

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrKétorolac trométhamine injectable, USP

Kétorolac trométhamine injectable

Solution, 30 mg/mL, Intramusculaire

USP

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Auro Pharma Inc.

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada

Date d'autorisation initiale :

22 octobre 2021

Date de révision :

16 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283526

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2024-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané	2024-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2024-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire	2024-05

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose omise	8
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes.....	20
7.1.2 Femmes qui allaitent	21
7.1.3 Enfants	21
7.1.4 Personnes âgées.....	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES	22

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	22
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	23
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
9.1 Interactions médicamenteuses graves	25
9.3 Interactions médicament-comportement	25
9.4 Interactions médicament-médicament	26
9.5 Interactions médicament-aliment	33
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	33
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	33
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1 Mode d'action	33
10.3 Pharmacocinétique	33
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	36
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14 ÉTUDES CLINIQUES	37
15 MICROBIOLOGIE	37
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	46
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'injection intramusculaire de Kétorolac trométhamine injectable, USP (kétorolac trométhamine injectable) est indiquée pour :

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

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

Chez les patients à risque accru de manifestations indésirables cardiovasculaires et/ou gastro-intestinales, il faut envisager en premier lieu d'autres stratégies de prise en charge SANS AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)).

L'utilisation de Kétorolac trométhamine injectable, USP doit être limitée à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible de façon à réduire au minimum le risque de manifestations indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinales (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'emploi de Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les enfants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données des études cliniques et de pharmacovigilance laissent envisager que l'utilisation chez les patients âgés est associée à des différences sur le plan de l'innocuité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour

obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- Le cadre périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que le kétorolac trométhamine n'ait PAS été étudié chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans un tel contexte a entraîné une augmentation de l'incidence de manifestations cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse, en raison d'un risque de fermeture prématurée du canal artériel et de parturition prolongée.
- Durant le travail et l'accouchement, en raison de l'effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, qui pourrait altérer la circulation fœtale et inhiber les muscles utérins, ce qui fait augmenter le risque d'hémorragie utérine.
- Lors de l'allaitement, en raison du risque de réactions indésirables graves auquel le nourrisson est exposé.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue au kétorolac trométhamine ou à d'autres AINS, y compris l'un des composants/exciipients, voir ([6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (à savoir un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire / œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont susceptibles de présenter une réaction indésirable grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effets indésirables. On doit aussi envisager le risque de réaction croisée entre les différents AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions anaphylactoïdes](#)).
- Ulcère gastrique ou gastro-duodéal évolutif ou saignements gastro-intestinaux évolutifs.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Saignements vasculaires cérébraux ou autres troubles hémorragiques.
- Troubles de la coagulation, en période postopératoire chez les patients présentant des risques élevés d'hémorragie ou en présence d'une hémostase incomplète dans les cas d'hémorragie vasculaire cérébrale soupçonnée ou confirmée.
- Immédiatement avant une chirurgie lourde et pendant une opération quand l'hémostase est critique en raison du risque accru de saignement.
- Insuffisance hépatique grave ou hépatopathie évolutive.
- Insuffisance rénale modérée ou grave (créatinine sérique > 442 µmol/L et/ou clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou néphropathie qui va en s'aggravant (les personnes atteintes d'insuffisance rénale moindre risquent une détérioration de leur fonction rénale avec la prise d'AINS et doivent donc être étroitement surveillées) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).
- Hyperkaliémie connue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#)).
- Emploi concomitant d'autres AINS, vu la possibilité d'effets secondaires additifs et le manque de données démontrant des avantages synergiques (voir [9.1 Interactions médicamenteuses](#)

- [graves](#)).
- Administration épidurale ou intrathécale de Kétorolac trométhamine injectable, USP, étant donné qu'il contient de l'alcool.
- Emploi concomitant de probénécide (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).
- Emploi concomitant pentoxifylline (également connue sous le nom de) (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Risque de manifestations cardiovasculaires (CV) indésirables : Cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV de la NYHA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Kétorolac trométhamine injectable, USP est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS augmente le risque de survenue de manifestations cardiovasculaires indésirables (tels un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral [AVC] ou des épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. Le risque peut s'accroître avec la durée du traitement. Ce risque peut être plus élevé chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

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

L'utilisation d'AINS tels que Kétorolac trométhamine injectable, USP peut, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, favoriser la rétention sodique d'une façon proportionnelle à la dose et ainsi entraîner une augmentation de la tension artérielle et/ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#)).

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

Risque de manifestations gastro-intestinales indésirables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Appareil digestif](#)).

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine est associée à un risque accru de

manifestations gastro-intestinales indésirables (p. ex., ulcération gastro-duodénale, perforation, obstruction ou saignement gastro-intestinal).

Risque durant la grossesse : La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit Kétorolac trométhamine injectable, USP durant les deux premiers trimestres de la grossesse. À partir d'environ 20 semaines de grossesse, la prise d'un AINS peut causer un dysfonctionnement rénal menant à l'oligoamnios chez le fœtus, ainsi qu'un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale chez le nouveau-né (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'emploi de Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (parturition prolongée) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Kétorolac trométhamine injectable, USP doit être administré à la plus faible dose efficace pendant la durée de traitement la plus courte possible (voir [1 INDICATIONS](#)).

Passage de la voie parentérale à la voie orale

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

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Kétorolac Trométhamine injectable, USP (intramusculaire) : La dose initiale habituelle recommandée est de 10 à 30 mg, selon l'intensité de la douleur. Par la suite, la posologie peut varier entre 10 et 30 mg toutes les 4 à 6 heures, pour apaiser la douleur selon les besoins. Il y a lieu d'administrer la dose efficace la plus faible possible.

L'administration de Kétorolac trométhamine injectable, USP doit se limiter à une brève période (pas plus de 2 jours) et la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 120 mg. Le risque de toxicité augmente lors d'une utilisation de plus longue durée et à des doses supérieures à celles

recommandées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'administration prolongée de doses quotidiennes multiples de kétorolac trométhamine injectable n'a pas été étudiée de façon exhaustive. L'expérience acquise lors de son administration par voie intramusculaire pendant plus de 2 jours est limitée puisque la vaste majorité des patients commencent à prendre un analgésique par voie orale ou n'ont plus besoin de traitement analgésique après cette période.

Insuffisance rénale

Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (créatinine sérique > 442 mcmmol/L). Il faut faire preuve de prudence quand le kétorolac trométhamine est administré aux patients ayant une insuffisance rénale moins grave (créatinine sérique se situant entre 170 et 442 mcmmol/L). Ces patients doivent recevoir une dose réduite de Kétorolac trométhamine injectable, USP, et il faut surveiller de près leur fonction rénale. On recommande de réduire de moitié la posologie quotidienne; celle-ci ne doit pas dépasser 60 mg. La dialyse n'élimine pas le kétorolac de la circulation sanguine de façon appréciable.

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#).

Insuffisance hépatique

Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une hépatopathie évolutive. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Kétorolac trométhamine injectable, USP aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#).

Personnes âgées, faibles ou affaiblies

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

On recommande d'administrer les doses les moins élevées de la gamme posologique. La dose initiale doit être de 10 mg. La dose quotidienne totale de Kétorolac trométhamine injectable, USP chez le patient âgé ne doit pas dépasser les 60 mg (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.4 Administration

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

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

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

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

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Solution à 30 mg / mL	Chlorure de sodium pour la tonicité, alcool éthylique à 10 % (p / v), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

Description:

Le kétorolac trométhamine injectable, USP, 30 mg/mL, est une solution claire et légèrement jaune.

Emballage:

Le kétorolac trométhamine injectable, USP, 30 mg/mL, est disponible en format 30 mg/mL – paquet de 10 flacons et 60 mg/2 mL – paquet de 10 flacons.

Les flacons en verre ambré de 1 mL et 2 mL sont des flacons à usage unique.

Le bouchon du flacon n'est pas fabriqué en latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

L'utilisation prolongée de Kétorolac trométhamine injectable, USP n'est pas recommandée puisque l'incidence de réactions indésirables augmente avec la durée du traitement (voir [1 INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

L'administration de Kétorolac trométhamine injectable, USP en association avec d'autres AINS n'est PAS recommandée, à l'exception de l'AAS à faible dose pour la prophylaxie cardiovasculaire, vu l'absence de toute preuve d'effet synergique bénéfique et la possibilité de réactions indésirables additionnelles (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autres AINS](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

(Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

Kétorolac trométhamine injectable, USP est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS augmente le risque de survenue de manifestations cardiovasculaires indésirables (tels un infarctus du myocarde, un AVC ou des épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. Le risque peut s'accroître avec la durée du traitement. Ce risque peut être plus élevé chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Kétorolac trométhamine injectable, USP doit être prescrit avec prudence aux patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, comme les maladies suivantes (cette liste n'est PAS exhaustive) :

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

L'utilisation d'AINS tels que Kétorolac trométhamine injectable, USP peut entraîner l'apparition d'une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut, dans un cas comme dans l'autre, accroître le risque de survenue de manifestations cardiovasculaires telles que décrites ci-dessus. Il faut donc surveiller régulièrement la tension artérielle. Il faut envisager de mettre fin au traitement par le kétorolac trométhamine en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension.

L'utilisation d'AINS tels que Kétorolac trométhamine injectable, USP peut entraîner une rétention d'eau et un œdème, et peut exacerber l'insuffisance cardiaque congestive par l'entremise d'un mécanisme rénal (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#)).

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes : Kétorolac trométhamine injectable, USP ne doit PAS être substitué aux corticostéroïdes. Il ne traite pas l'insuffisance corticosurrénalienne. L'arrêt brusque des corticostéroïdes peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si l'on doit interrompre le traitement par des corticostéroïdes chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'en diminuer graduellement la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes](#)).

Appareil digestif

Une manifestation toxique gastro-intestinale, parfois mortelle, comme un ulcère gastro-duodéal,

une inflammation, une perforation, une obstruction et un saignement gastro-intestinal peut survenir en tout temps, avec ou sans symptôme avant-coureur, chez les patients prenant des AINS, y compris Kétorolac trométhamine injectable, USP. Des problèmes mineurs du tube digestif supérieur, comme une dyspepsie, sont courants et peuvent survenir à tout moment. Le professionnel de la santé doit rester attentif aux ulcérations et aux saignements chez les patients traités par le kétorolac trométhamine, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux antérieurs. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles signalées spontanément sont survenues chez des patients âgés ou affaiblis, de sorte que le traitement de cette population mérite une attention toute particulière. L'augmentation de la dose entraîne une hausse de l'incidence de ces complications. Pour réduire au minimum le risque de manifestation gastro-intestinale indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible. Chez les patients exposés à un risque élevé, on doit envisager d'autres traitements ne faisant pas appel aux AINS (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

On doit informer les patients au sujet des signes ou des symptômes évocateurs de toxicité gastro-intestinale grave et les avertir d'arrêter l'utilisation de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de communiquer avec un médecin immédiatement s'ils éprouvent de tels signes ou symptômes. L'utilité d'un dépistage régulier à l'aide d'analyses de laboratoire n'a PAS été démontrée ni adéquatement évaluée. La plupart des patients qui subissent une manifestation indésirable grave localisée dans le tube digestif supérieur pendant la prise d'AINS ne présentent aucun symptôme. Les ulcères gastro-intestinaux supérieurs, les saignements ou les perforations manifestes causés par les AINS semblent survenir chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque subsiste au fil du temps, ce qui accroît la probabilité de survenue d'une manifestation gastro-intestinale grave à un moment donné au cours du traitement. Même un traitement à court terme entraîne des risques.

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

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

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

Une surveillance médicale étroite est recommandée chez les patients sujets aux irritations digestives. Dans ce cas, le médecin devra mettre en balance les avantages et les risques possibles du traitement.

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

Appareil génito-urinaire

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

Système sanguin et lymphatique

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

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

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

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

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

Il faut surveiller soigneusement le temps de Quick chez tous les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant oral concurremment avec Kétorolac trométhamine injectable, USP.

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

La liaison in vitro de la warfarine aux protéines plasmatiques n'est que légèrement diminuée par le kétorolac trométhamine (99,3 % comparativement à 99,5 %) aux concentrations plasmatiques de 5 à 10 mcg/mL.

Effets antiplaquettaires : Le kétorolac trométhamine et d'autres AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et il a été démontré qu'ils prolongent le temps de saignement. Le kétorolac trométhamine n'affecte pas la numération plaquettaire, le temps de prothrombine (PT) ou le temps de céphaline partielle (PTT).

À la différence de l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est moins important, ou de plus courte durée, et est réversible. L'inhibition de la fonction plaquettaire par le kétorolac trométhamine est normalisée dans les 24 à 48 heures après l'arrêt du médicament.

Le kétorolac trométhamine et les autres AINS n'ont pas prouvé leur efficacité à titre d'agents antiplaquettaires et ne doivent donc PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., l'AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données ont démontré que l'administration concomitante d'AINS et d'AAS peut atténuer de façon significative les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autres AINS](#)).

L'administration concomitante de kétorolac trométhamine avec une faible dose d'AAS accroît le risque d'apparition d'ulcères gastro-intestinaux et des complications qui y sont associées.

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

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

Hémorragie et utilisation périopératoire de kétorolac trométhamine injectable : Des hématomes postopératoires et d'autres symptômes de saignement de la plaie ont été signalés lors de l'administration périopératoire de kétorolac trométhamine par voie intramusculaire. Le médecin doit envisager le risque de saignement quand l'hémostase est critique, comme entre autres dans les cas de résection de la prostate, d'amygdalectomie ou de chirurgie esthétique. Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué en présence de troubles de la coagulation. Lorsque Kétorolac trométhamine injectable, USP doit être administré à des patients qui reçoivent un traitement médicamenteux modifiant l'hémostase, il est conseillé de suivre ces patients de près (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

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

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

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

Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'insuffisance hépatique, il faut exercer une surveillance étroite lors du traitement. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre kétorolac trométhamine à des patients qui présentent des antécédents d'hépatopathie. Chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique causée par une cirrhose, la clairance du Kétorolac trométhamine injectable, USP ne subit pas de modification importante sur le plan clinique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes : Comme c'est le cas avec les AINS en général, on a observé des réactions anaphylactoïdes chez des patients qui n'avaient jamais été exposés au kétorolac trométhamine. Il faut être en mesure de neutraliser ces réactions lorsqu'on administre la première dose de Kétorolac trométhamine injectable, USP. Depuis la commercialisation du produit, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été rapportés chez les patients ayant reçu le kétorolac trométhamine. On ne doit PAS administrer le kétorolac trométhamine aux patients présentant la triade provoquée par l'AAS. Ce syndrome se manifeste habituellement chez les patients asthmatiques qui présentent une rhinite, avec ou sans polypes nasaux, ou un bronchospasme grave potentiellement mortel après la prise d'AAS ou de tout autre AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Intolérance à l'AAS : On ne doit PAS administrer le kétorolac trométhamine aux patients atteints du syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire / œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire / l'œdème de Quincke, la rhinite ou toute autre manifestation allergique sont déclenchés par la prise d'AAS ou d'un autre AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont également susceptibles de présenter une réaction indésirable grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu une quelconque réaction indésirable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Infection

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

Méningite aseptique : Avec certains AINS, on a, dans de rares cas, observé les symptômes de la méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre et obscurcissement de la conscience). Les patients présentant des maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies du collagène mixtes, etc.) y semblent plus prédisposés. C'est pourquoi, chez ces patients, le professionnel de la santé doit rester attentif à l'apparition de cette complication.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance et les analyses qui suivent sont recommandées dans les différentes populations de patients traitées par le Kétorolac trométhamine injectable, USP. Cette liste n'est pas exhaustive.

Appareil cardiovasculaire : La tension artérielle doit être surveillée (en cas d'utilisation en concomitance avec des antihypertenseurs et chez les patients sensibles présentant une rétention d'eau) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système sanguin et lymphatique : L'administration concomitante d'anticoagulants exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Une surveillance de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite ainsi que de la numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes pourrait être requise (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système sanguin et lymphatique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les concentrations plasmatiques de lithium (en cas d'utilisation en concomitance avec du lithium) doivent également faire l'objet d'une surveillance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction hépatique : Les taux sériques de transaminases et de bilirubine doivent être surveillés pendant le traitement par le kétorolac trométhamine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#),

[Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Fonction visuelle : Un examen ophtalmologique pourrait être requis (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#)).

Grossesse : Il est conseillé de surveiller attentivement le volume de liquide amniotique des femmes enceintes qui reçoivent le kétorolac trométhamine pendant la seconde moitié du deuxième trimestre de leur grossesse (à partir d'environ 20 semaines), car le kétorolac trométhamine peut entraîner une diminution du volume de liquide amniotique, voire un oligoamnios. L'emploi de Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Fonction rénale : La créatininémie, la clairance de la créatinine et la teneur du sang en urée doivent être vérifiées pendant le traitement par le kétorolac trométhamine. Il faut aussi surveiller les électrolytes, notamment le taux de potassium sérique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système nerveux

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

Fonction visuelle

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

Considérations périopératoires

(Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie et utilisation périopératoire de kétorolac trométhamine injectable](#).)

Fonctions mentale et psychique

Certains patients peuvent éprouver de l'insomnie ou des symptômes de dépression lors de l'emploi d'AINS tels que Kétorolac trométhamine injectable, USP (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

Fonction rénale

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

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

Le traitement par un AINS tel que le kétorolac trométhamine doit être amorcé avec prudence chez les patients très déshydratés. On recommande de réhydrater le patient avant de commencer le traitement. On doit aussi faire preuve de prudence chez les patients présentant une maladie rénale.

Des hausses de l'azote uréique sanguin et de la créatinine ont été signalées au cours d'essais cliniques menés avec le kétorolac trométhamine. Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.

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

Équilibre hydroélectrolytique : L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine peut entraîner une rétention sodique proportionnelle à la dose qui peut se solder par une rétention d'eau et un œdème qui, à leur tour, entraînent une augmentation de la tension artérielle et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. On a aussi observé une rétention de chlorure de sodium, une oligurie ainsi que des élévations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine chez des patients traités par le kétorolac trométhamine. On doit donc prescrire avec prudence Kétorolac trométhamine injectable, USP aux patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, de diminution de la fonction cardiaque, de décompensation cardiaque ou d'hypertension, ou encore aux patients âgés ou ceux qui sont atteints de toute affection pouvant prédisposer à la rétention d'eau (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

L'utilisation d'AINS tels que le kétorolac trométhamine accroît le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, les personnes âgées ou les personnes qui prennent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Il faut procéder à des dosages périodiques des électrolytes chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes Fertilité

L'emploi du kétorolac trométhamine, comme celui de tout autre médicament qui inhibe l'activité de la cyclo-oxygénase et la synthèse des prostaglandines, risque de nuire à la fertilité et n'est donc pas recommandé pour les femmes qui désirent concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont de la difficulté à devenir enceintes ou qui se soumettent à des examens évaluant l'infertilité, on doit envisager le retrait du kétorolac trométhamine (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Appareil respiratoire

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

Appareil cutané

Réactions cutanées graves : Dans de rares cas, des réactions cutanées graves, mortelles ou mettant la vie en danger ont été associées à l'utilisation de certains AINS comme Kétorolac trométhamine injectable, USP après la commercialisation, dont :

- toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS);
- syndrome de Stevens-Johnson;
- érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;
- érythrodermie; et
- érythème polymorphe.

Le risque de telles manifestations semble plus élevé au début du traitement; en effet, dans la majorité des cas, la réaction cutanée s'est produite au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'on interrompt l'administration de l'agent causal et si l'on instaure un traitement approprié. Il faut dire aux patients de cesser de prendre leur AINS dès les premiers signes d'éruptions cutanées, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité et de communiquer immédiatement avec leur médecin. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Le syndrome DRESS se caractérise généralement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une

éruption cutanée, une adénopathie et/ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques possibles sont l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite et la myosite. Ce syndrome ressemble parfois à une infection virale aiguë, et s'accompagne souvent d'éosinophilie. Or, comme sa présentation varie fortement d'un cas à l'autre, il peut toucher des organes, des appareils ou des systèmes non mentionnés ici. Il est important de noter que les premiers signes et symptômes d'hypersensibilité, comme la fièvre et l'adénopathie, peuvent survenir en l'absence d'éruption cutanée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison des risques de fermeture prématurée du canal artériel et de parturition prolongée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit Kétorolac trométhamine injectable, USP durant les deux premiers trimestres de la grossesse, et plus précisément pendant la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20^e semaine environ), car il peut causer un dysfonctionnement rénal menant à l'oligoamnios chez le fœtus et, dans certains cas, un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale chez le nouveau-né.

Des études publiées et des rapports reçus après la commercialisation des produits indiquent que la prise d'AINS à partir d'environ 20 semaines de grossesse a été associée à un dysfonctionnement rénal menant à l'oligoamnios chez le fœtus et, dans certains cas, à un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale chez le nouveau-né. On a observé que les AINS causaient une importante réduction de la production d'urine par le fœtus, phénomène qui précédait la diminution du volume de liquide amniotique. Quelques rapports de cas ont également fait état de dysfonctionnement rénal néonatal et d'insuffisance rénale sans oligoamnios associés à la prise d'AINS durant la grossesse, dont certains ont été irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces manifestations indésirables sont généralement observées après quelques jours ou semaines de traitement, mais de rares cas d'oligoamnios ont été signalés à peine 48 heures après le début de la prise d'AINS. Parmi les complications possibles d'un oligoamnios prolongé, citons la contracture des membres et un retard de la maturation pulmonaire. Certains cas d'insuffisance rénale néonatale signalés après la commercialisation des produits ont nécessité une intervention invasive comme une exsanguinotransfusion ou une dialyse.

Si, après avoir soigneusement soupesé les bienfaits et les risques du traitement, on juge qu'il est nécessaire d'administrer un AINS au cours de la seconde moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir d'environ 20 semaines), il faut l'utiliser à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible. Si Kétorolac trométhamine injectable, USP est utilisé pendant plus de 48 heures, on recommande en outre d'envisager la surveillance échographique du volume de liquide amniotique. En cas d'oligoamnios, il faut cesser le traitement par l'AINS et assurer un suivi médical approprié.

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

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

L'administration de Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiquée durant le travail et l'accouchement, car, en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, il peut altérer la circulation fœtale et inhiber les contractions utérines, augmentant ainsi le risque d'hémorragie utérine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué pour l'allaitement chez la femme (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'emploi de Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les enfants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie: Les patients de plus de 65 ans (groupe d'âge auquel correspondent les expressions personnes âgées ou patients âgés) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter toute une variété de réactions indésirables lors de la prise d'AINS. L'incidence de ces réactions indésirables s'accroît avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles surviennent au sein de cette population. Les patients âgés sont également à risque de présenter des lésions dans la partie inférieure de l'œsophage, y compris des ulcérations et des saignements. On doit, chez de tels patients, envisager l'administration d'une dose initiale inférieure à celle habituellement recommandée et ajuster ensuite la posologie au besoin, tout en exerçant une étroite surveillance.

Les données recueillies après la commercialisation du kétorolac trométhamine semblent indiquer que le risque d'hémorragie, de perforation et d'ulcères gastro-intestinaux est plus élevé chez les personnes âgées et que la plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles signalées spontanément surviennent dans cette population. Cela s'applique surtout aux patients âgés qui reçoivent une dose quotidienne moyenne supérieure à 60 mg de kétorolac trométhamine. Le kétorolac étant éliminé plus lentement chez les personnes âgées (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), il faut

faire preuve d'une plus grande prudence et prescrire la dose efficace la plus faible (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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

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

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Tableau 2 : Réactions indésirables au médicament les moins courantes observées lors des essais cliniques ($\leq 1\%$)

Système corporel	Effet indésirable
Ensemble de l'organisme	asthénie, fièvre, dorsalgie, frissons, douleur, cervicalgie
Appareil cardiovasculaire	hypertension, douleur thoracique, tachycardie, hémorragie, palpitations, embolie pulmonaire, syncope, tachycardie ventriculaire, pâleur, bouffées vasomotrices
Appareil digestif	flatulences, anorexie, constipation, diarrhée, dyspepsie, plénitude gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale, douleurs gastro-intestinales, méléna, mal de gorge, anomalies de la fonction hépatique, saignement rectal, stomatite
Système sanguin et lymphatique	anémie, trouble de la coagulation, purpura
Point d'injection	réaction au point d'injection
Métabolisme et nutrition	œdème, hypokaliémie, hypovolémie
Appareil locomoteur	myalgie, mouvements brefs et saccadés
Système nerveux	insomnie, augmentation de la sécheresse buccale, rêves étranges, anxiété, dépression, paresthésie, nervosité, réaction paranoïde, troubles du langage, euphorie, augmentation de la libido, soif excessive, trouble de la concentration, excitation
Appareil respiratoire	asthme, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hoquet, rhinite
Appareil cutané	prurit, éruption, hématome sous-cutané, trouble cutané
Organes des sens	dysgueusie, acouphène, vision brouillée, diplopie, hémorragie rétinienne
Appareil génito-urinaire	dysurie, rétention d'urine, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions, vaginite

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

relation de cause à effet avec l'exposition au kétorolac trométhamine.

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

Troubles du système sanguin et lymphatique : hémorragie postopératoire de la plaie, nécessitant rarement une transfusion sanguine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique), thrombocytopénie, épistaxis, leucopénie, hématomes, augmentation du temps de saignement, éosinophilie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, lymphadénopathie et pancytopenie.

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

Troubles de l'oreille : acouphènes, vertiges, perte auditive.

Troubles oculaires : vision anormale, névrite optique.

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastroduodéal, perforation gastro-intestinale, obstruction gastro-intestinale, pancréatite, méléna, œsophagite, hématémèse, vomissements, stomatite ulcéreuse, douleur/inconfort abdominal, éructation, saignement rectal, bouche sèche, plénitude, exacerbation de la colite et maladie de Crohn. été rapportés après l'administration. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Troubles généraux et affection au site d'administration : malaise et fatigue.

Troubles hépatobiliaires : jaunisse, hépatite, insuffisance hépatique, ictère cholestatique.

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes, bronchospasme, œdème laryngé, hypotension, bouffées vasomotrices, éruption cutanée et œdème de Quincke. De telles réactions sont survenues chez des patients sans antécédents d'hypersensibilité. Les réactions anaphylactoïdes, comme l'anaphylaxie, peuvent avoir une issue fatale.

Infections et infestations : infection, conjonctivite.

Examens : tests de la fonction hépatique anormaux, augmentation de l'urée sérique et de la créatinine.

Troubles du système nerveux : convulsions, hyperkinésie, méningite aseptique, symptômes extrapyramidaux, anomalie du goût.

Troubles psychiatriques : pensée anormale, capacité de concentration altérée, somnolence, rêves anormaux, hallucinations, réactions psychotiques.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, douleur au flanc avec ou sans hématurie et/ou azotémie, néphrite, hyponatrémie, hyperkaliémie, syndrome hémolytique et urémique, rétention urinaire, néphrite interstitielle, nécrose papillaire rénale, syndrome néphrotique, hématurie. Comme avec d'autres médicaments qui inhibent la synthèse rénale des prostaglandines, des signes d'insuffisance rénale, tels que, sans toutefois s'y limiter, des augmentations de la créatinine et du potassium peuvent survenir après une dose de Kétorolac IV.

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein : infertilité féminine.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, dépression respiratoire, pneumonie, œdème pulmonaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, éruption maculopapuleuse, urticaire, alopecie, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, ecchymoses, photosensibilité cutanée, dermatite photosensible, érythème noueux, angio-œdème, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et systémique Symptômes (TENUE).

Troubles vasculaires : hémorragie postopératoire de la plaie, hypotension, bouffées vasomotrices, vascularite. Les essais cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de coxibs et de certains AINS (en particulier à fortes doses) est associée à un risque accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

AINS : L'emploi de Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les patients recevant de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un AINS en raison du risque cumulatif d'effets secondaires graves liés aux AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Pentoxifylline: L'emploi concomitant de Kétorolac trométhamine injectable, USP et d' Pentoxifylline est contre-indiqué en raison du risque accru de saignements (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Probénécide : L'emploi concomitant de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de probénécide est contre-indiqué en raison de l'augmentation importante des taux plasmatiques de kétorolac (d'environ trois fois) et de sa demi-vie terminale (d'environ deux fois) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

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

La prise concomitante d'alcool et d'un AINS pourrait augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, comme les ulcérations et les hémorragies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	CT	<p>Certains AINS (par exemple l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires à faible dose.</p> <p>ASA, éventuellement en rivalisant avec l'ASA pour l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1. Des études in vitro ont indiqué qu'à des concentrations thérapeutiques de salicylates (300 mcg/mL), la liaison du kétorolac trométhamine était réduite d'environ 99,2 % à 97,5 %, ce qui représente une augmentation potentielle de deux fois des taux plasmatiques de kétorolac trométhamine non lié.</p> <p>Lorsque le kétorolac trométhamine est administré avec de l'aspirine, sa liaison aux protéines est réduite, bien que la clairance du kétorolac trométhamine libre ne soit pas modifiée.</p>	<p>L'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP, en plus de la plupart des AINS, y compris ceux en vente libre (comme l'AAS et l'ibuprofène) pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires, est généralement contre-indiquée en raison de l'absence de toute preuve démontrant une synergie. avantages et le potentiel d'effets indésirables additifs et de risque accru de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie.</p> <p>L'exception concerne l'utilisation d'AAS à faible dose pour la protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est utilisé pour son effet analgésique/anti-inflammatoire, en gardant à l'esprit que l'association</p>

		L'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et d'AAS ou d'autres AINS augmente le risque de saignement.	d'AINS est associée à des effets indésirables additifs.
Inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine et bêtabloquants	T	<p>Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des bêtabloquants (y compris le propranolol).</p> <p>Chez les patients âgés, présentant une hypovolémie (y compris ceux sous traitement diurétique) ou souffrant d'IR, la co-administration d'un AINS avec des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë et une hyperkaliémie. Ces effets sont généralement réversibles.</p>	La pression artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être surveillées plus étroitement dans cette situation, car une augmentation substantielle de la pression artérielle peut parfois se produire. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal.
Antiacides	N/A	Il n'existe aucune preuve définitive que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs histaminiques H2 et/ou d'antiacides empêchera l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettra la poursuite du traitement par Kétorolac trométhamine injectable, USP lorsque et si ces effets indésirables apparaissent.	
Anticoagulants	CT	<p>Le kétorolac trométhamine injectable, USP et les anticoagulants comme la warfarine ont un effet synergique sur les saignements.</p> <p>L'utilisation concomitante de</p>	L'anticoagulation/INR doit être surveillée et la posologie de la warfarine ajustée. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Anticoagulants.

		Kétorolac trométhamine injectable, USP et d'anticoagulants présente un risque accru de saignement grave par rapport à l'utilisation de l'un ou l'autre médicament seul.	
Médicaments antiépileptiques	C	Des cas sporadiques de convulsions ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et de médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine).	Lors de l'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable. USP et médicaments antiépileptiques, surveillez les patients pour détecter les convulsions.
Agents antiplaquettaires (y compris AAS)	CT	Il existe un risque accru de saignement, via l'inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque des agents antiplaquettaires sont associés à des AINS, tels que le kétorolac trométhamine injectable, USP.	Surveillez les patients pour détecter tout signe de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets antiplaquettaires.
Ciclosporine et Tacrolimus	CT	Hyperkaliémie avec utilisation concomitante de ciclosporine. L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales par les AINS, y compris le kétorolac trométhamine injectable, USP, peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus.	Les patients doivent être surveillés pour ajuster la posologie nécessaire. Surveiller les patients pour détecter tout signe d'aggravation de la fonction rénale. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal.
Digoxine	C	Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glycosides cardiaques lorsqu'ils sont co-administrés avec des glycosides cardiaques. L'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP avec de la digoxine peut entraîner une	Une surveillance accrue des taux sériques et des ajustements posologiques des glycosides digitaliques peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant par AINS.

		augmentation des concentrations de digoxine, ce qui peut entraîner une toxicité digitalique. Le kétorolac trométhamine ne modifie pas la liaison aux protéines digoxines.	
Diurétiques	CT	<p>Clinical studies as well as post-marketing observations have shown that ketorolac tromethamine can reduce the natriuretic effect of furosemide and thiazides in some patients.</p> <p>This effect has been attributed to the NSAID inhibition of renal prostaglandin synthesis.</p> <p>Ketorolac tromethamine reduces the diuretic response to furosemide by approximately 20% in normovolemic subjects.</p> <p>Co-administration with diuretics can lead to a reduced diuretic effect, and increase the risk of nephrotoxicity of NSAIDs.</p>	Observer les patients pour détecter tout signe d'aggravation de la fonction rénale, en plus de garantir l'efficacité diurétique, y compris les effets antihypertenseurs. Des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant une décompensation cardiaque. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal.
Glucocorticoïdes	CT	L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'événements gastro-intestinaux indésirables tels que des ulcérations et des saignements, en particulier chez les patients plus âgés (> 65 ans).	Surveillez les patients, en particulier ceux de plus de 65 ans, pour détecter tout signe de saignement. Voir 7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal.
Lithium	CT	Les AINS ont entraîné une élévation des taux plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale du lithium, entraînant	Surveillez les concentrations plasmatiques de lithium chez les patients lors de l'arrêt ou du démarrage

		une augmentation des concentrations plasmatiques de lithium et une 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 au cours d'un traitement par le kétorolac trométhamine ont été rapportés.	d'un AINS.
Méthotrexate	N/A	L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate (par ex. neutropénie, thrombocytopénie, cytopénie, dysfonctionnement rénal).	Surveiller les patients pour détecter toute toxicité du méthotrexate. La numération globulaire et la fonction rénale doivent être surveillées.
Mifépristone	T	Les AINS peuvent réduire les effets de la mifépristone.	Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de mifépristone.
Agents néphrotoxiques	T	Activité néphrotoxique	L'utilisation de médicaments ayant une activité néphrotoxique (par exemple, les antibiotiques aminosides) doit être évitée lors de l'utilisation de Kétorolac trométhamine injectable, USP.
Relaxants musculaires non dépolarisants	CT	Depuis la commercialisation, des rapports font état d'une interaction possible entre le kétorolac trométhamine IV/IM et des relaxants musculaires non dépolarisants entraînant une apnée. L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et de relaxants musculaires n'a pas été formellement	Pendant l'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de relaxants musculaires non dépolarisants, surveiller les patients pour déceler toute apnée.

		étudiée.	
Opioides	C		Il a été démontré que le kétorolac réduit le besoin d'une analgésie opioïde concomitante lorsqu'il est administré pour soulager la douleur postopératoire.
Pémétréxed	CT	L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et de pémétréxed peut augmenter le risque de myélosuppression, de toxicité rénale et gastro-intestinale associée au pémétréxed.	Lors de l'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de pémétréxed, chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine varie de 45 à 79 mL/min, surveiller la myélosuppression et la toxicité rénale et gastro-intestinale. Les AINS ayant une demi-vie d'élimination courte (par exemple, le diclofénac, l'indométacine) doivent être évités pendant une période de deux jours avant, le jour même et deux jours après l'administration du pémétréxed. En l'absence de données concernant une interaction potentielle entre le pémétréxed et les AINS ayant des demi-vies plus longues (par exemple, le méloxicam, la nabumétone), les patients prenant ces AINS doivent interrompre le traitement au moins cinq jours avant, le jour et deux jours après l'administration du pémétréxed.
Pentoxifylline		Lorsque Kétorolac trométhamine injectable, USP est administré en même temps que la pentoxifylline,	L'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de pentoxifylline

		il existe une tendance accrue aux saignements.	est contre-indiquée.
probénécide	CT	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 taux plasmatiques de kétorolac (environ trois fois plus) et de la demi-vie terminale (environ deux fois plus élevée).	L'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de probénécide est contre-indiquée.
Drogues psychoactives	C	Des hallucinations ont été rapportées lorsque le kétorolac trométhamine était utilisé chez des patients prenant des médicaments psychoactifs (fluoxétine, thiothixène, alprazolam).	Pendant l'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de médicaments psychoactifs, surveillez les patients pour déceler les hallucinations.
Antibiotiques quinolones	CT	Les données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associé aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de développer des convulsions.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	C	L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et de saignement gastro-intestinaux.	Surveillez les patients pour détecter tout signe de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique.
Zidovudine	CT	Les AINS administrés avec la zidovudine augmentent le risque de toxicité hématologique. Il existe des preuves d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant	

		par la zidovudine et l'ibuprofène.	
--	--	------------------------------------	--

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

10.1 Mode d'action

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

10.3 Pharmacocinétique

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

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

En présence d'insuffisance rénale, on observe une réduction de la clairance du kétorolac trométhamine et une augmentation de sa demi-vie terminale (voir le tableau 4 ci-après).

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

Kétorolac trométhamine injectable, USP -

monographie de produit

kétorolac trométhamine.

Absorption

Le kétorolac trométhamine a été absorbé rapidement (Tmax entre 0,25 et 1,5 heure) et complètement après son administration par voie orale et intramusculaire chez l'humain (> 99 %).

Distribution

Le volume de distribution du kétorolac a été évalué après son administration par voie intraveineuse et il était en moyenne de 0,15 L/kg.

Le kétorolac s'est révélé très fortement lié aux protéines plasmatiques chez l'humain (99,2 %).

Clairance et demi-vie : La pharmacocinétique du kétorolac chez l'humain après l'administration intramusculaire de doses uniques ou multiples est linéaire. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après la prise du médicament toutes les six heures pendant une journée. Aucune modification de la clairance ne s'est produite après une administration prolongée. La clairance plasmatique totale était de 0,35 mL/min/kg, en moyenne, chez l'humain.

Métabolisme

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

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

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

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. La plus grande part de la radioactivité circulant dans le plasma a été attribuée au kétorolac à un taux de 96 %, en moyenne, chez l'humain. Aucune quantité appréciable de conjugués de kétorolac n'a été décelée dans le plasma. Le métabolite p-hydroxy, essentiellement inactif si on le compare au kétorolac, a toutefois été décelé dans le plasma chez l'humain. Le kétorolac et ses métabolites ont été éliminés principalement dans l'urine à 92 %, en moyenne, chez l'humain.

Élimination

Le kétorolac trométhamine et ses métabolites (conjugués et métabolite p-hydroxy) sont éliminés principalement dans l'urine (91,4 %); le reste (6,1 %) est excrété dans les selles.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : La demi-vie plasmatique terminale du kétorolac est plus longue que chez les jeunes volontaires en bonne santé d'une moyenne de 7 heures (extrême : 4,3 et 8,6 heures). La clairance plasmatique totale peut être inférieure à celle qu'affichent de jeunes volontaires en bonne santé, de 0,019 L/h/kg en moyenne.
- **Grossesse et allaitement**: Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique du kétorolac n'a pas été modifiée de façon cliniquement importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On a toutefois observé une prolongation statistiquement significative du T_{max} et de la demi-vie terminale chez ces derniers, comparativement aux jeunes volontaires en bonne santé.
- **Insuffisance rénale** : L'élimination du kétorolac est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme le montre la demi-vie plasmatique prolongée et la diminution de la clairance plasmatique totale comparativement aux jeunes sujets en bonne santé. La vitesse d'élimination est plus lente de façon à peu près proportionnelle au degré d'insuffisance rénale, sauf pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave, chez lesquels la clairance plasmatique du kétorolac est plus élevée que ce que permettrait d'estimer le degré d'insuffisance rénale à lui seul.

Tableau 4 – Influence de l'âge et des fonctions hépatique et rénale sur la clairance et la demi-vie terminale du kétorolac trométhamine injectable après l'administration intramusculaire¹

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

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

² Litre/heure/kilogramme

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 20 et 25 °C. Protéger de la lumière et du gel.

Jeter toute portion inutilisée du produit médicamenteux.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

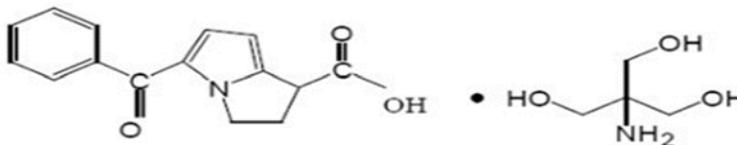
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	kétorolac trométhamine
Dénomination chimique :	1H- pyrrolizine-1-carboxylic acid, 5-benzoyl-2,3-dihydro, (±)-, compound with 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1, 3-propanediol (1:1) (±)-5-benzoyl-2, 3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-acide carboxylique, 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1, 3-propanediol (1:1) 2-Amino-2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol (1RS)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1- carboxylate.

Formule développée :



Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₁₅H₁₃NO₃ . C₄H₁₁NO₃ et
376,40 g / mol

Propriétés physicochimiques :

Le kétorolac trométhamine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Il se dissout librement dans l'eau et le méthanol, est légèrement soluble dans l'alcool et l'alcool déshydraté, et pratiquement insoluble dans l'acétone, le dichlorométhane, le toluène et dans l'acétate d'éthyle.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

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	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	HLA-SW/ICR	F	orale	environ 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	orale+	529 (281-1540)*
Rat	COX-SD	F	orale	112 (68-191)*
Rat	COX-SD	M/F	orale+	100-400
Souris	HLA-SW/ICR	F	IP	> 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	IP +	473 (315-771)*
Rat	COX-SD	F	IP	158 (101-248)*
Rat	COX-SD	M/F	IP +	100-400

Remarque : * Intervalle de confiance à 95 %
+ Études réalisées avec le kétorolac trométhamine; toutes

les autres ont été menées avec l'acide libre du kétorolac. Toutes les doses ont été administrées sous forme de solution.

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

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

Sensibilisation

On a évalué le pouvoir de sensibilisation d'une solution de kétorolac trométhamine à 0,1 % chez des cobayes mâles. Le kétorolac trométhamine n'a entraîné aucun effet de sensibilisation lorsqu'il a été étudié dans le modèle expérimental chez le cobaye.

Irritation veineuse

Une solution contenant du kétorolac trométhamine en concentration de 10 mg/mL a été injectée dans la veine marginale de l'oreille gauche de 6 lapins (albinos de Nouvelle-Zélande). L'oreille droite a servi de témoin fictif. Après examen macroscopique et microscopique à la recherche d'anomalies pathologiques, aucune irritation de la veine n'a pu être mise en évidence.

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

Études de toxicité subchronique Voie

orale

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

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

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

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

Voie intraveineuse

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

Voie intramusculaire

Du kétorolac trométhamine a été administré quotidiennement par voie intramusculaire à des lapins à

raison de 0 (solution salée témoin), 10 ou 15 mg pendant 29 jours consécutifs. Chaque groupe était composé de 3 mâles et de 3 femelles, et chaque animal a reçu un volume de solution injectable de 0,5 mL.

Aucun changement clinique lié au traitement ne s'est manifesté pendant l'étude. Chez certains animaux traités, des changements hématologiques minimes ou légers sont survenus. L'examen macroscopique ou microscopique des points d'injection a révélé une hémorragie focale, une dégénérescence des fibres musculaires et une infiltration de leucocytes mixtes chez tous les groupes. Cinq groupes de singes cynomolgus, composés chacun de 3 mâles et de 3 femelles, ont reçu des injections intramusculaires de solution salée, d'excipient ou de kétorolac trométhamine à raison de 4,5, de 9,0 ou de 13,5 mg/kg/jour pendant trois mois. Les injections étaient administrées trois fois par jour et le volume de la dose était de 0,15, 0,15, 0,05, 0,10 ou 0,15 mL/kg/dose, respectivement, pour les groupes recevant la solution salée, l'excipient et les doses faible, moyenne et forte. Les points d'injection du premier et des 7 derniers jours ont été pris en note à des fins d'examen histologique.

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

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

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

Études de toxicité chronique

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

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

Avant la fin de l'étude, 3 des 6 animaux traités par la dose faible, 9 des 60 recevant la dose moyenne et 52 des 60 traités par la dose élevée sont morts ou ont dû être sacrifiés en raison de leur état

clinique lamentable. La cause de l'affaiblissement ou de la mort de la plupart des animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée était liée à des érosions ou à l'ulcération de la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin. Beaucoup de ces animaux étaient anémiques. À toutes les doses administrées, on a observé des lésions inflammatoires au niveau des reins, en particulier chez les femelles. Une interruption apparente de l'activité du cycle ovarien a été constatée sur le plan histologique. On a signalé que les inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase bloquent l'ovulation par leur activité centrale.

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

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

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

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

Aucune différence liée au médicament n'a été notée dans l'état clinique des animaux survivants. On a observé chez les mâles une baisse, liée à la dose, de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine et de la concentration en hémoglobine. Les femelles n'ont pas été aussi gravement atteintes que les mâles, mais elles ont présenté une baisse marginale de quelques paramètres à certains intervalles (surtout dans le groupe recevant la dose la plus élevée). Ces résultats d'analyses se sont normalisés chez les animaux après une période de rétablissement de 2 mois sans traitement. Les mâles ont présenté une hausse significative de l'azote uréique du sang, dont l'ampleur augmentait selon la dose et la durée d'exposition au produit. Les femelles n'ont présenté aucun changement de l'azote uréique du sang,

mais on a constaté une augmentation significative de la créatinine sérique aux intervalles de 9 et de 12 mois chez les femelles du groupe recevant la dose élevée.

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

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

Génotoxicité

Des études mutagènes in vitro ont été réalisées avec le kétorolac, le kétorolac trométhamine et la trométhamine en utilisant 5 souches de bactéries et une de levure.

Les tests ont été réalisés avec et sans activation microsomale de mammifère. Aucun des composés testés n'était mutagène dans aucun de ces systèmes de test. Le kétorolac trométhamine s'est également révélé négatif lors du test du micronoyau 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 réparties au hasard pour recevoir 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine dans leur régime alimentaire. Un groupe témoin composé de 100 animaux de chaque sexe a reçu le même régime, mais sans kétorolac. L'étude a duré 78 semaines. Pendant les trois dernières semaines de l'étude, cependant, les mâles du groupe recevant la dose la plus élevée ont reçu le même régime alimentaire que les animaux témoins en raison du taux de mortalité élevé que présentait ce groupe par rapport aux témoins. La survie des femelles n'a pas été touchée. Tous les animaux ont subi une autopsie complète.

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

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

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

Une étude de 24 mois a été menée chez le rat pour évaluer le pouvoir cancérigène du kétorolac trométhamine ajouté à la nourriture. Cinquante rats Sprague-Dawley des deux sexes ont reçu dans leur régime alimentaire 0,8, 2,0 ou 5,0 mg de kétorolac par kilogramme de poids corporel. Un groupe témoin de 100 animaux a reçu le même régime, mais sans le médicament.

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

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

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

Reproductive and Developmental Toxicology:

Fécondité et reproduction Rats

Femelles

Une étude a porté sur deux générations de rats femelles dans le but d'y évaluer les effets du kétorolac trométhamine sur la fécondité et la reproduction. Des groupes de 40 rates ont reçu un mélange de nourriture et de médicament fournissant des doses de 0 (placebo témoin), 1, 4 ou 16 mg/kg/jour. Les rates (P1) ont été traitées à partir du 14e jour avant l'accouplement jusqu'au 13e 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 13e jour de la gestation. Quelques femelles traitées sont mortes pendant l'étude; on a considéré que les causes de mortalité étaient une gastro-entéropathie, une néphropathie ou la dystocie.

La durée de la gestation a été augmentée significativement dans le groupe recevant la dose élevée (femelles P1), soit une médiane de 25 jours comparativement à 22 jours chez les témoins. On a

observé une légère augmentation de la durée de la gestation (médiane de 22,5 jours) dans le groupe traité à dose moyenne par rapport au groupe témoin. Une baisse du nombre de nouveau-nés vivants et une baisse de l'indice de survie ont été constatées dans le groupe traité à dose élevée comparativement au groupe témoin. Aucun petit né du groupe recevant la dose élevée n'a survécu au quatrième jour de vie. On a observé une baisse des indices de survie (jusqu'à 7 jours) dans le groupe recevant la dose moyenne comparativement au groupe témoin. Les données recueillies sur les soins maternels et la lactation ont été comparables dans le groupe témoin et les groupes traités à dose faible et à dose moyenne.

L'état clinique et le poids corporel des petits de la première génération (F1) qui ont survécu ont été comparables dans tous les groupes. L'évaluation du comportement et du développement postnatals des petits F1 n'a indiqué aucun effet lié au traitement. La capacité de reproduction des petits F1 et la survie de leur progéniture (petits F2) après la naissance ont été comparables dans tous les groupes.

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

Rats mâles

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

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

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

Aucune différence n'a été observée entre les groupes traités et le groupe témoin en ce qui concerne le poids corporel, la durée de la gestation, l'indice de gestation, l'indice de lactation, le nombre de nouveau-nés vivants et les indices de survie. Par conséquent, l'administration du kétorolac

trométhamine par gavage à des rats mâles avant et pendant la période d'accouplement n'a entraîné aucun effet sur leur capacité de reproduction ni sur leur progéniture.

Étude sur la reproduction pendant les périodes périnatale et postnatale

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

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

Le kétorolac trométhamine administré à raison de 4,8 mg/kg/jour n'a pas modifié la durée de la gestation des femelles dont la mise bas s'est faite normalement, mais a augmenté le nombre de femelles trouvées mortes ou sacrifiées pour cause de dystocie. Les effets maternels observés chez les animaux ayant reçu les deux doses les plus élevées étaient parmi ceux qu'on pouvait escompter pour un médicament de cette classe.

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

Tératologie

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

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

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

L'administration du kétorolac trométhamine par gavage à des lapines pendant l'organogenèse (du 6^e

au 18e 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 18e jour de la gestation, pour une raison indéterminée. Tous les autres animaux ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a noté une légère perte pondérale chez les animaux traités par la dose la plus élevée, ainsi qu'une légère baisse de la consommation de nourriture, liée à la dose, entre les 6e et 11e jours de la gestation.

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

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. ^PTORADOL IM, kétorolac trométhamine injectable, solution, 10 mg/mL, numéro de contrôle de présentation 267937, monographie de produit, Atrahs Pharma UK Limited. (3 avril 2023).
2. Kétorolac trométhamine injectable USP à 30 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 276270, monographie de produit, Sandoz Canada Inc., (23 octobre 2023).
3. Kétorolac trométhamine injectable USP à 30 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 273890, monographie de produit, Pfizer Canada ULC (6 septembre 2023).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrKétorolac trométhamine injectable, USP

Kétorolac trométhamine injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Kétorolac trométhamine injectable, USP** chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Kétorolac trométhamine injectable, USP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins

- a. Kétorolac trométhamine injectable, USP peut causer des problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins, comme des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, la formation de caillots de sang, de l'hypertension (haute pression) et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent être mortels.
- b. Le risque de problèmes au cœur est plus grand si vous prenez Kétorolac trométhamine injectable, USP pendant une longue période et/ou à de fortes doses et/ou si vous avez une maladie du cœur.
- c. Informez votre professionnel de la santé si vous avez en ce moment ou si vous avez déjà eu l'un des problèmes suivants : crise cardiaque, douleur à la poitrine, maladie du cœur, accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance cardiaque, hypertension (haute pression) ou diabète.

Problèmes gastro-intestinaux (à l'estomac ou aux intestins)

- d. Kétorolac trométhamine injectable, USP peut causer des problèmes à l'estomac ou aux intestins comme des ulcères, de l'inflammation, des saignements, des trous/une perforation, un blocage ou de la douleur.

Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes de santé et des médicaments que vous prenez.

Grossesse

- **NE PRENEZ PAS** Kétorolac trométhamine injectable, USP si vous êtes à un stade tardif de votre grossesse (28^e semaine ou plus).
- Si votre grossesse est à un stade moins avancé (moins de 28 semaines), prenez Kétorolac trométhamine injectable, USP **uniquement** sur l'avis de votre professionnel de la santé.
- Les médicaments comme Kétorolac trométhamine injectable, USP peuvent être néfastes pour vous et pour votre bébé. Si votre professionnel de la santé vous prescrit Kétorolac trométhamine injectable, USP durant cette période, il devra assurer une

surveillance étroite de votre état de santé et de celui de votre bébé (y compris surveiller le volume de liquide amniotique).

- Prévenez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte, si vous croyez l'être ou si vous souhaitez le devenir pendant le traitement par Kétorolac trométhamine injectable, USP.

Pourquoi utilise-t-on Kétorolac trométhamine injectable, USP?

Kétorolac trométhamine injectable, USP est utilisé chez les adultes pour soulager la douleur modérée ou intense, généralement à la suite d'une chirurgie. Kétorolac trométhamine injectable, USP vous sera administré dans un hôpital ou un cabinet médical pendant une période d'au maximum 2 jours.

Comment Kétorolac trométhamine injectable, USP agit-il?

- Kétorolac trométhamine injectable, USP fait partie de la classe de médicaments appelés « anti-inflammatoires non stéroïdiens » (AINS). Il peut diminuer la quantité de certaines substances chimiques produites par l'organisme qui causent la douleur et l'enflure.
- Kétorolac trométhamine injectable, USP traite les symptômes et réduit la douleur ainsi que l'inflammation seulement tant que le patient continue de le prendre. Kétorolac trométhamine injectable, USP ne guérit pas la maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients de Kétorolac trométhamine injectable, USP?

Ingrédient médicamenteux : kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicamenteux : Chlorure de sodium pour la tonicité, alcool éthylique à 10% (p / v), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

Kétorolac trométhamine injectable, USP se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution pour injection intramusculaire (30 mg / mL) en fioles de 1 mL et 2 mL.

N'utilisez pas Kétorolac trométhamine injectable, USP dans les cas suivants :

- vous avez subi ou devez subir un pontage aorto-coronarien;
- vous êtes enceinte et à un stade tardif de votre grossesse (28 semaines ou plus);
- vous accouchez;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque grave et non maîtrisée;
- vous êtes allergique à Kétorolac trométhamine injectable, USP ou à l'un des ingrédients de ce médicament ou de son contenant;
- vous avez déjà fait de l'asthme ou de l'urticaire, vous avez déjà eu des petites masses bénignes dans le nez, les sinus enflés ou des symptômes de réaction allergique après avoir pris de l'acide

- acétylsalicylique (AAS) ou un autre AINS;
- vous avez un ulcère actif dans l'estomac ou l'intestin;
 - vous avez des saignements dans l'estomac ou l'intestin;
 - vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
 - vous avez des saignements dans le cerveau ou tout autre trouble hémorragique;
 - vous avez une maladie du foie (évolutive ou grave);
 - vous avez une maladie des reins (modérée, grave ou en aggravation);
 - vous avez un taux élevé de potassium dans le sang;
 - vous devez subir une intervention chirurgicale lourde;
 - vous prenez :
 - d'autres AINS, pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation;
 - du probénécide, pour traiter la goutte;
 - de la pentoxifylline (également appelée « oxpentifylline »), pour améliorer la circulation du sang;
 - vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Kétorolac trométhamine injectable, USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous êtes atteint d'une maladie qui vous rend faible ou fragile;
- votre taux de cholestérol est élevé;
- avez ou avez eu une crise cardiaque, des douleurs thoraciques, une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque.
- la circulation de sang dans vos extrémités (mains et pieds) est mauvaise;
- vous fumez ou avez déjà fumé;
- vous êtes atteint d'une maladie du foie ou du rein, de problèmes urinaires ou d'une déshydratation;
- vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- vous avez des antécédents d'ulcère ou de saignement de l'estomac ou de l'intestin (intestin grêle ou côlon);
- vous consommez une grande quantité d'alcool;
- vous avez une infection de l'estomac;
- vous êtes atteint d'asthme;
- vous avez d'autres problèmes de saignement ou de composition du sang;
- vous avez des problèmes du système immunitaire;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous tombez enceinte pendant le traitement par Kétorolac trométhamine injectable, USP;
- vous prenez d'autres médicaments.

Autres mises en garde

Kétorolac trométhamine injectable, USP peut avoir des effets secondaires graves, notamment :

- **Problèmes de saignement ou de composition du sang :**

- Kétorolac trométhamine injectable, USP peut causer des problèmes de composition du sang, des saignements et une prolongation des saignements.
- L'utilisation de Kétorolac trométhamine injectable, USP avec les médicaments suivants peut accroître le risque de saignements :
 - anticoagulants (qui empêchent la formation de caillots), corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Méningite aseptique** (inflammation de la membrane qui protège le cerveau non causée par une infection) : Le risque est plus élevé chez les patients atteints de troubles auto-immuns.
- **Réactions cutanées graves** : L'utilisation de certains AINS, tels que Kétorolac trométhamine injectable, USP, a été associée à de rares cas de réactions allergiques ou cutanées graves pouvant mettre la vie en danger. Ces troubles cutanés surviennent généralement au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous notez des changements sur votre peau pendant et après le traitement.

Kétorolac trométhamine injectable, USP pourrait vous rendre plus sensible au soleil; toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, une altération de la coloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous éprouvez ce genre de réaction, consultez votre professionnel de la santé.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires graves.

Infection : Kétorolac trométhamine injectable, USP pourrait masquer les signes d'une infection, comme la fièvre et les douleurs musculaires. Si vous remarquez d'autres symptômes d'infection (p. ex., envie fréquente d'uriner ou douleur en urinant, mal de gorge, toux), dites-le à votre professionnel de la santé.

Saignement d'une plaie : Kétorolac trométhamine injectable, USP peut provoquer le saignement d'une plaie chirurgicale. Prévenez votre professionnel de la santé si vous remarquez une enflure douloureuse, des ecchymoses (bleus) ou des bosses, ou si votre plaie saigne après avoir reçu Kétorolac trométhamine injectable, USP.

Intervention chirurgicale : Informez tous vos médecins, dentistes, pharmaciens ou professionnels de la santé dites-lui que vous prenez Kétorolac trométhamine injectable, USP, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

Fertilité de la femme : Kétorolac trométhamine injectable, USP peut altérer votre fertilité. Vous pourriez donc avoir de la difficulté à concevoir un enfant. Si c'est le cas, il faudra peut-être arrêter de recevoir Kétorolac trométhamine injectable, USP. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Patients de 65 ans ou plus: Les effets secondaires tels que les problèmes gastro- intestinaux peuvent

être plus fréquents chez les personnes âgées. Il se pourrait que votre professionnel de la santé vous prescrive d'abord une dose plus faible de Kétorolac trométhamine injectable, USP. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pendant et après votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Kétorolac trométhamine injectable, USP peut causer des problèmes aux yeux et au système nerveux. Il peut s'agir de fatigue, de difficulté à dormir, de vision floue, d'étourdissements (vertiges), de difficulté à entendre ou de dépression. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris Kétorolac trométhamine injectable, USP, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machinerie.

Bilan de santé et tests : Pendant votre traitement par Kétorolac trométhamine injectable, USP, vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé, qui pourra ainsi surveiller votre état de santé. Voici ce qu'il fera :

- il mesurera votre tension artérielle;
- il vérifiera vos yeux, car Kétorolac trométhamine injectable, USP peut causer une vision floue ou une baisse de la vue;
- il vous prescrira peut-être des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de votre foie ainsi que de vos reins et la composition de votre sang.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas Kétorolac trométhamine injectable, USP si vous prenez déjà les médicaments suivants :

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

L'utilisation de Kétorolac trométhamine injectable, USP avec ces médicaments peut entraîner de graves interactions. En cas de doute, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Kétorolac trométhamine injectable, USP :

- les antiacides, utilisés pour traiter l'excès d'acidité dans l'estomac;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (haute pression), comme l'énalapril, le

lisinopril, le perindopril, le ramipril, le candésartan, l'irbesartan, le losartan et le valsartan et propranolol

- les médicaments utilisés pour éliminer le surplus de liquides (diurétiques), comme le furosémide et l'hydrochlorothiazide;
- les anticoagulants, utilisés pour éclaircir le sang ou prévenir les caillots sanguins, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel, l'héparine et les dextrans;
- cyclosporine et tacrolimus, utilisée pour réduire le risque de rejet d'un organe transplanté;
- méthotrexate et pémétréxed, utilisé pour traiter différents types de cancers;
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- corticostéroïdes, used to treat inflammation, like glucocorticoids and prednisone;
- les médicaments utilisés pour traiter les convulsions ou l'épilepsie (antiépileptiques), comme la phénytoïne et la carbamazépine.
- la mifépristone, utilisée pour les avortements. Kétorolac trométhamine injectable, USP ne doit pas être utilisé pendant 8 à 12 jours après la prise de mifépristone.
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (relaxants musculaires).
- les opioïdes, utilisés pour soulager la douleur.
- le thiothixène, utilisé pour traiter la schizophrénie.
- alprazolam, utilisé pour gérer les symptômes d'anxiété.
- les médicaments utilisés pour traiter certaines infections bactériennes (antibiotiques), comme les aminosides et les antibiotiques quinolones.
- la zidovudine, utilisée pour prévenir et traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- l'alcool.

Comment Kétorolac trométhamine injectable, USP s'administre-t-il?

- Kétorolac trométhamine injectable, USP vous sera administré par un professionnel de la santé dans un hôpital ou un cabinet médical. Ce médicament est généralement administré pendant une période maximale de 2 jours.
- Vous recevrez du Kétorolac trométhamine injectable, USP dans votre muscle (c'est-à-dire « par voie intramusculaire » ou « IM »).
- La dose que vous recevrez dépendra de l'intensité de votre douleur. Votre professionnel de la santé vous administrera la dose la plus faible possible pour la durée de traitement la plus courte possible.
- Si vous constatez un effet indésirable pendant que vous recevez ce médicament, dites-le à votre professionnel de la santé. Il pourrait modifier votre dose selon votre réponse à Kétorolac trométhamine injectable, USP.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire des comprimés de kétorolac trométhamine à prendre par voie orale (par la bouche) pendant ou après votre traitement par Kétorolac trométhamine injectable, USP. Prenez ces comprimés comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

Dose habituelle :

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

Surdose :

Les signes d'une surdose de Kétorolac trométhamine injectable, USP pourraient comprendre les suivants :

- nausées ou vomissements;
- respiration anormalement rapide, lente ou profonde;
- douleur abdominale, ulcère ou hémorragie à l'estomac ou aux intestins;
- problèmes aux reins;
- hypertension (haute pression);
- coma.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Kétorolac trométhamine injectable, USP, 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 une dose est oubliée, elle vous sera administrée par votre professionnel de la santé dès qu'elle sera reconnue. Le programme de dosage régulier sera poursuivi par la suite. Vous ne recevrez pas deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Kétorolac trométhamine injectable, USP?

Lorsque vous recevez Kétorolac trométhamine injectable, USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dérangements d'estomac, brûlures d'estomac, indigestion, ou flatulences
- Maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère
- Sensation de fatigue, difficulté à dormir, ou rêves anormaux
- Sensation de brûlure ou de fourmillement sur la peau
- Incapacité à se concentrer, anxiété, ou nervosité
- Soif, sécheresse de la bouche, mal de gorge, ou modification du goût
- Ecchymoses (bleus), ou éruption cutanée,
- Douleurs ou secousses musculaires
- Plaies dans la bouche
- Augmentation de la transpiration

- Douleur au point d'injection

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (saignements, blocage, perforation, ulcères ou inflammation dans le tractus gastro-intestinal) : sang dans les vomissures, selles sanglantes ou noires, étourdissements, maux de ventre, ballonnement, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		✓	
Hypertension (haute pression) : fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur dans la poitrine	✓		
RARE			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques sévères) : sifflements respiratoires et douleur ou oppression thoracique se manifestant soudainement; ou gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; enflure ou réaction/choc anaphylactique			✓
Méningite aseptique (inflammation de la membrane qui protège le cerveau non causée par une infection) : maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou altération de la conscience		✓	

<p>Problèmes de la composition du sang (quantité insuffisante de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : fatigue ou faiblesse, pâleur du teint, formation rapide de bleus ou saignements anormalement longs quand on se blesse, fièvre, frissons</p>		✓	
<p>Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang efficacement) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes ou des pieds, toux, rétention de liquide, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, difficulté à faire un effort physique</p>			✓
<p>Cystite (infection de la vessie) : besoin plus fréquent d'uriner, douleur dans le bas-ventre ou le bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure ou de douleur en urinant</p>		✓	
<p>Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements de l'appétit ou du poids, baisse de la libido (désir sexuel), pensées de mort ou idées suicidaires</p>		✓	
<p>Problèmes aux reins (y compris l'insuffisance rénale et nécrose papillaire rénale) : nausées, vomissements, fièvre, enflure des mains et des pieds, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, réduction ou augmentation du volume d'urine émis, présence de sang dans les urines, éruption cutanée, gain de poids</p>		✓	

(dû à la rétention liquidienne), perte d'appétit, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma), miction douloureuse, frissons, maux de dos			
Problèmes au foie (y compris l'hépatite, l'insuffisance hépatique et la cholestase) : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle		✓	
Problèmes aux poumons, y compris asthme : essoufflement plus important, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux, serrement dans la poitrine, battements de cœur irréguliers douleur thoracique, fièvre.			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers			✓
Accident vasculaire cérébral ou AVC (saignement ou caillot dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillements soudains touchant le visage, le bras ou la jambe, en particulier d'un seul côté du corps; mal de tête, vision trouble, difficulté à			✓

avaler ou à parler d'apparition soudaine; ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, troubles de compréhension, troubles à la marche et perte d'équilibre			
Acouphène (problèmes d'audition) : tintement, bourdonnement, cliquetis ou sifflement dans les oreilles, difficulté à entendre		✓	
Vertiges (impression très intense d'avoir la tête qui tourne, sensation de tête Légère)		✓	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions lymphatiques, impression d'avoir la grippe, ampoules et desquamation de la peau pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à d'autres parties du corps, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite ou urine foncée, urticaire, rougeur, sécheresse et démangeaisons, taches de couleur pourpre ou rouge sur la peau			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes oculaires : vision floue, perte totale ou partielle de la vision centrale, vision		✓	

réduite des couleurs, vision sombre.			
--------------------------------------	--	--	--

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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 des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez le kétorolac trométhamine injectable, USP entre 20 et 25 °C, à l'abri de la lumière et du gel. Jetez toute portion inutilisée du produit médicamenteux.
- **NE GARDEZ PAS de médicaments périmés ni de médicaments dont vous n'avez plus besoin.** Les médicaments périmés ou inutilisés doivent être retournés au pharmacien.
- Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Kétorolac trométhamine injectable, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>), le site Web du fabricant (<https://www.auropharma.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-855-648-6681.

Le présent feuillet a été rédigé par

Auro Pharma Inc.

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada.

Dernière révision : 16 mai 2024