KETOROLAC n'est pas indiqué pour une utilisation chronique.

Insuffisance rénale

MAR-KETOROLAC est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (créatinine sérique > 442 µmol/L). Il faut faire preuve de prudence quand MAR-KETOROLAC est administré aux patients atteints d'une insuffisance rénale moindre (créatinine sérique entre 170 et 442 µmol/L). Ces patients doivent recevoir une dose réduite de MAR-KETOROLAC, et il convient de surveiller de près leur état rénal. On recommande de réduire de moitié la dose quotidienne. Il ne faut pas dépasser une dose quotidienne totale de 20 mg. Le jour du passage de MAR-KETOROLAC par voie parentérale à MAR-KETOROLAC en comprimés, la dose totale combinée de kétorolac trométhamine (orale + parentérale) ne doit pas dépasser 60 mg. La dialyse n'élimine pas de façon significative le kétorolac de la circulation sanguine. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#), [10.3 Pharmacocinétique](#).

Insuffisance hépatique

MAR-KETOROLAC est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'une maladie active du foie.

Il faut faire preuve de prudence lorsque MAR-KETOROLAC est administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#), [10.3 Pharmacocinétique](#).

Patients âgés, vulnérables ou affaiblis

Ces patients présentent un risque accru de conséquences graves des effets indésirables. La dose efficace la plus faible est recommandée. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

4.4 Administration

Il faut prendre MAR-KETOROLAC avec les repas afin de réduire au minimum l'intolérance gastro-intestinale.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, puis reprendre l'horaire habituel. Il faut éviter de prendre deux doses de MAR-KETOROLAC au même moment.

5 SURDOSE

Signes et symptômes

Les surdoses de kétorolac trométhamine ont été associées de façon variable à des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une hyperventilation, des ulcères gastroduodénaux et/ou une gastrite érosive, des saignements gastro-intestinaux et une dysfonction rénale qui se sont généralement résolus après l'arrêt du médicament. Une acidose métabolique a été signalée à la suite d'un surdosage intentionnel. Bien que rares, des cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, de dépression respiratoire, de coma et de décès ont été signalés après une surdose

significative d'AINS. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées avec la prise d'un AINS à des doses thérapeutiques; ces réactions peuvent également se produire à la suite d'une surdose.

Lors d'une étude gastroscopique menée auprès de sujets en bonne santé, des doses quotidiennes de 360 mg administrées à intervalles de 8 heures pour chacun des 5 jours consécutifs (3 fois la dose la plus élevée recommandée) ont causé de la douleur et des ulcères gastroduodénaux qui se sont résolus après l'arrêt du médicament.

Traitement

À la suite d'une surdose, il faut offrir au patient des soins symptomatiques et un traitement de soutien. On ne dispose d'aucun antidote spécifique. La dialyse n'élimine pas de façon significative le kétorolac de la circulation sanguine.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 10 mg de kétorolac trométhamine	Hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

MAR-KETOROLAC est offert en comprimés à 10 mg blancs, ronds, biconvexes et pelliculés, portant l'inscription « 10 » gravée d'un côté, mais aucune inscription de l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

L'utilisation à long terme de MAR-KETOROLAC n'est pas recommandée, car l'incidence des effets secondaires 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 secondaires. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Comme pour les autres AINS, il faut être prudent dans le cas du traitement des patients âgés, car ils sont plus susceptibles de présenter une diminution de la

fonction rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés.

L'utilisation de MAR-KETOROLAC avec d'autres AINS n'est PAS recommandée (à l'exception d'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire), vu le risque d'effets indésirables additifs et l'absence de données démontrant des avantages synergiques. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

MAR-KETOROLAC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (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 être exposés à un risque plus important.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MAR-KETOROLAC à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de maladie rénale, comme l'un des facteurs ci-dessous (cette liste n'est PAS exhaustive) :

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

L'utilisation d'AINS, tels que MAR-KETOROLAC, peut mener à l'apparition d'une hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui dans les deux cas peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires tels que décrits ci-dessus. La tension artérielle doit donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par MAR-KETOROLAC en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension lorsqu'on utilise ce produit.

L'utilisation d'AINS, tels que MAR-KETOROLAC, peut induire une rétention liquidienne et un œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive au moyen d'un mécanisme à médiation rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#).

Chez les patients à risque élevé d'événement CV indésirable, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation d'AINS doivent d'abord être envisagées. Pour réduire au minimum le risque d'événement CV indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Effets potentiels sur la conduite et l'utilisation de machines : Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou des symptômes de dépression après avoir pris MAR-KETOROLAC. Les patients doivent donc être prudents lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses nécessitant de la vigilance.

Endocrinologie et métabolisme

Corticostéroïdes : MAR-KETOROLAC n'est PAS un substitut des corticostéroïdes. Il ne traite pas l'insuffisance corticostéroïdienne. L'arrêt brusque d'un traitement par des corticostéroïdes peut provoquer l'exacerbation d'une maladie sensible à l'action des corticostéroïdes. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement doit être réduit progressivement si on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes](#).

Appareil gastro-intestinal

Une toxicité GI grave (parfois mortelle), telle qu'une ulcération gastroduodénale/duodénale, une inflammation, une perforation, une occlusion et un saignement gastro-intestinal, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS tels que MAR-KETOROLAC. Des problèmes mineurs touchant le tractus gastro-intestinal supérieur (comme une dyspepsie) apparaissent couramment et en tout temps. Les professionnels de la santé doivent rester attentifs aux ulcérations et aux saignements chez les patients traités par MAR-KETOROLAC, même en l'absence de symptômes GI antérieurs. La plupart des déclarations spontanées d'événements GI mortels concernent des patients âgés ou affaiblis. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. L'augmentation de la dose entraîne une plus grande incidence de ces complications. **Pour réduire au minimum le risque d'événement GI indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

Les patients doivent être informés des signes et/ou des symptômes de toxicité GI grave. Ils doivent être avisés de cesser la prise de MAR-KETOROLAC et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité d'une surveillance périodique en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été adéquatement évaluée. La plupart des patients qui présentent un événement indésirable grave lié au tractus GI supérieur lors d'un traitement par des AINS n'ont aucun symptôme. Les ulcères des voies GI hautes, les saignements abondants ou les perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement GI grave à un moment quelconque du traitement. Même un traitement à court terme comporte des risques.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MAR-KETOROLAC à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal/duodénal ou de saignement gastro-intestinal, car lorsqu'elles prennent des AINS, ces personnes ont un risque de saignement GI plus de 10 fois supérieur par rapport aux personnes qui ne présentent pas ces facteurs de risque.

Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et de saignement GI, notons les suivants : infection à *Helicobacter pylori*, âge avancé, utilisation prolongée d'AINS, consommation excessive d'alcool, tabagisme, mauvais état de santé général ou traitement concomitant par n'importe lequel des produits ci-dessous.

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

Une surveillance médicale étroite est recommandée chez les patients sujets à des irritations du tractus gastro-intestinal. Dans ces cas, le médecin doit évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques.

Rien ne prouve de façon définitive que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides prévient l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ni qu'elle permet la poursuite du traitement par MAR-KETOROLAC advenant de tels effets.

Appareil 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 de la poursuite du traitement. En présence de symptômes urinaires sans autre explication, **il faut arrêter immédiatement** le traitement par MAR-KETOROLAC pour vérifier si les symptômes disparaissent. Cette mesure doit être prise avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines interfèrent à des degrés variables avec la fonction plaquettaire. Les patients chez qui une telle action pourrait avoir des conséquences néfastes (comme ceux recevant des anticoagulants ou ceux souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent MAR-KETOROLAC.

Anticoagulants : De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement. L'administration concomitante de MAR-KETOROLAC et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Même avec une surveillance thérapeutique du RIN, une augmentation des hémorragies peut survenir.

L'utilisation de MAR-KETOROLAC chez les patients qui reçoivent un traitement modifiant l'hémostase doit se faire avec prudence, et il faut exercer une surveillance étroite. L'utilisation de MAR-KETOROLAC en concomitance avec de la warfarine, des dextrans et de l'héparine à faible dose (2 500 à 5 000 unités toutes les 12 heures) en prophylaxie peut également être associée à un risque

accru de saignement.

Le temps de Quick doit être surveillé de près chez tous les patients qui prennent un anticoagulant oral en concomitance avec le kétorolac trométhamine.

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

Effets antiplaquettaires : Le kétorolac trométhamine inhibe la fonction plaquettaire et peut prolonger le temps de saignement. Il n'a pas d'effet sur la numération plaquettaire, le temps de Quick ou le temps de thromboplastine partielle.

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire. De plus, il a été démontré qu'ils prolongeaient le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moindre ou de plus courte durée et il est réversible. L'inhibition de la fonction plaquettaire par le kétorolac trométhamine est normalisée dans les 24 à 48 heures suivant l'arrêt du médicament.

L'efficacité de MAR-KETOROLAC et d'autres AINS en tant qu'antiplaquettaires n'a pas été démontrée. Ils ne doivent PAS être utilisés comme substitut de l'AAS ou d'autres antiplaquettaires en prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. l'AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données probantes indiquent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut sensiblement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#).

L'administration concomitante de MAR-KETOROLAC et d'AAS à faible dose augmente le risque d'ulcération GI et de complications associées.

Dyscrasies sanguines : Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

Une anémie est parfois observée chez les patients sous AINS (p. ex. MAR-KETOROLAC), qui peut être due à une rétention liquidienne, à une perte de sang dans l'appareil GI ou à un effet sur l'érythropoïèse décrit de façon incomplète. Les patients recevant un traitement par MAR-KETOROLAC doivent faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématokrite s'ils manifestent un quelconque signe ou symptôme d'anémie ou de perte de sang.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour les autres AINS, une augmentation à la limite de la normale des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], phosphatase alcaline) peut se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées ou être transitoires.

Au cours d'essais cliniques, des augmentations significatives (plus de 3 fois la valeur normale) des transaminases (glutamiques pyruviques [SGPT ou ALT] et glutamiques oxaloacétiques [SGOT ou

AST]) sériques sont survenues chez moins de 1 % des patients.

Si un patient présente des symptômes ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la 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 par ce médicament. Des réactions hépatiques graves (notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, de nécrose du foie et d'insuffisance hépatique), dont certaines à l'issue fatale, 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 aux épreuves de la fonction hépatique continuent d'être anormaux ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie apparaissent (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie ou manifestations associées à une éruption cutanée).

MAR-KETOROLAC est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'une maladie active du foie. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une dysfonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose. Il faut faire preuve de prudence si MAR-KETOROLAC doit être utilisé chez des patients ayant des antécédents de maladie du foie. Chez les patients présentant une dysfonction hépatique causée par une cirrhose, la clairance du kétorolac trométhamine ne subit pas de modification importante sur le plan clinique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#).

Aucune étude n'a été menée auprès de patients présentant une cholestase ou une hépatite en phase active.

Système immunitaire

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

Méningite aseptique : Dans de rares cas, les symptômes d'une méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés à la maladie. Le professionnel de la santé doit donc surveiller l'apparition de telles complications chez ces patients.

Réactions anaphylactoïdes : Comme pour tous les AINS en général, des cas de réactions anaphylactoïdes se sont produits chez des patients sans exposition antérieure connue à MAR-KETOROLAC. De rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients sous MAR-KETOROLAC dans le cadre de la pharmacovigilance. MAR-KETOROLAC ne doit PAS être administré à des patients présentant la triade AAS. Ce complexe symptomatique se manifeste généralement chez les patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou un bronchospasme grave potentiellement mortel après la prise d'AAS ou d'autres AINS. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Intolérance à l'AAS : MAR-KETOROLAC ne doit PAS être administré aux patients présentant le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) (rhinosinusite,

urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir manifesté d'effet indésirable. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Sensibilité croisée : Les patients présentant une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance et les tests suivants sont recommandés dans les différentes populations de patients traités par MAR-KETOROLAC. Cette liste n'est pas exhaustive.

Appareil cardiovasculaire : La tension artérielle doit être surveillée (en cas de prise concomitante d'antihypertenseurs et chez les patients sensibles présentant une rétention liquidienne). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Hématologie : L'administration concomitante avec des anticoagulants exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Il peut être nécessaire de vérifier le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire, la leucocytémie et la numération plaquettaire. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Il faut surveiller les concentrations plasmatiques de lithium (en cas de prescription concomitante de lithium). Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Lithium](#).

Fonction hépatique : Il faut surveiller les concentrations sériques de transaminase et de bilirubine. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

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

Grossesse : Si MAR-KETOROLAC est administré du milieu (environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre, on recommande de surveiller étroitement les femmes enceintes sous MAR-KETOROLAC pour vérifier le volume de liquide amniotique, car MAR-KETOROLAC peut faire réduire le volume de liquide amniotique et même entraîner un oligoamnios. L'utilisation de MAR-KETOROLAC est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risque pendant la grossesse](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Fonction rénale : Il faut surveiller la créatinine sérique, la clairance de la créatinine et l'urée sérique (en cas de prescription concomitante d'antihypertenseurs, de méthotrexate, de cyclosporine, d'adréno-lytiques, et chez les patients sensibles aux effets rénaux des AINS, par exemple en présence d'une dysfonction rénale ou de déshydratation). Il faut surveiller les électrolytes, y compris le potassium sérique. 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, Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Fonction neurologique

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes ou une perte auditive après avoir pris des AINS comme MAR-KETOROLAC. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils doivent accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Ophthalmologie

Des cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés après la prise d'AINS. Si de tels symptômes se produisent, il faut interrompre le traitement par MAR-KETOROLAC et effectuer un examen ophtalmologique.

Un examen ophtalmologique doit être réalisé périodiquement chez les patients recevant des AINS pendant une longue période.

Considérations périopératoires

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Psychiatrie

Certains patients peuvent présenter une dépression et de l'insomnie pendant l'utilisation d'AINS, comme MAR-KETOROLAC.

Fonction rénale

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

Une insuffisance rénale due à l'utilisation d'AINS a été observée chez des patients atteints d'affections préreinales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut faire diminuer la synthèse des prostaglandines entraînant une dysfonction rénale. Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de réaction sont ceux qui ont une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime à faible teneur en sel, ceux qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, des diurétiques, ceux atteints de septicémie et les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou présentant un danger de mort chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou réduite après un traitement de courte durée par des 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 due à une gastro-entérite). L'arrêt du traitement par des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on instaure un traitement par des AINS, tels que MAR-KETOROLAC, chez des patients fortement déshydratés. Ces patients doivent être réhydratés avant

l'instauration du traitement. La prudence est également recommandée chez les patients ayant une maladie rénale préexistante.

Des augmentations des taux d'urée sanguine et de créatinine ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques portant sur le kétorolac. MAR-KETOROLAC est CONTRE-INDIQUÉ chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave.

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

Équilibre hydroélectrolytique : L'utilisation d'AINS, tels que MAR-KETOROLAC, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose. Cet effet peut à son tour provoquer une rétention liquidienne et un œdème, avec pour conséquences une augmentation de la tension artérielle, un œdème et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. On a également observé une rétention de chlorure de sodium, une oligurie, des augmentations des taux sériques d'urée et de créatinine chez des patients traités par MAR-KETOROLAC. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MAR-KETOROLAC à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, une fonction cardiaque altérée, une décompensation cardiaque, de l'hypertension, un âge avancé ou d'autres affections prédisposant à une rétention liquidienne. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

L'utilisation d'AINS, tels que MAR-KETOROLAC, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète, d'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui prennent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Il faut surveiller périodiquement les électrolytes. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité : L'utilisation de MAR-KETOROLAC, comme dans le cas de tout médicament qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines, peut nuire à la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes qui essaient de devenir enceintes. C'est pourquoi l'interruption du traitement par MAR-KETOROLAC doit être envisagée chez les femmes qui ont des difficultés de conception ou qui subissent des examens pour cause d'infertilité. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Appareil respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, mais peu fréquent, 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, comme MAR-KETOROLAC, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, potentiellement mortelles ou mortelles après la commercialisation du produit, notamment les suivantes :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)
- Syndrome de Stevens-Johnson

- Nécrolyse épidermique toxique
- Dermatite exfoliatrice
- Érythème polymorphe

Les patients semblent présenter un risque plus élevé de ces événements au début du traitement; en général, les cas surviennent pendant le premier mois du traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut aviser les patients de cesser la prise d'AINS dès la première manifestation d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Le syndrome de DRESS se caractérise habituellement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, des éruptions cutanées, une lymphadénopathie et/ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent comprendre l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite. Le syndrome de DRESS peut parfois ressembler à une infection virale aiguë, et l'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que ce trouble est variable dans sa présentation, d'autres systèmes d'organes qui ne figurent pas ici peuvent être touchés. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité (p. ex. fièvre ou lymphadénopathie) peuvent être présentes, même si les éruptions cutanées ne sont pas évidentes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de MAR-KETOROLAC est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de parturition prolongée et du risque d'obturation prématurée du canal artériel. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit MAR-KETOROLAC durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, en particulier du milieu jusqu'à la fin du deuxième trimestre de la grossesse (à environ 20 semaines) en raison du risque de dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale.

Selon des études publiées et des rapports de pharmacovigilance, l'utilisation d'AINS chez la mère à environ 20 semaines de grossesse (ou plus tard pendant la grossesse) est associée à une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale. Il a été montré que les AINS entraînent une réduction significative de la production d'urine fœtale avant la réduction du volume de liquide amniotique. Il y a eu un nombre limité de cas signalés où l'utilisation d'AINS chez la mère était associée à une dysfonction rénale néonatale et à une insuffisance rénale sans oligoamnios; certains de ces cas étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces issues indésirables sont observées, en moyenne, après des jours ou des semaines de traitement; par contre, des cas d'oligoamnios ont rarement été signalés dès les 48 heures suivant l'instauration d'un traitement par des AINS. Les complications liées à un oligoamnios prolongé peuvent inclure des

contractures des membres et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas d'insuffisance rénale néonatale survenus après la commercialisation du produit, des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion ou la dialyse étaient requises.

Si, après une évaluation soigneuse des risques et bienfaits, l'administration d'AINS est jugée nécessaire du milieu (à environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse, l'utilisation doit se limiter à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. On recommande d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement par MAR-KETOROLAC s'étend au-delà de 48 heures. On recommande aussi l'interruption de la prise d'AINS si un oligoamnios apparaît, puis un suivi médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet néfaste sur la grossesse ou le développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après l'implantation et une létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations (notamment des malformations cardiovasculaires) ont été signalées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

L'utilisation de MAR-KETOROLAC est contre-indiquée au moment du travail et de l'accouchement, car en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, MAR-KETOROLAC pourrait nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines, ce qui peut accroître le risque d'hémorragie utérine. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.2 Allaitement

MAR-KETOROLAC est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de MAR-KETOROLAC est contre-indiquée chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans (appelés « personnes âgées » ou « patients âgés » dans le présent document), qui sont vulnérables ou affaiblis, sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables provoqués par des AINS. L'incidence de ces réactions indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des complications mortelles touchant le tractus GI surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru de lésion de la partie inférieure de l'œsophage, y compris une ulcération et des saignements. Pour ces patients, il faut envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une

surveillance étroite.

Les données recueillies sur MAR-KETOROLAC dans le cadre de la pharmacovigilance semblent indiquer que le risque d'hémorragie, de perforation et d'ulcères gastro-intestinaux pourrait être plus élevé chez les personnes âgées, et que la plupart des événements gastro-intestinaux mortels signalés spontanément surviennent dans cette population. Étant donné que le kétorolac est éliminé un peu plus lentement par les personnes âgées (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), il est recommandé de faire preuve d'une plus grande prudence et il faut administrer la dose efficace la plus faible. Voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont de nature gastro-intestinale, le plus grave étant l'ulcère gastroduodéal avec ou sans saignement. Des cas de décès sont survenus, particulièrement chez les personnes âgées.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

COMPRIMÉS DE KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE

ÉTUDES À COURT TERME MENÉES CHEZ DES PATIENTS

L'incidence des effets indésirables chez 371 patients recevant des doses multiples de 10 mg de kétorolac trométhamine pour le soulagement de la douleur consécutive à une intervention chirurgicale ou à une extraction dentaire au cours de la période postopératoire (moins de 2 semaines) est énumérée ci-après. Ces effets peuvent être liés ou non au médicament.

Tableau 2 : Effets indésirables les plus fréquents du médicament, observés au cours des essais cliniques (4 à 9 % et 2 à 3 %)

Appareil ou système	Fréquence	Effet indésirable
Troubles gastro-intestinaux	4 à 9 %	Nausées
	2 à 3 %	Diarrhée, dyspepsie, douleur gastro-intestinale, constipation
Troubles généraux et réactions au point d'administration	2 à 3 %	Fièvre
Troubles du système nerveux	4 à 9 %	Somnolence, insomnie
	2 à 3 %	Nervosité, céphalées, étourdissements

ÉTUDE À LONG TERME MENÉE CHEZ DES PATIENTS

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont probablement été liés au médicament à l'étude chez 553 patients recevant un traitement oral à long terme (environ 1 an) avec du kétorolac trométhamine.

Tableau 3 : Effets indésirables les plus fréquents du médicament, observés au cours des essais cliniques (10 à 12 %, 4 à 9 % et 2 à 3 %)

Appareil ou système	Fréquence	Effet indésirable
Troubles gastro-intestinaux	10 à 12 %	Dyspepsie, douleur gastro-intestinale
	4 à 9 %	Nausées, constipation
	2 à 3 %	Diarrhée, flatulences, plénitude gastro-intestinale, ulcères gastroduodénaux
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	2 à 3 %	Œdème
Troubles du système nerveux	4 à 9 %	Céphalées
	2 à 3 %	Étourdissements, somnolence

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

COMPRIMÉS DE KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE

ÉTUDES À COURT TERME MENÉES CHEZ DES PATIENTS

Tableau 4 : Effets indésirables moins fréquents du médicament, observés au cours des essais cliniques (≤ 1 %)

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles de l'oreille	Douleurs aux oreilles
Troubles de l'œil	Vision anormale, vision trouble
Troubles gastro-intestinaux	Anorexie, flatulences, vomissements, stomatite, gastrite, trouble gastro-intestinal, mal de gorge
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Asthénie, douleur, dorsalgie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie, arthralgie
Troubles du système nerveux	Rêves anormaux, anxiété, sécheresse buccale, hyperkinésie, paresthésie, sudation accrue, euphorie, hallucinations
Troubles rénaux et urinaires	Dysurie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux accrue, rhinite, sécheresse nasale
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée, urticaire

ÉTUDE À LONG TERME MENÉE CHEZ DES PATIENTS

Tableau 5 : Effets indésirables moins fréquents du médicament, observés au cours des essais cliniques ($\leq 1\%$)

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Anémie, purpura
Troubles cardiaques	Douleur thoracique, douleur thoracique rétrosternale
Troubles de l'oreille	Acouphènes, surdité
Troubles de l'œil	Vision anormale, vision trouble, trouble lacrymal
Troubles gastro-intestinaux	Éructation, stomatite, vomissements, anorexie, ulcère duodéal, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, augmentation de l'appétit, méléna, ulcération buccale, saignement rectal, bouche douloureuse, altération du goût
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Asthénie, douleur, dorsalgie, œdème facial, hernie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Gain de poids, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de l'urée sanguine, soif excessive, œdème généralisé, hyperuricémie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, myalgie, trouble articulaire
Troubles du système nerveux	Rêves anormaux, anxiété, dépression, sécheresse buccale, insomnie, nervosité, paresthésie
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie, fréquence accrue des mictions, oligurie, polyurie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée, asthme, épistaxis
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit, éruption cutanée, sensation de brûlure cutanée
Troubles vasculaires	Migraine

8.4 Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Des augmentations des taux d'urée sanguine et de créatinine ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques portant sur le kétorolac.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

D'autres rapports d'événements indésirables associés temporellement au kétorolac trométhamine dans le cadre de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale sont présentés ci-dessous. Comme ces événements sont déclarés sur une base volontaire dans une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir clairement un lien de causalité avec le kétorolac trométhamine.

Les effets indésirables ci-dessous, apparus dans le cadre de la pharmacovigilance, ont été signalés chez les patients ayant reçu l'une ou l'autre des préparations du kétorolac trométhamine :

Affections hématologiques et du système lymphatique : hémorragie de la plaie postopératoire, nécessitant rarement une transfusion sanguine, thrombopénie, épistaxis, leucopénie, hématome, augmentation du temps de saignement, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, lymphadénopathie, pancytopenie, éosinophilie.

Troubles cardiaques : œdème pulmonaire, bradycardie, arythmie, infarctus du myocarde, palpitations, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertigo, hearing loss.

Troubles de l'œil : troubles de la vision, névrite optique.

Troubles gastro-intestinaux : inflammation, saignement (parfois mortel, en particulier chez les personnes âgées), obstruction du tractus gastro-intestinal supérieur ou inférieur, hémorragie gastro-intestinale, ulcération gastroduodénale, perforation gastro-intestinale, pancréatite aiguë, douleur/gêne abdominale, méléna, œsophagite, hématomérose, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une maladie intestinale inflammatoire (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), brûlures d'estomac.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : pâleur, malaise, fatigue, pyrexie (frissons et fièvre)..

Troubles hépatobiliaires : hépatite, (mortelle dans certains cas), ictère, insuffisance hépatique, ictère cholestatique.

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

Infections et infestations : infection, conjonctivite.

Investigations : augmentation des taux sériques d'urée et de créatinine, anomalies dans les tests de la fonction hépatique, allongement du temps de saignement.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperglycémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : raideur musculaire.

Troubles du système nerveux central : convulsions, hyperkinésie, perte de l'audition, méningite aseptique, symptômes extrapyramidaux, réactions psychotiques, coma, altération du goût, somnolence, sensation de « tête légère ».

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : oligohydramnios, insuffisance rénale néonatale.

Troubles mentaux : rêves anormaux, hallucinations, réactions psychotiques, pensées anormales, altération de la capacité de concentration, confusion.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, douleur au flanc avec ou sans hématurie et/ou azotémie, néphrite, syndrome hémolytique et urémique, rétention urinaire, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, maladie rénale, nécrose des papilles rénales.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : infertilité chez la femme.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dépression respiratoire, pneumonie, pneumonie éosinophilique.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Lyell, réactions bulleuses, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), érythrodermie, éruption maculopapulaire, urticaire, dermatite photosensible, érythème polymorphe, ecchymoses, éruptions cutanées, alopecie, érythème noueux, réactions de photosensibilité, et œdème de Quincke. Quelques cas de pseudoporphyrie associée à l'administration de diclofénac ont été publiés.

En cas de fragilité cutanée, de cloques ou autres symptômes évoquant une pseudoporphyrie, le traitement doit être interrompu et le patient surveillé.

Troubles vasculaires : hypotension, hypertension, pâleur, bouffées vasomotrices, vasculite.

D'après les données épidémiologiques et les résultats des essais cliniques, l'utilisation de coxibs et de certains AINS (surtout à doses élevées et sur une période prolongée) est associée à un risque accru d'événements thrombotiques artériels (comme un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral). Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **AINS** : MAR-KETOROLAC est contre-indiqué chez les patients qui sont actuellement traités par de l'aspirine ou des AINS en raison du risque cumulatif de provoquer de graves effets secondaires liés aux AINS. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- **Pentoxifylline** : L'utilisation concomitante de MAR-KETOROLAC et de la pentoxifylline est contre-indiquée en raison d'un risque accru de saignement. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- **Probénécide** : L'utilisation concomitante de MAR-KETOROLAC et de probénécide est contre-indiquée en raison de l'augmentation significative des taux plasmatiques de kétorolac (environ trois fois plus élevée) et de la demi-vie terminale (environ deux fois plus élevée). 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 éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou des symptômes de dépression après avoir pris MAR-KETOROLAC IM. Les patients doivent donc être prudents lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses nécessitant de la vigilance. L'utilisation concomitante d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, comme l'ulcération et l'hémorragie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Liaison aux protéines

MAR-KETOROLAC se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (moyenne de 99,2 %) et la liaison est indépendante de la concentration. La liaison *in vitro* de la warfarine aux protéines plasmatiques n'est que légèrement réduite par MAR-KETOROLAC (99,5 % pour le témoin par rapport à 99,3 % à des concentrations plasmatiques de MAR-KETOROLAC de 5 à 10 mcg/mL). MAR-KETOROLAC ne modifie pas la liaison de la digoxine aux protéines.

Des concentrations thérapeutiques de digoxine, de warfarine, d'ibuprofène, de naproxène, de paracétamol, de phénytoïne, de tolbutamide et de piroxicam n'ont pas modifié la liaison de MAR-KETOROLAC aux protéines. Étant donné que MAR-KETOROLAC est un médicament très puissant présent à de faibles concentrations plasmatiques, on ne s'attend pas à ce qu'il prenne la place d'autres médicaments qui se lient aux protéines de manière significative.

Induction et inhibition enzymatiques

Dans les études chez l'animal et chez l'humain, rien n'indique que MAR-KETOROLAC stimule ou inhibe les enzymes hépatiques pouvant métaboliser ce médicament ou d'autres médicaments. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que MAR-KETOROLAC modifie la pharmacocinétique des autres médicaments en raison de mécanismes d'induction ou d'inhibition enzymatique.

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	EC	↑ effets graves sur l'innocuité ↑ risque d'hémorragie	L'utilisation concomitante de MAR-KETOROLAC et de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (comme l'ibuprofène), pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires est généralement contre-indiquée, vu le risque d'effets indésirables additifs et l'absence de données démontrant des avantages synergiques.

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			<p>Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.</p> <p>Seule exception, l'AAS à faible dose peut être administré à titre de protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est utilisé pour son effet analgésique/anti-inflammatoire, en gardant à l'esprit qu'un traitement d'association par des AINS est associé à des effets indésirables additifs.</p> <p>Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1.</p> <p>Des études <i>in vitro</i> ont indiqué qu'aux concentrations thérapeutiques de salicylates (300 µg/mL), la liaison du kétorolac trométhamine est passée d'environ 99,2 % à 97,5 %, ce qui représente une augmentation potentielle deux fois plus élevée des taux plasmatiques de kétorolac trométhamine non lié.</p> <p>Lorsque le kétorolac trométhamine est administré avec de l'aspirine, il se lie moins aux protéines, mais la clairance du kétorolac trométhamine libre n'est pas affectée. L'importance clinique de cette interaction est inconnue; toutefois, comme avec les autres AINS, l'administration concomitante de MAR-KETOROLAC et d'aspirine n'est généralement pas recommandée à cause d'une augmentation des effets indésirables et d'un risque accru saignement. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.1 Interactions médicamenteuses graves.</p>
Antiacides	EC		<p>Rien ne prouve de façon définitive que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides puisse prévenir l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre la poursuite du traitement par MAR-KETOROLAC advenant de tels effets.</p>
Anticoagulants	EC	↑ saignement	<p>De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement.</p> <p>Dans le cadre d'une étude menée auprès de 12 volontaires adultes, des comprimés de kétorolac</p>

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			<p>trométhamine ont été pris en concomitance avec une dose unique de 25 mg de warfarine, ce qui n'a entraîné aucun changement significatif dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la warfarine.</p> <p>Dans une autre étude, l'administration concomitante de kétorolac trométhamine par voie intraveineuse ou intramusculaire et de 2 doses de 5 000 U d'héparine chez 11 volontaires en bonne santé a entraîné un temps de saignement moyen de 6,4 minutes (3,2 à 11,4 minutes) comparativement à un temps moyen de 6,0 minutes (3,4 à 7,5 minutes) pour l'héparine seule et de 5,1 minutes (3,5 à 8,5 minutes) pour le placebo. Bien que ces résultats n'indiquent pas une interaction significative entre le kétorolac trométhamine et la warfarine ou l'héparine, le kétorolac trométhamine doit être administré avec une grande prudence chez les patients sous anticoagulants, qui doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.</p> <p>En général, les effets de la warfarine et des AINS sur les saignements gastro-intestinaux sont synergiques. Ainsi, les patients qui prennent les deux médicaments en concomitance courent un plus grand risque de saignements gastro-intestinaux graves que ceux qui prennent seulement l'un de ces deux médicaments.</p> <p>Les AINS peuvent accentuer les effets des anticoagulants, comme la warfarine, l'héparine de faible poids moléculaire et les dextrans. Contrairement à l'aspirine dont les effets sont plus longs, la fonction plaquettaire revient à la normale dans les 24 à 48 heures suivant l'arrêt du traitement par MAR-KETOROLAC.</p> <p>L'administration concomitante de MAR-KETOROLAC et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Anticoagulants.</p>
Agents antiépileptiques	É	Augmentation des crises convulsives	Des cas sporadiques de crises convulsives ont été signalés lors de l'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et d'agents

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine). Lors de l'utilisation concomitante de MAR-KETOROLAC et de médicaments antiépileptiques, il faut surveiller les patients pour déceler toute crise convulsive.
Antihypertenseurs	T	↓ inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) Insuffisance rénale aiguë et hyperkaliémie	Les AINS peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Les associations d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon substantielle. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale .
Antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	↑ saignement	Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque les antiplaquettaires sont associés à des AINS comme MAR-KETOROLAC. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets antiplaquettaires .
Cyclosporine	EC	Hyperkaliémie ↑ néphrotoxicité de la cyclosporine	L'utilisation concomitante de MAR-KETOROLAC et de la cyclosporine peut augmenter la néphrotoxicité de la cyclosporine. Pendant l'utilisation concomitante de MAR-KETOROLAC et de la cyclosporine, il faut surveiller les patients pour déceler tout signe de détérioration de la fonction rénale. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale .
Digoxine	T	↑ insuffisance cardiaque ↓ DFG ↑ digoxine	Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le débit de filtration glomérulaire (DFG) et augmenter les taux plasmatiques de glucoside digitalique lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des glucosides digitaliques. L'administration concomitante d'AINS et de digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations de digoxine qui risque d'engendrer une toxicité digitalique. Une surveillance plus rigoureuse et des ajustements posologiques des

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			glucosides digitaliques peuvent s'imposer pendant et après un traitement concomitant par des AINS. Le kétorolac trométhamine ne modifie pas la liaison de la digoxine aux protéines.
Diurétiques	EC	↓ diurétiques ↑ néphrotoxicité	<p>Des études cliniques et des observations après la commercialisation du produit ont montré que le kétorolac trométhamine peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazides chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement concomitant par AINS, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe d'insuffisance rénale et pour évaluer l'efficacité des diurétiques.</p> <p>Le kétorolac trométhamine réduit la réponse diurétique au furosémide d'environ 20 % chez les sujets normovolémiques. Il faut donc porter une attention particulière aux patients présentant une décompensation cardiaque. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale.</p> <p>L'administration concomitante avec des diurétiques peut réduire l'effet diurétique et augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.</p>
Glucocorticoïdes	EC	↑ ulcération et saignement GI	<p>Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'événements indésirables GI tels que des ulcérations et des saignements, particulièrement chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal.</p>
Lithium	EC	↑ lithium	<p>La surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est conseillée au début et à la fin d'un traitement par un AINS, car les concentrations de lithium peuvent augmenter. On a signalé que certains AINS inhibaient la clairance rénale du lithium, ce qui entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de lithium et de la toxicité potentielle du lithium. L'effet du kétorolac trométhamine sur les taux plasmatiques de lithium n'a pas été étudié. Des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de lithium lors du traitement par le kétorolac trométhamine ont été signalés.</p>

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Méthotrexate	É	↑ méthotrexate	Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS, car une telle association réduit la clairance du méthotrexate et en accroît donc la toxicité. Si un traitement d'association par le méthotrexate et les AINS est nécessaire, la numération globulaire et la fonction rénale doivent faire l'objet d'une surveillance. L'administration concomitante d'AINS et d'un médicament potentiellement myélotoxique, comme le méthotrexate, semble être un facteur prédisposant à la survenue d'une cytopénie.
Mifépristone	T	↓ mifépristone	Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de la mifépristone, car ils peuvent réduire l'effet de celle-ci.
Agents néphrotoxiques	T	Activité néphrotoxique	L'utilisation de médicaments présentant une activité néphrotoxique (p. ex. antibiotiques aminosides) doit être évitée lors de la prise de MAR-KETOROLAC.
Relaxants musculaires non dépolarisants	EC	Apnée	Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé qu'une interaction possible entre le kétorolac trométhamine administré par voie intraveineuse ou intramusculaire et les relaxants musculaires non dépolarisants pouvait causer de l'apnée. L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et de relaxants musculaires n'a fait l'objet d'aucune étude officielle. Lors de l'utilisation concomitante de MAR-KETOROLAC et de relaxants musculaires non dépolarisants, il faut surveiller les patients pour détecter tout signe d'apnée.
Opioïdes	É		Il a été démontré que le kétorolac réduit les besoins en analgésie concomitante au moyen d'opioïdes lorsqu'il est administré pour soulager la douleur postopératoire.
Pémétréxed	EC	↑ risque de myélosuppression associée au pémétréxed, de toxicité rénale et de toxicité	L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et de pémétréxed peut augmenter le risque de myélosuppression associée au pémétréxed, de toxicité rénale et de toxicité gastro-intestinale. Lors de l'utilisation concomitante de kétorolac

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		gastro- intestinale	<p>trométhamine et de pémétréxed chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine varie entre 45 et 79 mL/min, surveiller la myélosuppression, la toxicité rénale et la toxicité gastro-intestinale.</p> <p>Les AINS ayant une courte demi-vie d'élimination (p. ex. diclofénac et indométacine) doivent être évités les deux jours précédant l'administration du pémétréxed, le jour de la prise de ce médicament ainsi que les deux jours qui suivent son administration.</p> <p>En l'absence de données concernant les interactions potentielles entre le pémétréxed et les AINS ayant une demi-vie plus longue (p. ex. méloxicam et nabumétone), les patients qui utilisent ces AINS doivent cesser de les prendre pendant au moins cinq jours avant l'administration de pémétréxed, le jour de la prise de ce médicament et les deux suivant son administration.</p>
Pentoxifylline	T	↑ saignement	<p>Lorsque MAR-KETOROLAC est administré en concomitance avec de la pentoxifylline, on observe une tendance accrue aux saignements. L'administration concomitante de MAR-KETOROLAC et de pentoxifylline est contre-indiquée.</p>
Probénécide	T	↑ kétorolac trométhamine	<p>L'administration concomitante de kétorolac trométhamine et de probénécide entraîne une diminution de la clairance et du volume de distribution du kétorolac, ainsi qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques de kétorolac (environ trois fois plus élevée) et de la demi-vie terminale (environ deux fois plus élevée). L'administration concomitante de MAR-KETOROLAC et de probénécide est contre-indiquée.</p>
Médicaments psychoactifs	É	Hallucinations	<p>Des hallucinations ont été signalées lorsque le kétorolac trométhamine a été utilisé chez des patients prenant des médicaments psychoactifs (fluoxétine, thiothixène, alprazolam).</p> <p>Lors de l'utilisation concomitante de MAR-KETOROLAC et de médicaments psychoactifs, il faut surveiller les patients pour déceler les</p>

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			hallucinations.
Quinolones (antibiotiques)	EC	↑ risque de convulsions	Les données chez l'animal indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux quinolones (antibiotiques). Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de convulsions.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	T	↑ ulcération et saignement GI	L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal .
Tacrolimus	T	Risque de néphrotoxicité	Il existe un risque possible de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec du tacrolimus.
Zidovudine	EC	↑ risque de toxicité hématologique	Les AINS administrés avec la zidovudine augmentent le risque de toxicité hématologique. Des données probantes indiquent qu'il existe un risque accru d'hémarthrose et d'hématomes chez les hémophiles porteurs du VIH qui reçoivent un traitement concomitant par de la zidovudine et de l'ibuprofène.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration orale de comprimés MAR-KETOROLAC après un repas à forte teneur lipidique peut entraîner une diminution des concentrations maximales et prolonger d'environ une heure le délai avant l'atteinte des concentrations maximales de kétorolac.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

MAR-KETOROLAC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui exerce une activité analgésique par l'intermédiaire de ses effets périphériques. Comme c'est le cas avec d'autres AINS, le mode d'action du kétorolac n'est pas entièrement élucidé, mais il pourrait être lié à l'inhibition de la prostaglandine synthétase.

Le soulagement de la douleur est comparable après l'administration de kétorolac par voie intramusculaire ou par voie orale. L'effet analgésique maximal survient 2 à 3 heures après l'administration sans qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été mise en évidence dans l'intervalle posologique recommandé. La plus grande différence entre les doses fortes et faibles de kétorolac trométhamine administrées par l'une ou l'autre des voies concerne la durée de l'analgésie.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est linéaire après l'administration d'une ou de plusieurs doses. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteints après un jour lorsque le médicament est administré à raison de 4 fois par jour.

Après l'administration orale d'une dose unique de 10 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 44 minutes, en moyenne, et varient entre 0,7 et 1,1 µg/mL. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale varie entre 2,4 et 9,0 heures chez les jeunes adultes, et entre 4,3 et 7,6 heures chez les sujets âgés (âge moyen : 72 ans). Un repas riche en graisses diminue la vitesse, mais non le degré, d'absorption du kétorolac trométhamine oral. L'administration d'antiacides ne modifie pas la pharmacocinétique du kétorolac.

Après l'administration intramusculaire d'une dose unique de 30 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 50 minutes, en moyenne, et varient entre 2,2 et 3,0 µg/mL. La demi-vie plasmatique terminale varie entre 3,5 et 9,2 heures chez les jeunes adultes, et entre 4,7 et 8,6 heures chez les sujets âgés (âge moyen : 72 ans).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on observe une réduction de la clairance et une augmentation de la demi-vie terminale du kétorolac trométhamine (voir le [Tableau 7](#) ci-dessous).

L'administration parentérale du kétorolac trométhamine n'a pas eu d'effet sur les paramètres hémodynamiques chez les patients anesthésiés.

Absorption

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

Distribution :

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

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

Clairance et demi-vie : La pharmacocinétique du kétorolac chez l'humain après l'administration intramusculaire de doses uniques ou multiples est linéaire. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après l'administration de doses toutes les 6 heures pendant un jour. Aucune variation de la clairance n'a été observée après l'administration prolongée de doses. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique était de 6,0 heures en moyenne. La clairance plasmatique totale était en moyenne de 0,35 mL/min/kg chez l'humain.

Métabolisme :

Le kétorolac est en grande partie métabolisé dans le foie. La principale voie métabolique du kétorolac chez l'humain est la conjugaison de l'acide glucuronique. La p-hydroxylation est une autre voie métabolique mineure.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que l'administration de doses multiples de kétorolac n'induisait ni n'inhibait son propre métabolisme ni celui d'autres médicaments comme l'aniline, l'éthylmorphine et l'hexobarbital.

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

Le profil du métabolisme et de l'élimination du kétorolac et de ses métabolites a été similaire après administration par voies orale, intraveineuse et intramusculaire chez les espèces étudiées. Le kétorolac représentait la majeure partie de la radioactivité circulant dans le plasma et était de 96 %, en moyenne, chez l'humain. Les conjugués du kétorolac n'ont pas été détectés en quantités appréciables dans le plasma. Cependant, le métabolite p-hydroxy (qui est essentiellement inactif comparativement au kétorolac) a été détecté dans le plasma. Le kétorolac et ses métabolites ont été excrétés principalement dans l'urine et étaient 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 fèces.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans) :** Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** La demi-vie plasmatique terminale du kétorolac est prolongée comparativement à celle des jeunes volontaires en bonne santé, jusqu'à une moyenne de 7 heures (variant de 4,3 à 8,6 heures). La clairance plasmatique totale pourrait être réduite à 0,019 L/h/kg, en moyenne, comparativement à celle des jeunes volontaires en bonne santé.
- **Grossesse et allaitement :** L'utilisation du kétorolac trométhamine est contre-indiquée au troisième trimestre de la grossesse et chez les femmes qui allaitent.
- **Insuffisance hépatique :** Les patients atteints d'insuffisance hépatique ne présentent aucune variation cliniquement importante de la pharmacocinétique du kétorolac, bien qu'on ait observé une prolongation statistiquement significative du T_{max} et de la demi-vie terminale comparativement aux jeunes volontaires en bonne santé.
- **Insuffisance rénale :** L'élimination du kétorolac est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme le montre la demi-vie plasmatique prolongée et la clairance plasmatique totale réduite comparativement aux jeunes sujets en bonne santé. La vitesse d'élimination est réduite de façon à peu près proportionnelle au degré d'insuffisance rénale, sauf pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave chez qui la clairance plasmatique du kétorolac est plus élevée que ce que permettrait d'estimer le degré d'insuffisance rénale à lui seul.

Tableau 7 : Effet de l'âge et des fonctions hépatique et rénale sur la clairance et la demi-vie terminale de MAR-KETOROLAC¹

Types de sujets	Clairance totale (en L/h/kg) ²	Demi-vie terminale (en heures)
	MOYENNE (intervalle)	MOYENNE (intervalle)
Sujets normaux Voie orale (n = 77)	0,025 (0,013 à 0,050)	5,3 (2,4 à 9,0)
Sujets âgés en bonne santé Voie orale (n = 12) (âge moyen : 72 ans; intervalle : 65 à 78 ans)	0,024 (0,018 à 0,034)	6,1 (4,3 à 7,6)
Patients atteints de dysfonction hépatique Voie orale (n = 13)	0,033 (0,019 à 0,051)	4,5 (1,6 à 7,6)
Insuffisance rénale Voie orale (n = 9) (créatinine sérique : 1,9 à 5,0 mg/dL)	0,016 (0,007 à 0,052)	10,8 (3,4 à 18,9)

¹ Évaluation à partir de l'administration orale de doses uniques de 10 mg de kétorolac trométhamine.

² Litres/heure/kilogramme.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

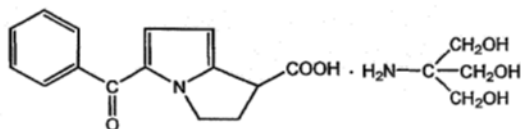
Nom propre : kétorolac trométhamine

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

1H-Pyrrolizine-1-carboxylic acid, 5-benzoyl-2,3-dihydro, (±)-, compound with 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3propanediol (1 :1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₄N₂O₆; 376,41 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le kétorolac trométhamine (pKa = 3,46) est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans le tétrahydrofurane, l'alcool et l'alcool déshydraté, 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 entre 165 °C et 170 °C avec décomposition.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisé avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée en double insu auprès de 28 participants, hommes adultes en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés de kétorolac trométhamine à 10 mg de Marcan Pharmaceuticals Inc., Canada, à celle de ^{Pr}Toradol® (comprimés de kétorolac trométhamine USP à 10 mg) de Hoffmann-La Roche Limited. Les données tirées des résultats des 27 sujets qui ont complété les deux périodes de l'étude sont présentés ci-après.

Kétorolac (1 x 10 mg de kétorolac trométhamine) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T ‡ (ng.h/mL)	6497,33 6677,66 (23,5)	6365,76 6532,54 (21,8)	102,07	98,86 - 105,38
ASC _I (ng.h/mL)	6639,89 6828,31 (23,81)	6504,26 6675,44 (22,06)	102,08	98,79 – 105,48
C _{max} (ng/mL)	1763,31 1779,32 (13,1)	1641,18 1667,12 (17,5)	107,44	100,24 - 115,16
T _{max} § (h)	0,33 (1,17-0,83)	0,33 (1,17-2,00)		
T _½ ¶ (h)	6,59 (16,6)	6,85 (13,6)		

* Mar-Ketorolac (kétorolac trométhamine) en comprimés à 10 mg, Mint Pharmaceuticals Inc.

† TORADOL® (kétorolac trométhamine) en comprimés à 10 mg d'Hoffmann-La Roche Limited, acheté au Canada

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

¶ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

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 d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	HLA-SW/ICR	F	Orale	Environ 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	Orale+	529 (281 à 1 540)*
Rat	COX-SD	F	Orale	112 (68 à 191)*
Rat	COX-SD	M/F	Orale+	100 à 400
Souris	HLA-SW/ICR	F	Intrapéritonéale	> 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	Intrapéritonéale+	473 (315 à 771)*
Rat	COX-SD	F	Intrapéritonéale	158 (101 à 248)*
Rat	COX-SD	M/F	Intrapéritonéale+	100 à 400

Remarque : * Intervalle de confiance de 95 %.

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

L'administration par voie orale de kétorolac (à raison de 200 mg/kg et sous forme d'acide libre) à deux singes cynomolgus, un mâle et une femelle, a provoqué des vomissements chez les deux singes. Les autres changements observés chez la femelle comprenaient la diarrhée et l'anorexie qui ont débuté 5 jours après l'administration de la dose. Le singe mâle a pris du poids tandis que la femelle en a perdu. On a constaté une baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez les deux animaux et ceux-ci ont survécu à la période de 2 semaines après la dose.

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

Sensibilisation : Le potentiel de sensibilisation d'une solution de kétorolac trométhamine à 0,1 % a été évalué chez des cobayes mâles. Le kétorolac trométhamine n'a pas entraîné de sensibilisation lorsqu'il a été testé dans le modèle expérimental chez le cobaye.

Irritation veineuse : Une préparation intraveineuse contenant du kétorolac trométhamine à une concentration de 10 mg/mL a été injectée dans la veine marginale de l'oreille gauche de chacun des 6 lapins (albinos de Nouvelle-Zélande). L'oreille droite a servi de témoin fictif. Aucun signe d'irritation veineuse n'a été observé à la suite d'examen pathologiques macroscopiques ou microscopiques.

Une préparation intraveineuse contenant de l'éthanol à 10 % et du kétorolac trométhamine à une concentration de 10 à 30 mg/mL a été injectée dans la veine marginale des oreilles gauches des 6 lapins (albinos de Nouvelle-Zélande). L'oreille droite n'a reçu que l'excipient. Aucune irritation liée

au médicament n'a été constatée du vivant des animaux. Une irritation minimale a été observée au microscope chez certains animaux ayant reçu l'excipient ou la préparation contenant le médicament.

Études de toxicité subchronique

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

Aucun changement lié au médicament n'a été observé chez la souris ayant reçu 0,25 mg/kg/jour. Chez les souris ayant reçu les doses plus élevées, les changements liés à la dose comprenaient une baisse de l'activité, une pâleur, une apparence chétive, un dépérissement et une fourrure rêche. Des animaux sont morts en raison du traitement (4/6 mâles et 5/6 femelles) uniquement dans le groupe ayant reçu la dose élevée (16 mg/kg/jour). L'apport alimentaire des souris femelles des groupes ayant reçu 1,0 ou 4,0 mg/kg/jour a été sensiblement plus faible que celui des animaux témoins. Dans les groupes de mâles traités, l'apport alimentaire a été comparable aux valeurs témoins tout au long de l'étude.

Les paramètres hématologiques mesurés ont révélé une diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez les groupes traités par des doses de 4,0 ou de 16,0 mg/kg/jour, ainsi que des numérations élevées de leucocytes et de neutrophiles chez les animaux du groupe ayant reçu la dose élevée. Aucune variation significative sur le plan biologique n'a été observée au niveau des paramètres biochimiques du plasma ni dans l'analyse des urines. Une inflammation gastro-intestinale, des érosions et/ou des ulcères ont été détectés 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 posologiques.

L'administration quotidienne de kétorolac par voie orale à des singes à raison de 0,0 (excipient témoin), 0,5, 2, 8 ou 32 mg/kg/jour pendant 4 semaines a entraîné des signes cliniques de toxicité et des effets hématologiques et pathologiques à toutes les doses. Sur le plan clinique, quelques cas isolés d'urine de couleur foncée, de vomissements et de fèces de couleur foncée (présence de sang dans les selles) ont été observés dans tous les groupes traités, mais pas dans le groupe témoin. Une légère baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a été constatée, surtout chez les animaux ayant reçu la dose élevée.

D'autres paramètres, comme le poids corporel, l'ophtalmoscopie, les données biochimiques et l'analyse des urines, ont été comparables aux valeurs obtenues avec les témoins. Des érosions de la paroi gastrique ont été observées chez quelques animaux à toutes les doses, tandis que l'ulcération et l'hémorragie gastriques n'ont été décelées que chez certains animaux ayant reçu 8 ou 32 mg/kg/jour. Une colite chronique a été observée chez 3 des 4 singes traités par la dose la plus élevée.

Voie intraveineuse : L'administration intraveineuse de kétorolac trométhamine à des lapins et à des singes à raison de 0 (excipient), 0,5, 1,25 ou 2,5 mg/kg/jour pendant 2 semaines a été bien tolérée et n'a pas causé d'effets liés au traitement significatifs sur le plan clinique.

Voie intramusculaire : Du kétorolac trométhamine a été administré quotidiennement par voie intramusculaire à des lapins à raison de 0 (solution salée témoin), 10 ou 15 mg pendant 29 jours

consécutifs. Chaque groupe était composé de 3 mâles et de 3 femelles, et chaque animal a reçu un volume de la dose de 0,5 mL.

Aucun changement clinique lié au traitement n'a été observé pendant 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 3 fois par jour et le volume de la dose était de 0,15, 0,15, 0,05, 0,10 ou 0,15 mL/kg/dose pour les groupes ayant reçu la solution salée, l'excipient et les doses faible, moyenne et forte, respectivement. Les points d'injection du premier jour et des 7 derniers jours ont été consignés à des fins d'examen histologique.

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

Aucune variation liée au médicament du gain de poids corporel, de la morphologie de l'œil ou des résultats de pathologie clinique n'a été notée, à l'exception d'une légère augmentation du taux d'urée sanguine chez les femelles ayant reçu les doses élevée et moyenne.

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

Études de toxicité chronique

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

Des changements cliniques liés au traitement ont été observés chez les animaux des groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée; ils comprenaient une pâleur, une fourrure rêche, une apparence chétive, un dépérissement, une distension abdominale, une diminution de l'activité, des difficultés respiratoires et une baisse de la température corporelle. En général, on a remarqué que les mâles et les femelles traités avaient tendance à avoir un poids légèrement plus bas et à consommer moins de nourriture que les animaux témoins. Aucune lésion oculaire liée au médicament n'a été observée chez les animaux.

Avant la fin de l'étude, 3 des 6 animaux traités par la dose faible, 9 des 60 ayant reçu la dose moyenne et 52 des 60 traités par la dose élevée sont morts ou ont dû être sacrifiés en raison de leur piètre état clinique. La cause de l'affaiblissement ou de la mort de la plupart des animaux des

groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée était liée à des érosions et des ulcérations de l'estomac et du gros intestin et/ou de l'intestin grêle. Bon nombre de ces animaux étaient anémiques. À toutes les doses administrées, on a observé des lésions inflammatoires rénales, 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 l'activité centrale.

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

Aucun changement clinique lié au traitement ni aucun résultat anormal aux épreuves de laboratoire n'ont été observés, à l'exception d'une légère augmentation des taux d'urée chez les animaux traités par le kétorolac. Les principaux résultats de l'examen pathologique macroscopique ont été la pâleur des papilles rénales et du cortex rénal chez les animaux, mâles et femelles, qui ont reçu le composé à l'étude. Ces changements macroscopiques étaient en corrélation avec l'observation sur le plan microscopique d'augmentations minimales à légères de la matrice interstitielle dans les papilles rénales uniquement chez les animaux ayant reçu les doses moyenne et élevée. L'examen microscopique n'a révélé aucun changement particulier dans le cortex rénal qui aurait pu expliquer la pâleur du cortex.

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

Deux femelles (l'une du groupe témoin et l'autre du groupe ayant reçu la dose moyenne, chez lesquelles on avait diagnostiqué, respectivement, une gastro-entéropathie et une entéropathie) ont été sacrifiées dans un état moribond à la 11^e semaine, tandis qu'une autre femelle chez laquelle un diagnostic de pneumonie avait été posé a dû être sacrifiée à la 31^e semaine de l'étude. Les causes de décès étaient variées et jugées non liées au composé à l'essai.

Il n'y avait aucune différence liée au médicament quant à l'état clinique des animaux survivants. Les mâles ont présenté une diminution liée à la dose de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et de la concentration d'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 ayant reçu 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 du taux d'urée sanguine, dont l'ampleur augmentait en fonction de la dose et de la durée d'exposition au médicament. Les femelles n'ont présenté aucune variation du taux d'urée sanguine, mais on a constaté une augmentation significative de la créatinine sérique aux intervalles

de 9 et de 12 mois chez les femelles du groupe ayant reçu la dose élevée.

L'administration de 9 mg/kg de kétorolac trométhamine par voie orale pendant 12 mois a entraîné des changements pathologiques minimes au niveau des reins, observables au microscope, qui incluaient une augmentation de la matrice intertubulaire dans les papilles et une minéralisation intratubulaire dans les tubes des segments cortical, médullaire et papillaire. Aucune lésion morphologique n'a été décelée chez les animaux auxquels on avait accordé une période de rétablissement de 2 mois sans traitement.

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

Génotoxicité :

Des études de mutagenicité *in vitro* ont été réalisées avec le kétorolac, le kétorolac trométhamine et la trométhamine au moyen de 5 souches de bactéries et d'une souche de levure.

Les épreuves ont été menées avec et sans activation des microsomes de mammifères. Aucun des composés testés ne s'est révélé mutagène dans l'un ou l'autre de ces systèmes de tests. Le kétorolac trométhamine a également donné des résultats négatifs au test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris.

Cancérogénicité :

Le pouvoir cancérogène du kétorolac trométhamine ajouté à la nourriture a été évalué au cours d'une étude de 18 mois. Cinquante souris Swiss Webster albinos ont été randomisées pour recevoir 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine dans leur régime alimentaire. Un groupe témoin composé de 100 animaux de chaque sexe a reçu le même régime, mais sans kétorolac. La durée de l'étude était de 78 semaines. Toutefois, pendant les 3 dernières semaines de l'étude, les mâles du groupe ayant reçu 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 nécropsie complète.

Le poids corporel moyen des mâles qui avaient reçu la dose élevée était en général plus faible que celui des témoins pendant la seconde moitié de l'étude. Aucun effet de ce genre n'a été observé chez les mâles des groupes ayant reçu les doses plus faibles ni chez les femelles. Étant donné que l'apport alimentaire moyen a été similaire tout au long de l'étude dans tous les groupes de traitement, la différence de poids corporel ne peut s'expliquer par une diminution de l'apport alimentaire.

Les examens histopathologiques n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence de tout type de tumeur liée au traitement. Des cas d'entérite, de gastro-entéropathie et de péritonite ont été observés, surtout chez les sujets du groupe ayant reçu la dose élevée, et ont été considérés comme des séquelles attendues après l'administration de doses élevées d'un AINS.

En conclusion, il n'y avait aucun signe 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 cancérigène du kétorolac trométhamine ajouté à la nourriture. Cinquante rats Sprague-Dawley des deux sexes ont reçu dans leur régime alimentaire 0,8, 2,0 ou 5,0 mg de kétorolac par kg de poids corporel. Un groupe témoin composé de 100 animaux a reçu le même régime, mais sans le médicament.

Aucun changement lié au traitement n'a été noté quant à l'état clinique de ces animaux, à l'exception d'une couleur rougeâtre anormale des urines, plus fréquente chez les mâles traités que chez les témoins. Les durées de survie étaient significativement plus courtes chez les mâles ayant reçu la dose élevée et chez les femelles ayant reçu les doses moyenne et élevée que chez les témoins.

Le poids corporel des femelles du groupe ayant reçu la dose élevée a été environ 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 dans les différents groupes. Chez les mâles ayant reçu la dose élevée, on a observé une diminution des paramètres érythrocytaires, une augmentation de la numération plaquettaire et une incidence plus élevée de sang dans les échantillons d'urine. Les mâles et les femelles ayant reçu la dose élevée ont présenté une augmentation du taux d'urée sanguine, une augmentation de la numération des neutrophiles et une diminution de la numération lymphocytaire. Chez les femelles ayant reçu les doses moyenne et élevée, on a observé une densité urinaire plus faible que chez les femelles témoins.

Il n'y avait aucun signe d'effet cancérigène du kétorolac trométhamine chez le rat.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

Fertilité et reproduction

Rats femelles : Une étude a porté sur deux générations de rats femelles dans le but d'évaluer les effets du kétorolac trométhamine sur la fertilité et la reproduction. Des groupes de 40 rats femelles ont reçu un mélange de nourriture et de médicament permettant d'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 (F1) aient été sevrés, soit 21 jours après la mise bas. La capacité des petits de se reproduire a également été étudiée chez leur progéniture (F2).

Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur l'état de la reproduction au 13^e jour de la gestation. Quelques femelles traitées sont mortes pendant l'étude et les décès ont été attribués à une gastro-entéropathie, une néphropathie ou une dystocie.

La durée de la gestation a été significativement plus longue dans le groupe ayant reçu la dose élevée (femelles P1) (médiane de 25 jours) que dans le groupe témoin (médiane de 22 jours). On a observé une légère augmentation de la durée de la gestation (médiane de 22,5 jours) dans le groupe ayant reçu la dose moyenne par rapport au groupe témoin. On a noté une diminution de la taille des portées de nouveau-nés vivants et de l'indice de survie dans le groupe ayant reçu la dose élevée comparativement au groupe témoin. Aucun petit né du groupe ayant reçu la dose élevée n'a survécu au 4^e jour de vie.

On a observé une diminution des indices de survie (jusqu'au 7^e jour) dans le groupe ayant reçu la dose moyenne comparativement au groupe témoin. Les données sur les soins maternels et la lactation ont été comparables dans le groupe témoin et les groupes ayant reçu la dose faible et la dose moyenne. L'état clinique et le poids corporel des petits de la première génération (F1) qui ont survécu ont été comparables dans tous les groupes. L'évaluation du comportement et du développement postnatals des petits F1 n'a indiqué aucun effet lié au traitement. La capacité de reproduction des petits F1 et la survie de leur progéniture (petits F2) après la naissance ont été comparables dans tous les groupes.

En conclusion, l'administration de 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, ainsi qu'une prolongation de la période de gestation et une réduction de la survie néonatale lorsque les doses étaient de 4 et de 16 mg/kg/jour.

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

On n'a constaté aucun changement lié au médicament quant à l'état clinique des mâles. Le poids corporel et l'apport alimentaire n'ont pas été modifiés par le traitement médicamenteux. Aucune différence liée au médicament n'a été notée quant au nombre de mâles ayant manifesté des signes d'accouplement dans l'intervalle avant le coït ni au 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 une perte significative avant implantation donnant lieu à des portées de plus petite taille. On n'a toutefois constaté aucune augmentation du nombre de résorptions (perte après 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 ayant reçu la dose élevée n'a pas été considérée comme un effet du médicament.

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

Tératologie

Des études ont été menées chez le rat et le lapin. Des rats femelles (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 qui puissent être liés à l'administration de kétorolac trométhamine.

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

L'administration de 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 ayant reçu la dose élevée, ainsi qu'une légère diminution de la consommation de nourriture, qui était liée à la dose, entre les 6^e et 11^e jours de la gestation.

Il n'y avait aucune différence significative sur le plan statistique ou biologique quant au nombre de portées ayant présenté des malformations dans l'un ou l'autre des groupes traités comparativement au groupe témoin. Les variations génétiques et de développement des fœtus étaient comparables dans tous les groupes.

Toxicité juvénile :

Étude sur la reproduction périnatale et postnatale : Quatre groupes, composés chacun de 25 rats femelles montrant des signes d'accouplement, ont reçu du kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour à raison de 0, 1,8, 4,8 ou 9,0 mg/kg/jour à partir du 15^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour post-partum ou jusqu'à la mort de tous 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 qu'on puisse déterminer s'il y avait eu gestation. Les petits retrouvés 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 retrouvées mortes ou sacrifiées à cause d'une dystocie, le nombre de petits retrouvés morts lors de la première observation et le nombre de petits mourant dans les sept premiers jours post-partum. Le poids des petits, mâles et femelles, au 4^e et au 7^e jour post-partum, était inférieur 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 retrouvées mortes ou sacrifiées en raison d'une dystocie. Les effets maternels observés chez les animaux ayant reçu les deux doses les plus élevées étaient parmi ceux attendus pour un médicament de cette classe.

La dose de 1,8 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine n'a pas modifié la durée de la gestation, la

nature de la parturition, la survie des petits, ni aucun autre aspect de la performance de reproduction.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}TORADOL® (Comprimés, 10 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 267475, Monographie de produit, AA Pharma Inc., 4 avril 2023

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rMAR-KETOROLAC

Comprimés de kétorolac trométhamine

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **MAR-KETOROLAC**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre affection médicale et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **MAR-KETOROLAC**.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins :

- MAR-KETOROLAC peut causer des problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins, tels que des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des caillots sanguins, de l'hypertension et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- Le risque de présenter des troubles cardiaques est plus élevé si vous prenez MAR-KETOROLAC pendant de longues périodes ou à des doses plus élevées, ou si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque.
- Informez votre professionnel de la santé si vous présentez ou avez déjà présenté une crise cardiaque, une douleur à la poitrine, une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, de l'hypertension ou du diabète.

Problèmes à l'estomac et à l'intestin (gastro-intestinaux) :

- MAR-KETOROLAC peut causer des problèmes à l'estomac et à l'intestin comme des ulcères, de l'inflammation, des saignements, des trous/perforations, un blocage ou de la douleur.

Parlez à votre professionnel de la santé de toute affection que vous présentez et des médicaments que vous prenez.

Grossesse :

- **NE** prenez **PAS** MAR-KETOROLAC si vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard).
- Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de votre grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez MAR-KETOROLAC **que** si votre professionnel de la santé vous le demande.
- Des médicaments comme MAR-KETOROLAC peuvent causer des effets nocifs sur vous et votre bébé. Votre professionnel de la santé devra surveiller de près votre santé et celle de votre bébé (y compris votre volume de liquide amniotique) s'il vous prescrit MAR-KETOROLAC pendant cette période.
- Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous voulez le devenir pendant votre traitement par MAR-KETOROLAC.

Pour quoi MAR-KETOROLAC est-il utilisé?

MAR-KETOROLAC est utilisé chez les adultes pour le soulagement à court terme de la douleur modérée à modérément intense. Il est généralement utilisé :

- après une intervention chirurgicale (y compris une chirurgie dentaire) ou un accouchement. La durée maximale du traitement est de 5 jours;
- pour une blessure causant des douleurs musculaires ou articulaires. La durée maximale du traitement est de 7 jours.

Comment MAR-KETOROLAC agit-il?

- MAR-KETOROLAC appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces médicaments réduisent les substances chimiques produites par votre corps qui causent la douleur et l'enflure.
- MAR-KETOROLAC ne traite que les symptômes et soulage la douleur et l'inflammation tant que vous le prenez. MAR-KETOROLAC ne guérit pas la maladie ni ne l'empêche de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients de MAR-KETOROLAC?

Ingrédient médicinal : kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

MAR-KETOROLAC est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 10 mg de kétorolac trométhamine

Vous ne devez pas utiliser MAR-KETOROLAC dans les situations suivantes :

- vous avez subi un pontage aorto-coronarien ou prévoyez en subir un;
- vous avez une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- vous avez un saignement dans le cerveau ou d'autres troubles de saignement;
- vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard);
- vous allaitez (ou avez l'intention d'allaiter);
- vous êtes allergique au kétorolac trométhamine ou à tout autre ingrédient de MAR-KETOROLAC ou composant du contenant;
- vous avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, de polypes dans votre nez, d'enflure des sinus ou de symptômes d'une réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS;
- vous présentez des ulcères gastriques ou intestinaux actifs;
- vous avez un saignement actif dans l'estomac ou l'intestin;
- vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- vous avez une maladie hépatique (active ou grave);
- vous avez une maladie rénale (modérée, grave ou qui s'aggrave);
- vous êtes en travail ou en train d'accoucher;

- vous présentez un taux élevé de potassium dans le sang;
- vous devez subir une intervention chirurgicale majeure;
- 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 (aussi appelée oxpentifylline), utilisée pour améliorer la circulation sanguine;
- vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MAR-KETOROLAC, afin de réduire la possibilité d’effets secondaires et d’assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez une affection qui vous rend fragile ou faible;
- votre taux de cholestérol est élevé;
- vous avez ou avez eu des crises cardiaques, des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque;
- vous avez une mauvaise circulation sanguine aux extrémités (comme vos mains et vos pieds);
- vous fumez ou fumiez par le passé;
- vous avez des problèmes du foie ou des reins, des problèmes urinaires ou êtes déshydraté;
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel;
vous avez des antécédents d’ulcère ou de saignement à l’estomac ou à l’intestin(intestin grêle ou gros intestin);
- vous buvez beaucoup d’alcool;
- vous avez une infection de l’estomac;
- vous avez d’autres problèmes de saignement ou relatifs au sang;
- vous avez des troubles du système immunitaire;
- vous êtes atteint d’asthme;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous devenez enceinte pendant que vous prenez MAR-KETOROLAC;
- vous prenez d’autres médicaments.

Autres mises en garde à connaître :

MAR-KETOROLAC peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

- **Problèmes de sang et de saignement :**
 - MAR-KETOROLAC peut causer des problèmes relatifs au sang, des saignements et des saignements prolongés.
 - Prendre MAR-KETOROLAC avec les médicaments suivants peut augmenter le risque de saignement :
 - anticoagulants (préviennent la formation de caillots de sang), corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou 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 atteints de troubles auto-immuns présentent un risque plus élevé.
- **Réactions cutanées graves** : Dans de rares cas, des réactions allergiques et cutanées graves et potentiellement mortelles ont été signalées avec certains AINS, y compris MAR-KETOROLAC. 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 relatifs à votre peau pendant et après le traitement. MAR-KETOROLAC peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut provoquer un coup de soleil; des ampoules sur la peau; une éruption cutanée; des rougeurs; des démangeaisons ou une décoloration; ou des changements dans la vision. Si vous présentez une réaction au soleil, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » afin d'en apprendre plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Infection : MAR-KETOROLAC peut masquer les signes d'une infection, comme la fièvre ou les douleurs musculaires. Si vous remarquez d'autres symptômes d'infection (p. ex. mictions douloureuses ou fréquentes, mal de gorge, toux), parlez-en à votre professionnel de la santé.

Intervention chirurgicale : Faites savoir que vous prenez ce médicament à tous vos médecins, dentistes, pharmaciens et/ou professionnels de la santé. Cela est particulièrement important si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

Fertilité chez les femmes : MAR-KETOROLAC peut nuire à votre fertilité, ce qui signifie qu'il peut être difficile pour vous d'avoir un enfant. Si vous avez de la difficulté à avoir un enfant, vous devrez peut-être arrêter de prendre MAR-KETOROLAC. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Patients (65 ans et plus) : Les effets secondaires, comme les problèmes gastro-intestinaux, peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de commencer par une dose plus faible de MAR-KETOROLAC. Il surveillera votre santé pendant et après le traitement.

Conduite et utilisation de machines : MAR-KETOROLAC peut causer des problèmes oculaires ou nerveux, notamment de la fatigue, des troubles du sommeil, une vision trouble, la tête qui tourne ou des étourdissements (vertiges), des problèmes auditifs ou de la dépression. Faites preuve de prudence en conduisant ou en effectuant des activités qui exigent de la vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère après avoir pris MAR-KETOROLAC, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machines.

Examens et tests : Vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pendant le traitement par MAR-KETOROLAC pour qu'il puisse surveiller votre état de santé. Celui-ci :

- vérifiera votre tension artérielle;
- examinera vos yeux, car MAR-KETOROLAC peut causer un trouble ou une baisse de la vision;
- effectuera des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie, de vos reins et de votre sang.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas MAR-KETOROLAC en association avec :

- de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation (p. ex. le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le méloxicam, le naproxène);
- de la pentoxifylline (aussi appelée oxpentifylline), utilisée pour améliorer la circulation sanguine;
- du probénécide, utilisé pour traiter la goutte.

La prise de MAR-KETOROLAC 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 produits et médicaments suivants peuvent interagir avec MAR-KETOROLAC :

- les antiacides, utilisés pour traiter les symptômes liés à une production excessive d'acide dans l'estomac;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) tels que le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, tels que l'énalapril, le lisinopril, le périndopril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le losartan et le valsartan;
- les médicaments utilisés pour réduire les volumes de liquide supplémentaires (diurétiques), comme le furosémide et l'hydrochlorothiazide;
- les médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir les caillots de sang, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel, l'héparine et les dextrans;
- les médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives ou l'épilepsie (antiépileptiques), comme la carbamazépine et la phénytoïne;
- la cyclosporine et le tacrolimus, utilisés pour diminuer le risque de rejet d'organes transplantés;
- le méthotrexate et le pémétréxed, utilisés pour traiter différents cancers;
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- les corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation, comme les glucocorticoïdes comme la prednisone);
- la mifépristone, utilisée pour les avortements. MAR-KETOROLAC ne doit pas être pris pendant 8 à 12 jours après l'administration de la mifépristone ;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), comme les aminosides et les quinolones;

- les opioïdes, utilisés pour soulager la douleur;
- le thiothixène, utilisé pour traiter la schizophrénie;
- l'alprazolam, utilisé pour prendre en charge les symptômes de l'anxiété;
- la zidovudine, utilisée pour prévenir et traiter le VIH/sida;
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et la dorsalgie (relaxants musculaires);
- l'alcool.

Comment prendre MAR-KETOROLAC :

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Celui-ci devrait recommander la plus faible dose possible pour votre traitement, pendant la plus courte période nécessaire.
- Votre professionnel de la santé vérifiera si MAR-KETOROLAC vous convient et s'il vous occasionne des effets indésirables. Il peut modifier votre dose en fonction de votre réponse à MAR-KETOROLAC.
- Pour réduire les maux d'estomac, prenez ce médicament immédiatement après un repas (avec de la nourriture ou du lait). Toutefois, la prise de MAR-KETOROLAC avec de la nourriture peut retarder l'apparition du soulagement de la douleur. Si des maux d'estomac (indigestion, nausées, vomissements, douleur à l'estomac ou diarrhée) surviennent et persistent, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous devez rester debout ou assis droit pendant environ 15 à 30 minutes après avoir pris ce médicament. Cette mesure aide à prévenir l'irritation qui peut entraîner des difficultés à avaler.
- **Ce médicament vous a été prescrit tout spécialement. N'en donnez PAS à une autre personne. Un tel partage pourrait lui nuire, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.**

Dose habituelle :

Pour le soulagement de la douleur après une intervention chirurgicale (y compris les chirurgies dentaires) ou l'accouchement :

- La dose habituelle est de 10 mg toutes les 4 à 6 heures, au besoin.
- Durée maximale du traitement : **5 jours**.

Pour le soulagement de la douleur en cas de blessure causant des douleurs musculaires ou articulaires :

- La dose habituelle est de 10 mg toutes les 4 à 6 heures, au besoin.
- Durée maximale du traitement : **7 jours**.

Surdosage :

Les signes d'une surdose par MAR-KETOROLAC peuvent comprendre :

- des nausées ou des vomissements;

- une respiration anormalement rapide, lente ou profonde;
- une douleur abdominale, un ulcère ou un saignement dans l'estomac ou l'intestin;
- des problèmes rénaux;
- de l'hypertension;
- un coma.

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de MAR-KETOROLAC (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Prenez la dose suivante au moment prévu. Ne prenez jamais deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de MAR-KETOROLAC?

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

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences;
- maux de tête, étourdissements, sensation de « tête légère »;
- sensation de fatigue, troubles du sommeil, rêves anormaux;
- sensation de brûlure ou de picotement sur la peau;
- anxiété, nervosité;
- soif, sécheresse buccale, mal de gorge, modification du goût;
- ecchymoses, éruption cutanée;
- douleurs/contractions musculaires/faiblesse
- lésions buccales;
- augmentation de la transpiration;
- ecchymose (bleu);
- perte de cheveux;
- augmentation de la sensibilité à la lumière.

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
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (GI) (saignements, blocage, perforations, ulcères ou inflammation dans le tractus GI) : sang dans le vomi, selles sanglantes ou noires et goudronneuses, étourdissements, maux d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur à la poitrine	✓		
PEU FRÉQUENT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : respiration sifflante soudaine et douleur ou oppression à la poitrine; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; enflure 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 du cou, nausées et vomissements, fièvre		✓	

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
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
ou obnubilation de la conscience			
Problèmes de sang (faible taux de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, bleus ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			✓
Cystite (infection de la vessie) : besoin d'uriner plus fréquemment, douleur dans la région pelvienne ou au bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble qui peut contenir du sang, douleur ou sensation de brûlure pendant la miction		✓	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, baisse de la libido (pulsion		✓	

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
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
sexuelle) et pensées de mort ou de suicide			
Troubles/problèmes rénaux (y compris l'insuffisance rénale et la nécrose des papilles rénales) : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (causé par la rétention d'eau), perte d'appétit, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma, miction (action d'uriner) douloureuse, frissons, dorsalgie)		✓	
Problèmes de foie (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	
Problèmes pulmonaires (y compris l'asthme) : essoufflement accru; respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression à la poitrine, rythme cardiaque irrégulier, infection pulmonaire, douleur thoracique, fièvre			✓

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
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen; essoufflement; étourdissements; fatigue; sensation de tête légère; peau moite; transpiration; indigestion; anxiété; sensation d'évanouissement; et possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			✓
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillement soudain du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps; maux de tête soudains; vision trouble; difficulté à avaler ou à parler; léthargie; étourdissements; évanouissement; vomissements; difficulté à comprendre; difficulté à marcher; perte d'équilibre			✓
Acouphènes (problèmes auditifs) : tintements, bourdonnement, claquement ou sifflement dans les oreilles, perte d'audition		✓	
Vertiges (sensation intense de tête qui tourne, étourdissements, sensation 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
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
tête légère)			
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre; éruptions cutanées graves; enflure des glandes lymphatiques; symptômes pseudogrippaux; ampoules et peau qui pèle pouvant commencer à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps; enflure du visage ou des jambes; jaunissement de la peau ou du blanc des yeux; essoufflement; toux sèche; douleur ou malaise à la poitrine; sensation de soif; miction (action d'uriner) moins fréquente; moins d'urine ou urine foncée; urticaire; rougeur de la peau ou sécheresse de la peau accompagnée de démangeaisons; taches violettes ou rouges sur la peau			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes oculaires : vision trouble, perte partielle ou totale de la vision centrale, vision des couleurs réduite, vision obscurcie		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en consultant 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 obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

- Conservez MAR-KETOROLAC à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité excessive.
- Ne gardez PAS les médicaments périmés ni ceux dont vous n'avez plus besoin. Rapportez-les à votre professionnel de la santé.
- Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus au sujet de MAR-KETOROLAC :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://fr.marcanpharma.com/>), ou en appelant au 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été préparé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : le 15 septembre 2023