

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrKétorolac Trométhamine Injectable USP**

Kétorolac trométhamine injectable

Solution, 30 mg / mL, Intramusculaire

USP

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

JAMP Pharma Corporation  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale:  
20 décembre 2021

Date de révision:  
7 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282432

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</a>	12/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau</a>	12/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	12/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire</a>	12/2022

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	9
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes.....	20
7.1.2 Allaitement .....	22
7.1.3 Enfants.....	22

7.1.4	Personnes âgées .....	22
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>22</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	22
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	22
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés au cours des études cliniques .....	23
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, biochimie et autres données quantitatives.....	24
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	24
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>26</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	27
9.4	Interactions médicament-médicament.....	27
9.5	Interactions médicament-aliment.....	35
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	35
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	35
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>35</b>
10.1	Mécanisme d'action .....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	35
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>38</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>38</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>39</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>39</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>39</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>48</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>49</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

L'injection intramusculaire de Kétorolac Trométhamine Injectable USP (kétorolac trométhamine) est indiquée pour :

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

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

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

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

L'utilisation des AINS, comme Kétorolac Trométhamine Injectable USP, ne traite PAS la maladie clinique et n'empêche pas sa progression.

Kétorolac Trométhamine Injectable USP, étant un AINS, soulage les symptômes et réduit l'inflammation tant que le patient continue de le prendre.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Kétorolac Trométhamine Injectable USP est contre-indiqué dans la population pédiatrique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** les données issues des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences en termes de sécurité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Kétorolac Trométhamine Injectable USP est contre-indiqué dans les cas suivants:

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

- Utilisation concomitante avec d'autres AINS en raison de l'absence de toute preuve démontrant les bénéfices synergiques et potentiels d'effets indésirables additionnels (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).
- Administration neuraxiale (épidurale ou intrathécale) de Kétorolac Trométhamine Injectable USP en raison de son contenu alcoolique.
- Utilisation concomitante avec le probénécide (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).
- Utilisation concomitante avec la pentoxifylline (également connu sous le nom d'oxpentifylline) (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).
- Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

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

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

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

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

Les essais cliniques randomisés avec le kétorolac trométhamine n'ont pas été conçus de

manière à déceler les différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Par conséquent, la prudence est recommandée au moment de la prescription de Kétorolac Trométhamine Injectable USP.

- **Risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (GI)** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#))

L'utilisation des AINS, comme le kétorolac trométhamine, est associée à une incidence accrue d'événements indésirables gastro-intestinaux (comme l'ulcération gastroduodénale, la perforation, l'obstruction des voies gastro-intestinales et l'hémorragie gastro-intestinale).

- **Risque pendant la grossesse** : la prudence est recommandée lorsqu'on prescrit Kétorolac Trométhamine Injectable USP pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse. L'utilisation de Kétorolac Trométhamine Injectable USP à environ 20 semaines de gestation ou plus tard peut entraîner un dysfonctionnement rénal fœtal conduisant à un oligohydramnios et à une insuffisance ou une défaillance rénale néonatale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, Grossesse](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'utilisation de Kétorolac Trométhamine Injectable USP est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (parturition prolongée) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

#### Passage de la voie parentérale à la voie orale

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

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

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

Kétorolac Trométhamine Injectable USP (intramusculaire) : la dose initiale habituellement recommandée est de 10 à 30 mg en fonction de la gravité de la douleur. Des doses subséquentes peuvent varier de 10 à 30 mg toutes les 4 à 6 heures selon le besoin de contrôler la douleur. La plus petite dose efficace doit être administrée.

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

### **Insuffisance rénale**

Le Kétorolac Trométhamine Injectable USP est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à aiguë (créatinine sérique > 442 µmol / L). Le kétorolac trométhamine doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale moindre (créatinine sérique comprise entre 170 et 442 µmol / L). Ce type de patient doit recevoir une dose réduite de Kétorolac Trométhamine Injectable USP, avec un suivi rigoureux de son statut rénal. On recommande que la dose quotidienne soit diminuée de moitié et de ne pas dépasser la dose quotidienne totale de 60 mg. La dialyse n'élimine pas le kétorolac de la circulation sanguine de manière importante. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations spéciales et états pathologiques, Insuffisance rénale](#).

### **Insuffisance hépatique**

Kétorolac Trométhamine Injectable USP est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles hépatiques graves ou une hépatopathie active. Il faut exercer de la prudence lors de l'administration de Kétorolac Trométhamine Injectable USP au patient présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations spéciales et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#).

### **Personnes âgées, vulnérables et affaiblies**

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

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

## **4.4 Administration**

Les produits médicamenteux parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle

déterminant les matières particulaires et la décoloration avant leur utilisation.

#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 SURDOSAGE

**Signes et symptômes :** les surdosages de kétorolac trométhamine ont été associés de manières diverses à une douleur abdominale, une nausée, un vomissement, une hyperventilation, un ulcère peptique et / ou une gastrite érosive, une hémorragie gastro-intestinale, et un trouble rénal, ces types d'affections se résolvant généralement après l'interruption de la posologie. Une acidose métabolique a été signalée à la suite d'un surdosage intentionnel. Bien que rares, une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire, un coma et un décès ont été signalés à la suite d'une surdose importante d'AINS. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées avec la prise d'AINS à des doses thérapeutiques, ces réactions pouvant également se produire à la suite d'un surdosage.

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

#### Traitement

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

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Solution à 30 mg / mL	alcool éthylique 10 % (p / v), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et / ou acide chlorhydrique et eau pour injection.

Kétorolac Trométhamine Injectable USP, 30 mg / mL est une solution stérile claire, incolore à légèrement jaune.

Chaque mL contient : 30 mg de kétorolac trométhamine, de l'alcool éthylique à 10 % (p / v), du chlorure de sodium pour la tonicité, de l'hydroxyde de sodium et / ou de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Kétorolac Trométhamine Injectable USP, 30 mg / mL est disponible en fioles de 1 mL, boîtes de 10.

Le bouchon de la fiole n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

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

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets indésirables et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population.

**Afin de minimiser le risque possible d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec les autres AINS, la prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés qui présentent de plus fortes probabilités de souffrir de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients présentant des risques élevés, des traitements sans AINS devraient être envisagés.

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

### Carcinogénèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### Cardiovasculaire

**Kétorolac Trométhamine Injectable USP est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).**

**L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements**

cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est demandée lors de la prescription de Kétorolac Trométhamine Injectable USP aux patients présentant des facteurs de risque pour les affections suivantes :

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

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

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

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

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

#### **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Effets potentiels sur la conduite et l'utilisation de machines : certains patients peuvent être affectés par une somnolence, des étourdissements, des vertiges, une insomnie ou une dépression, lorsqu'ils utilisent kétorolac trométhamine. C'est pourquoi les patients doivent agir avec prudence lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses nécessitant d'être vigilant.

## **Fonction endocrinienne et métabolisme**

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

## **Gastro-intestinal**

Une toxicité gastro-intestinale grave (parfois mortelle), telle que l'ulcération gastroduodénale, l'inflammation, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie gastro-intestinales, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités avec des AINS, comme Kétorolac Trométhamine Injectable USP. Des problèmes mineurs au niveau du tube digestif supérieur, tels que la dyspepsie, se produisent couramment. Les professionnels de la santé doivent surveiller les patients traités avec kétorolac trométhamine afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas de symptômes d'ulcère ou d'hémorragie au niveau de l'appareil gastro-intestinal, même s'ils n'en ont jamais eu auparavant. La plupart des notifications volontaires d'événements gastro-intestinaux mortels concernent des patients âgés ou affaiblis et il faut donc prendre des précautions lors du traitement de cette population. L'incidence de ces complications augmente avec l'augmentation de la dose. Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements gastro-intestinaux indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible. Pour les patients présentant des risques élevés, des traitements sans AINS devraient être envisagés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

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

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

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

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

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

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

### **Appareil génito-urinaire**

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

### **Hématologique**

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

**Anticoagulants** : de nombreuses études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de Kétorolac Trométhamine Injectable USP et de warfarine exige une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN).

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

L'utilisation de Kétorolac Trométhamine Injectable USP chez des patients dont le traitement affecte l'hémostase doit être faite avec prudence et inclure un suivi rigoureux. L'utilisation concomitante de Kétorolac Trométhamine Injectable USP et d'une faible dose prophylactique d'héparine (2 500-5 000 unités q12h), de warfarine et de dextrans peut également être associée à un risque accru d'hémorragie.

Chez les patients recevant des anticoagulants, le risque de formation d'un hématome intramusculaire causé par des injections de Kétorolac Trométhamine Injectable USP augmente.

Le temps de prothrombine doit être surveillé étroitement chez tous les patients recevant un traitement anticoagulant oral concomitant au Kétorolac Trométhamine Injectable USP.

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

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

**Effets antiplaquettaires** : le kétorolac trométhamine et d'autres AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été prouvé qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Le kétorolac trométhamine n'a pas d'incidence sur la numération plaquettaire, le temps de prothrombine (TP) ou le temps de thromboplastine partiel (TTP).

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

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

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

**Dyscrasies sanguines** : les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la

thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences.

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

**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 chez les patients présentant des 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](#).

#### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

Au cours d'études cliniques, des élévations significatives (plus de 3 fois les valeurs normales) des transaminases sériques (glutamique pyruvique [SGPT ou ALAT] et glutamique oxaloacétique [SGOT ou ASAT]) ont été observées chez moins de 1 % des patients.

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

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

Kétorolac Trométhamine Injectable USP est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles hépatiques graves ou une hépatopathie active. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une anomalie de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose. Il faut

faire preuve de prudence lorsqu'on administre Kétorolac Trométhamine Injectable USP à des patients qui présentent des antécédents d'hépatopathie. Les patients dont la fonction hépatique est déficiente en raison d'une cirrhose ne présentent pas de changement important cliniquement pour la clairance du kétorolac trométhamine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

### **Immunitaire**

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

**Intolérance à l'AAS** : kétorolac trométhamine ne doit PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont exposées à un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

**Infection** : kétorolac trométhamine, comme d'autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

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

## Surveillance et tests de laboratoire

Les tests et surveillances suivants sont recommandés pour diverses populations de patients sous kétorolac trométhamine. Cette liste n'est pas exhaustive.

**Cardiovasculaire** : la tension artérielle nécessite une surveillance (en cas de concomitance avec des antihypertenseurs et chez les patients sensibles présentant une rétention d'eau). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

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

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

**Hépatique** : il faut vérifier les taux sériques de transaminases et de bilirubine pendant le traitement par kétorolac trométhamine. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

**Ophthalmologique** : un examen ophthalmologique peut être nécessaire. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophthalmologique](#).

**Grossesse** : si le kétorolac trométhamine est administré entre le milieu (environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre de grossesse, il est recommandé de surveiller étroitement le volume du liquide amniotique chez les femmes enceintes sous kétorolac trométhamine, car celui-ci peut entraîner une réduction du volume du liquide amniotique et même un oligohydramnios. Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué pour une utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#).

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

## Neurologique

Certains patients peuvent éprouver une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène ou une perte d'audition après avoir utilisé des AINS, comme

kétorolac trométhamine. Si ces réactions indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent une vigilance.

### **Ophthalmologique**

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

### **Considérations périopératoires**

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

### **Psychiatrique**

Certains patients peuvent souffrir de dépression et d'insomnie lors de l'utilisation d'AINS, tels que Kétorolac Trométhamine Injectable USP.

### **Rénal**

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

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

La prudence est de mise lorsque l'on amorce un traitement par AINS, notamment par kétorolac

trométhamine, chez des patients considérablement déshydratés. Il est conseillé de réhydrater le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également recommandée chez les patients qui présentent une néphropathie existante.

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

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

Équilibre hydro-électrolytique : l'utilisation des AINS, comme le kétorolac trométhamine, peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, qui peut entraîner une rétention d'eau et un œdème, et en conséquence, une augmentation de la tension artérielle, un œdème ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. On a aussi observé une rétention de chlorure de sodium, une oligurie ainsi que des élévations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine chez des patients traités avec le kétorolac trométhamine. La prudence est donc recommandée lors de la prescription de Kétorolac Trométhamine Injectable USP à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, une décompensation cardiaque, de l'hypertension, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à une rétention aqueuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

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

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

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

**Fertilité :** l'utilisation du kétorolac trométhamine, comme avec tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fertilité et n'est pas recommandée pour les femmes tentant de concevoir. Par conséquent, il est recommandé de considérer l'interruption du traitement par kétorolac trométhamine chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'une étude pour cause d'infertilité. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

### **Respiratoire**

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

## Peau

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

- le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques),
- le syndrome de Stevens-Johnson,
- la nécrolyse épidermique toxique,
- la dermatite exfoliative et
- l'érythème polymorphe.

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

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

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

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

La prudence est recommandée lors de la prescription de Kétorolac Trométhamine Injectable USP au cours des premier et deuxième trimestre de la grossesse, en particulier du milieu à la fin du deuxième trimestre de la grossesse (début à environ 20 semaines) en raison d'un possible

dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une insuffisance ou une défaillance rénale néonatale.

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

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

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

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

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

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

[INDICATIONS](#)).

### **7.1.2 Allaitement**

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

### **7.1.3 Enfants**

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

### **7.1.4 Personnes âgées**

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

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent donc 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 informations relatives aux effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans un contexte réel.

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

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

Classe de système d'organe	Incidence	Effet indésirable
Système nerveux	10-13%	Somnolence
	4-9%	Céphalée
	2-3%	Transpiration, vertiges
Système digestif	10-13%	Nausée
	4-9%	Vomissement
Site d'injection	4-9%	Douleur au site d'injection
Système cardiovasculaire	2-3%	Vasodilatation

### 8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des études cliniques

**Tableau 2 : Effets indésirables moins fréquents déterminés au cours des essais cliniques (≤ 1 %)**

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Système nerveux	insomnie, augmentation de la sécheresse buccale, rêves étranges, anxiété, dépression, paresthésie, nervosité, réaction paranoïde, troubles du langage, euphorie, augmentation de la libido, soif excessive, trouble de la concentration, excitation
Système digestif	flatulence, anorexie, constipation, diarrhée, dyspepsie, plénitude gastro-intestinale, hémorragie digestive, douleurs gastro-intestinales, méléna, mal de gorge, anomalies de la fonction hépatique, rectorragie, stomatite

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Système cardiovasculaire</b>	hypertension, douleur thoracique, tachycardie, hémorragie, palpitations, embolie pulmonaire, syncope, tachycardie ventriculaire, pâleur, bouffées vasomotrices
<b>Site d'injection</b>	réaction au site d'injection
<b>Le corps dans son entier</b>	asthénie, fièvre, douleur dorsale, frissons, douleur, douleur au cou
<b>Troubles sensoriels</b>	dysgueusie, acouphène, vision brouillée, diplopie, hémorragie rétinienne
<b>Système musculo-squelettique</b>	myalgie, contraction musculaire
<b>Système respiratoire</b>	asthme, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hoquet, rhinite
<b>Peau et annexes cutanées</b>	prurit, éruption, hématome sous-cutané, trouble cutané
<b>Système urogénital</b>	dysurie, rétention d'urine, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions, vaginite
<b>Troubles métaboliques/nutritionnels</b>	œdème, hypokaliémie, hypovolémie
<b>Système hématologique et lymphatique</b>	anémie, troubles de la coagulation, purpura

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, biochimie et autres données quantitatives**

##### **Résultats des essais cliniques**

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

#### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

l'administration de kétorolac trométhamine.

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

**Troubles hématologiques et lymphatiques :** hémorragie de la plaie post-opératoire, nécessitant rarement une transfusion sanguine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), thrombopénie, épistaxis, leucopénie, hématome et augmentation du temps de saignement, éosinophilie, agranulocytose, anémie aplastique, anémie hémolytique, lymphadénopathie et pancytopénie.

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

**Troubles de l'oreille :** acouphènes, vertiges, perte d'audition.

**Troubles oculaires :** vision anormale, névrite optique.

**Troubles gastro-intestinaux :** hémorragie gastro-intestinale, ulcération gastroduodénale, perforation gastro-intestinale, obstruction gastro-intestinale, pancréatite, méléna, œsophagite, hématoméso, vomissements, stomatite ulcéreuse, douleur/incommodité abdominale, éructation, saignement rectal, bouche sèche, plénitude, exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn ont été rapportés après l'administration. Moins fréquemment, une gastrite a été observée.

**Troubles généraux et anomalies 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. Ces réactions sont survenues chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents d'hypersensibilité. Les réactions anaphylactoïdes, comme l'anaphylaxie, peuvent avoir une issue fatale.

**Infections et infestations :** infection, conjonctivite.

**Investigations :** anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, élévation de l'urée et de la créatinine sériques.

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

**Troubles psychiatriques :** pensées anormales, troubles de la concentration, somnolence, rêves anormaux, hallucinations, réactions psychotiques.

**Affections réno-urinaires :** insuffisance rénale aiguë, douleur lombaire avec ou sans hématurie et/ou azotémie, néphrite, hyponatrémie, hyperkaliémie, syndrome hémolytique et urémique, rétention urinaire, néphrite interstitielle, 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, mais sans s'y limiter, des élévations de la créatinine et du potassium, peuvent survenir après une dose de Kétorolac IV.

**Affections des organes de reproduction 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 maculopapulaire, urticaire, alopecie, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, ecchymose, photosensibilité cutanée, dermatite photosensible, érythème noueux, œdème de Quincke, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

**Troubles vasculaires :** hémorragie postopératoire de la plaie, hypotension, bouffées vasomotrices, vascularite. D'après les données épidémiologiques et les résultats des essais cliniques, l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 et de certains AINS (surtout à fortes doses) serait associée à un risque accru d'événements thrombotiques artériels (tels qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

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

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Effets potentiels sur la conduite et l'utilisation de machines : certains patients peuvent être affectés par une somnolence, des étourdissements, des vertiges, une insomnie ou une dépression, lorsqu'ils utilisent le kétorolac trométhamine. C'est pourquoi les patients doivent agir avec prudence lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses nécessitant d'être vigilant.

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans ce tableau sont basés sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, ou sur des interactions potentielles du fait de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire ceux identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 3 – Interactions médicamenteuses établies ou potentielles**

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	EC	Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires de faibles doses d'AAS, faisant possiblement compétition à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1. Des études <i>in vitro</i> ont indiqué que, à des concentrations thérapeutiques de salicylates (300 mcg/mL), la liaison du kétorolac trométhamine était réduite d'environ 99,2 % à 97,5 %, ce qui représentait une augmentation potentielle double des concentrations plasmatiques de kétorolac trométhamine non lié.	L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine en supplément à la plupart des AINS, y compris ceux en vente libre (tels que l'AAS et l'ibuprofène) à des fins analgésiques et/ou anti-inflammatoires est normalement contre-indiquée en raison de l'absence de preuve en faveur de bénéfices synergiques et du potentiel d'effets indésirables supplémentaires et risqué accru de saignement. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie</a> .  L'exception est l'usage d'une faible dose d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire pendant la prise d'un autre AINS à des fins analgésiques et/ou anti-inflammatoires, tout en

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<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 et d'AAS ou d'autres AINS augmente le risque de saignement.</p>	<p>gardant à l'esprit qu'une administration concomitante d'AINS est associée à des réactions indésirables supplémentaires.</p>
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 déplétion volémique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou atteints d'IR, la coadministration d'un AINS avec des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë et une hyperkaliémie. Ces effets sont généralement réversibles.</p>	<p>La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être surveillées plus étroitement dans une telle situation, car il peut y avoir occasionnellement une augmentation substantielle de la tension artérielle. Voir <a href="#">Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal.</a></p>
Antiacides	N/A	Aucune preuve définitive n'indique que l'administration concomitante d'agonistes du récepteur H2 de l'histamine et/ou	

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		d'antiacides n'empêche l'apparition d'effets indésirables gastrointestinaux ni ne permet de continuer kétorolac trométhamine lors et en cas de l'apparition de ces effets indésirables.	
Anticoagulants	EC	Kétorolac trométhamine et les anticoagulants tels que la warfarine ont un effet synergique sur les hémorragies.  L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et d'anticoagulants présente un risque accru d'hémorragie grave par rapport à l'utilisation de l'un ou l'autre médicament seul.	Il convient de surveiller l'anticoagulation / le RIN et d'ajuster la posologie de la warfarine. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Anticoagulants.</a>
Médicaments antiépileptiques	C	Des cas sporadiques de crises d'épilepsie 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 de médicaments antiépileptiques, il convient de surveiller les patients pour déceler d'éventuelles crises d'épilepsie.
Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque les agents antiplaquettaires sont combinés aux AINS tels que kétorolac trométhamine.	Surveiller les patients pour déceler tout signe d'hémorragie. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets antiplaquettaires.</a>
Cyclosporine et tacrolimus	EC	Hyperkaliémie en cas d'utilisation concomitante	Les patients doivent être surveillés pour un ajustement

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>de cyclosporine.</p> <p>L'inhibition de l'activité rénale des prostaglandines par les AINS, dont kétorolac trométhamine, peut augmenter l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus.</p>	<p>nécessaire de la posologie. Surveiller les patients pour détecter les signes d'aggravation de la fonction rénale. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal</a>.</p>
Digoxine	C	<p>Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glucosides cardiaques lorsqu'ils sont administrés conjointement avec des glucosides cardiaques.</p> <p>L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine avec de la digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations de digoxine, ce qui peut causer une intoxication digitalique. Le kétorolac trométhamine n'affecte pas la liaison de la digoxine aux protéines.</p>	<p>Un suivi accru des niveaux sériques et un ajustement de la dose de glucosides digitaliques peut être nécessaire durant et suivant un traitement concomitant d'AINS.</p>
Diurétiques	EC	<p>Des études cliniques ainsi que des observations après commercialisation ont montré que le kétorolac trométhamine peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazides chez certains patients.</p> <p>Cet effet a été attribué à l'inhibition par les AINS de</p>	<p>Surveiller les patients pour détecter les signes d'aggravation de la fonction rénale, tout en s'assurant de l'efficacité du diurétique et de ses effets antihypertenseurs. Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une décompensation cardiaque. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal</a>.</p>

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>la synthèse rénale des prostaglandines.</p> <p>Le kétorolac trométhamine réduit la réponse diurétique au furosémide d'environ 20 % chez les sujets normovolémiques.</p> <p>La coadministration avec des diurétiques peut entraîner une réduction de l'effet diurétique et augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.</p>	
Glucocorticoïdes	EC	L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables gastrointestinaux tels que les ulcères et les hémorragies, en particulier chez les personnes âgées (âgées de plus de 65 ans).	Surveiller les patients, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans, pour détecter tout signe hémorragique. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastrointestinal.</a>
Lithium	EC	Les AINS ont provoqué des hausses des taux plasmatiques de lithium et des réductions de la clairance du lithium rénal, entraînant une augmentation des concentrations de lithium plasmatiques et une toxicité potentielle du lithium. L'effet du kétorolac trométhamine sur les concentrations plasmatiques du lithium n'a pas été étudié. De cas d'augmentation des concentrations	Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium chez les patients lors de l'arrêt ou du début du traitement par AINS.

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		plasmatiques de lithium ont été observés durant le traitement avec le kétorolac trométhamine.	
Méthotrexate	N/A	L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité liée au méthotrexate (par exemple, neutropénie, thrombocytopénie, cytopénie, dysfonctionnement rénal).	Surveiller les patients pour détecter toute toxicité due au méthotrexate. La numération érythrocytaire 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 les 8 à 12 jours suivant l'administration de la mifépristone.
Agents néphrotoxiques	T	Activité néphrotoxique.	L'utilisation de médicaments ayant une activité néphrotoxique (par exemple, les antibiotiques aminoglycosides) doit être évitée lors de l'utilisation du Kétorolac Trométhamine Injectable USP.
Relaxants musculaires non dépolarisants	EC	Après la mise sur le marché, on a signalé une interaction possible entre le kétorolac trométhamine IV/IM et les relaxants musculaires non dépolarisants, qui a entraîné une apnée. L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et de relaxants musculaires n'a pas fait l'objet d'études formelles.	Lors de l'utilisation concomitante de Kétorolac Trométhamine Injectable USP et de relaxants musculaires non dépolarisants, il faut surveiller les patients pour déceler les signes d'apnée.
Opioides	C		Il a été démontré que le kétorolac réduit le besoin d'une analgésie opioïde concomitante lorsqu'il est administré pour le

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			soulagement de la douleur postopératoire.
Pémétréxed	EC	L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et du pémétréxed peut augmenter le risque de myélosuppression, de toxicité rénale et digestive 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 est comprise entre 45 et 79 mL/min, surveiller l'apparition d'une myélosuppression et d'une toxicité rénale et gastro-intestinale. Les AINS à demi-vie d'élimination courte (par exemple, diclofénac, indométhacine) 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 à demi-vie plus longue (par exemple, meloxicam, nabumetone), les patients prenant ces AINS doivent interrompre leur traitement pendant au moins cinq jours avant, le jour même et deux jours après l'administration du pémétréxed.
Pentoxifylline		Lors de l'administration conjointe de kétorolac trométhamine et de pentoxifylline, on observe une tendance accrue d'hémorragies.	L'utilisation concomitante du Kétorolac Trométhamine Injectable USP et de la pentoxifylline est contre-indiquée.
Probénécide	EC	L'administration concomitante de kétorolac trométhamine et de	L'utilisation concomitante du Kétorolac Trométhamine Injectable USP et du

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		probénécide entraîne une diminution de la clairance et du volume de distribution du kétorolac ainsi qu'une augmentation importante de ses taux plasmatiques (d'environ trois fois) et de sa demi- vie terminale (d'environ deux fois).	probénécide est contre-indiquée.
Médicaments psychoactifs	C	Des hallucinations ont été rapportées lorsque le kétorolac trométhamine était utilisé chez des patients prenant des médicaments psychoactifs (fluoxétine, thiothixène, alprazolam).	Lors de l'utilisation concomitante de Kétorolac Trométhamine Injectable USP et de médicaments psychoactifs, il convient de surveiller les patients pour déceler d'éventuelles hallucinations.
Antibiotiques de type quinolone	EC	Des données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux antibiotiques de la famille des quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de convulsions.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	C	L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcères gastrointestinaux et d'hémorragies.	Surveiller les patients pour déceler tout signe d'hémorragie. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique.</a>
Zidovudine	EC	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	

Nom propre / Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant à la zidovudine et à l'ibuprofène.	

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

### 10.1 Mécanisme 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 on pense qu'il pourrait être lié à l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

### 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est linéaire après l'administration d'une ou de plusieurs doses. Les niveaux plasmatiques atteignent un état stationnaire au bout d'une journée lorsque le médicament est administré 4 fois par jour.

Après l'administration intramusculaire d'une dose unique de 30 mg, les concentrations plasmatiques maximales varient entre 2,2 et 3,0 mcg/mL et se produisent en moyenne en 50

minutes. La demi-vie plasmatique terminale varie de 3,5 à 9,2 heures chez les jeunes adultes et de 4,7 à 8,6 heures chez les personnes âgées (âge moyen : 72 ans).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, on observe une réduction de la clairance du kétorolac trométhamine et une augmentation de sa demi-vie terminale (voir le tableau 4 ci-dessous).

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

**Absorption :**

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

**Distribution :**

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

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

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

**Métabolisme :**

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

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

Un métabolisme de premier passage modéré (d'environ 20 %) était observé chez l'humain.

Le métabolisme et l'excrétion du kétorolac et de ses métabolites étaient similaires après l'administration par voie orale, intraveineuse et intramusculaire. Le kétorolac représentait la majeure partie de la radioactivité circulant dans le plasma, avec une moyenne de 96 % chez l'humain. Les conjugués du kétorolac n'ont pas été détectés en quantités appréciables dans le

plasma. Toutefois, le métabolite p-hydroxy (essentiellement inactif par rapport au kétorolac) a été détecté dans le plasma humain. Le kétorolac et ses métabolites étaient excrétés en majeure partie dans l'urine à raison de 92 %, en moyenne chez l'humain.

#### Élimination :

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

#### Populations spéciales et états pathologiques

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** la demi-vie plasmatique terminale du kétorolac est plus longue d'une moyenne de 7 heures (extrême : 4,3 et 8,6 heures) que chez les jeunes volontaires en bonne santé. La clairance plasmatique totale peut être réduite en moyenne de 0,019 L/h/kg par rapport à celle de jeunes volontaires en bonne santé.
- **Grossesse et allaitement :** Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).
- **Insuffisance hépatique :** la pharmacocinétique du kétorolac n'a pas été modifiée de façon cliniquement importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On a toutefois observé une prolongation statistiquement significative du T<sub>max</sub> 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 de kétorolac trométhamine après administration IM<sup>1</sup>**

Type de sujets	Clairance totale (en L/h/kg) <sup>2</sup>	Demi-vie terminale (en 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=13)	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)

<sup>1</sup> Évaluation à partir de l'administration intramusculaire de doses uniques de 30 mg de kétorolac trométhamine

<sup>2</sup> Litres/heure/kilogramme

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver de 15 à 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter 28 jours après la première utilisation.  
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

N/A

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

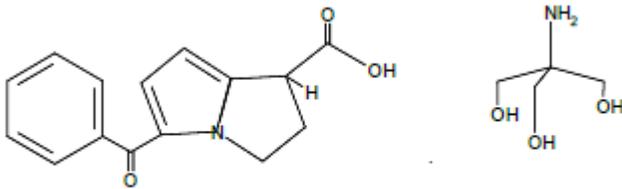
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : kétorolac trométhamine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le kétorolac trométhamine (pKa = 3,46) est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé dont le point de fusion est de 162°C avec décomposition. Il se dissout librement dans l'eau et le méthanol, est légèrement soluble dans l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'acétone, le chlorométhylène et le toluène. Le pH d'une solution de kétorolac trométhamine à 1 % (p/v) dans de l'eau distillée varie entre 5,0 et 6,5.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée disponible.

### 15 MICROBIOLOGIE

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

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

#### Études de toxicité aiguë

Animal	Souche	Sexe	Voie	LD50 (mg/kg)
Souris	HLA-SW/ICR	F	Oral	environ 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	Oral <sup>+</sup>	529 (281-1 540)*
Rat	COX-SD	F	Oral	112 (68-191)*
Rat	COX-SD	M/F	Oral <sup>+</sup>	100-400
Souris	HLA-SW/ICR	F	IP	> 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	IP <sup>+</sup>	473 (315-771)*
Rat	COX-SD	F	IP	158 (101-248)*
Rat	COX-SD	M/F	IP <sup>+</sup>	100-400

Remarque : \* Intervalle de confiance 95 %

<sup>+</sup> 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 200 mg/kg l'acide libre du kétorolac par voie orale à 1 mâle et 1 femelle cynomolgus a provoqué des vomissements chez les deux singes. D'autres changements ont été constatés chez la femelle, dont de la diarrhée et de l'anorexie qui ont débuté 5 jours après le traitement. Le mâle a pris du poids tandis que la femelle en a perdu. On a constaté une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les deux animaux et ceux-ci ont survécu à la période de 2 semaines suivant la fin du traitement.

Dans une autre étude, une dose identique de kétorolac sous forme de sel trométhamine a provoqué des vomissements chez la femelle. Aucun autre signe clinique n'a été enregistré pour cet animal. Le singe mâle semblait normal au cours de la durée totale de l'étude.

#### **Sensibilisation :**

Le pouvoir de sensibilisation d'une solution de kétorolac trométhamine à 0,1 % a été évalué chez des cobayes mâles. Le kétorolac trométhamine n'a entraîné aucune sensibilisation lors de l'étude du modèle cobaye.

#### **Irritation veineuse :**

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

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

#### **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 liés à la dose incluaient une baisse de l'activité, de la pâleur, une apparence malade, un amaigrissement et un pelage rugueux. Des mortalités liées au traitement sont survenues dans le groupe recevant la dose la plus élevée uniquement (16 mg/kg/jour) (chez 4/6 mâles et 5/6 femelles). L'apport alimentaire des souris femelles des groupes recevant 1,0 ou 4,0 mg/kg/jour a été sensiblement plus faible que celui des valeurs témoins. Dans les groupes de mâles traités, l'apport alimentaire a été comparable aux valeurs témoins tout au long de l'étude.

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

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

posologique de 0,5 mL.

Aucun changement clinique lié au traitement n'a été observé durant l'étude. Chez certains animaux traités, des changements hématologiques minimes ou légers sont survenus. L'examen macroscopique et/ou microscopique des points d'injection a révélé une hémorragie focale, une dégénérescence des fibres musculaires et une infiltration de leucocytes mixtes chez tous les groupes.

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

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

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

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

### **Études de toxicité chronique**

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

Des changements cliniques liés au traitement ont été observés chez les animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée et comprenaient pâleur, pelage rugueux, apparence malade, amaigrissement, grossissement de l'abdomen, diminution de l'activité, respiration difficile et baisse de la température corporelle. On a remarqué, en général, que les mâles et les femelles 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 médiocre. La cause de l'affaiblissement ou de la mort de la plupart des animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée était liée à des érosions ou à l'ulcération de la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle et/ou du gros intestin. La plupart de ces animaux étaient anémiques. À toutes les doses administrées, on a observé des lésions inflammatoires au niveau des reins, en particulier chez les femelles. Une interruption apparente de l'activité du cycle ovarien a été constatée sur le plan histologique. On a signalé que les inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase bloquent l'ovulation par leur activité centrale.

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

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

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

Deux femelles (l'une témoin et l'autre du groupe recevant la dose moyenne, chez lesquelles ont été diagnostiqués, respectivement, une gastro-entéropathie et une entéropathie) ont été sacrifiées dans un état moribond à la semaine 11, tandis qu'une autre femelle chez laquelle un diagnostic de pneumonie avait été posé a dû être sacrifiée à la semaine 31 de l'étude. Les causes de cette mortalité étaient variées et on ne les jugeait pas liées au composé étudié.

Aucune différence liée au médicament n'a été observée dans l'état clinique des animaux survivants. On a observé chez les mâles une baisse, liée à la dose, de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine et de la concentration en hémoglobine. Les femelles n'ont pas été aussi

gravement atteintes que les mâles, mais elles ont présenté une baisse marginale de quelques paramètres à certains intervalles (surtout dans le groupe recevant la dose la plus élevée). Ces résultats d'analyses se sont normalisés chez les animaux après une période de rétablissement de 2 mois sans traitement. Les mâles ont présenté une hausse significative de l'azote uréique du sang, dont l'ampleur augmentait selon la dose et la durée d'exposition au produit. Les femelles n'ont présenté aucun changement de l'azote uréique du sang, mais on a constaté une augmentation significative de la créatinine sérique à 9 et 12 mois dans le groupe recevant la dose élevée.

L'administration de 9 mg/kg de kétorolac trométhamine par voie orale pendant 12 mois a entraîné des changements pathologiques minimes microscopiques au niveau des reins, dont une augmentation de la matrice intertubulaire dans les papilles et une minéralisation intratubulaire dans les zones corticale, médullaire et papillaire. Aucune lésion morphologique n'a été décelée chez les animaux ayant bénéficié d'une période de 2 mois sans traitement.

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

#### **Génotoxicité :**

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

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

#### **Cancérogénicité :**

La cancérogénicité du kétorolac trométhamine a été évaluée lors d'une étude alimentaire de 18 mois. Cinquante souris Swiss-Webster albinos ont été réparties au hasard pour recevoir 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine dans leur régime alimentaire. Un groupe témoin de 100 animaux de chaque sexe a reçu le même régime sans kétorolac. L'étude a duré 78 semaines. Toutefois, pendant les 3 dernières semaines de l'étude, les mâles du groupe recevant la dose la plus élevée ont reçu le même régime alimentaire que les animaux témoins en raison du taux de mortalité élevé que présentait ce groupe par rapport aux témoins. La survie des femelles n'a pas été affectée. Tous les animaux ont subi une autopsie complète.

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

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

En conclusion, on n'a décelé aucune preuve d'un effet 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. Cinquante rats Sprague-Dawley des deux sexes ont reçu dans leur régime alimentaire 0,8, 2,0 ou 5,0 mg de kétorolac par kg de poids corporel. Un groupe témoin de 100 animaux a reçu le même régime sans le médicament.

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

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

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

#### **Fertilité et reproduction**

##### **Rate :**

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

Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur l'état de la reproduction au 13<sup>e</sup> jour de la gestation. Quelques femelles traitées sont mortes pendant l'étude et la mortalité était attribuée à une gastro-entéropathie, une néphropathie ou une dystocie.

La durée de la gestation a été augmentée significativement dans le groupe recevant la dose élevée (femelles P1) (médiane de 25 jours) par rapport aux groupes témoins médiane de 22 jours). On a observé une légère augmentation de la durée de la gestation (médiane de 22,5 jours) dans le groupe traité à dose moyenne par rapport aux groupes témoins. Une baisse du nombre de nouveau-nés vivants et une baisse de l'indice de survie ont été constatées dans le groupe traité à dose élevée comparativement au groupe témoin. Aucun petit du groupe recevant la dose élevée n'a survécu au 4<sup>e</sup> jour de vie. Des indices de survie (jusqu'au 7<sup>e</sup> jour) réduits ont été constatés dans le groupe traité à dose moyenne par rapport au groupe témoin. Les données sur les soins maternels et la lactation étaient comparables dans le groupe témoin et les groupes de doses faible et moyenne. L'état clinique et le poids corporel des petits de F1 ayant survécu étaient comparables dans tous les groupes. L'évaluation du comportement et du développement postnatals des petits de F1 n'a indiqué aucun effet lié au traitement. La capacité de reproduction des petits de F1 et la survie de leur progéniture (petits de F2) après la naissance ont été comparables dans tous les groupes.

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

#### **Rat :**

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

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

Les femelles accouplées à des mâles ayant reçu la dose élevée de médicament et sacrifiées au milieu de la période de gestation ont présenté un taux d'échec important d'implantation de l'œuf donnant lieu à des portées moins nombreuses. On n'a toutefois constaté aucune augmentation du nombre de résorptions (perte de l'œuf après son implantation) ni aucune

diminution de la taille des portées des femelles qui ont mené leur gestation à terme. C'est pourquoi la réduction du nombre d'implantations chez les femelles du groupe de la dose élevée n'a pas été considérée comme un effet du médicament.

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

#### **Étude sur la reproduction périnatale et postnatale :**

Quatre groupes, composés chacun de 25 rates montrant des signes probants d'accouplement, ont reçu 0, 1,8, 4,8 ou 9,0 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour à partir du 15<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> et au 7<sup>e</sup> jour du post-partum comparativement à celui des petits du groupe témoin.

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

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

#### **Tératologie :**

Des études ont été réalisées chez des rats et des lapins. Des rates (25 par groupe) ont reçu du kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation à raison de 0 (excipient témoin), 0,1, 0,5 ou 3,6 mg/kg/jour.

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

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

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

Aucun changement clinique lié au traitement n'a été observé au cours de l'étude. Une femelle traitée par la dose moyenne est morte le 18<sup>e</sup> jour de la gestation, pour une raison indéterminée. Tous les autres animaux ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a noté une légère perte pondérale chez les animaux traités par la dose la plus élevée, ainsi qu'une légère baisse de la consommation de nourriture, liée à la dose, entre les 6<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours de la gestation.

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. <sup>Pr</sup> TORADOL IM, kétorolac trométhamine injectable, solution, 10 mg/mL, Numéro de contrôle de la présentation : 267937, Monographie de produit, Atnahs Pharma UK Limited. 3 avril 2023
2. Ketorolac Tromethamine Injection USP (Solution, 30 mg / mL), submission control 276270, Product Monograph, Sandoz Canada Inc. (October 23, 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### **Pr** Kétorolac Trométhamine Injectable USP

#### **Kétorolac trométhamine injectable**

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

#### **Mises en garde et précautions importantes**

##### **Troubles cardiaques et vasculaires :**

- Kétorolac Trométhamine Injectable USP peut provoquer des troubles cardiaques et vasculaires tels que des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des caillots sanguins, une pression artérielle élevée et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- Le risque d'avoir des problèmes cardiaques est plus élevé si vous prenez Kétorolac Trométhamine Injectable USP pendant de longues périodes et/ou à des doses plus élevées et/ou chez les personnes qui souffrent de maladies cardiaques.
- Veuillez informer votre professionnel de santé si vous présentez ou avez présenté des crise cardiaque, douleurs thoraciques, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, pression artérielle élevée ou diabète.

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

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

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

##### **Grossesse :**

- **NE** prenez **PAS** Kétorolac Trométhamine Injectable USP si vous êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus).
- Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de la grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez Kétorolac Trométhamine Injectable USP **uniquement** si votre professionnel de santé vous le prescrit.

- Les médicaments comme Kétorolac Trométhamine Injectable USP peuvent être dangereux pour vous et votre bébé. Votre professionnel de santé devra surveiller étroitement votre santé ainsi que celle de votre bébé (y compris le niveau de liquide amniotique) s'il vous prescrit Kétorolac Trométhamine Injectable USP pendant cette période.
- Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l'être pendant votre traitement par Kétorolac Trométhamine Injectable USP.

### **Pour quoi Kétorolac Trométhamine Injectable USP est-il utilisé?**

On prescrit Kétorolac Trométhamine Injectable USP chez les adultes pour soulager la douleur modérée à sévère, habituellement après une intervention chirurgicale. Vous recevrez Kétorolac Trométhamine Injectable USP à l'hôpital ou un établissement médical pendant un maximum de 2 jours.

### **Comment Kétorolac Trométhamine Injectable USP agit-il?**

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

### **Quels sont les ingrédients dans Kétorolac Trométhamine Injectable USP?**

Ingrédient médicinal : kétorolac trométhamine.

Ingrédients non médicinaux : alcool éthylique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et / ou acide chlorhydrique et eau pour injection.

### **Kétorolac Trométhamine Injectable USP est disponible sous la forme posologique suivante :**

Solution pour injection : 30 mg/mL.

### **Ne prenez pas Kétorolac Trométhamine Injectable USP si :**

- vous avez subi un pontage cardiaque (prévoyant de le faire ou l'ayant fait récemment).
- vous êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus).
- vous êtes en train d'accoucher.
- vous allaitez actuellement (ou prévoyez d'allaiter).
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave non contrôlée.
- vous êtes allergique au kétorolac trométhamine ou à tout autre ingrédient de Kétorolac Trométhamine Injectable USP ou du contenant.

- vous avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, d'excroissance dans le nez, de gonflement des sinus ou de symptômes de réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS.
- vous avez des ulcères actifs de l'estomac ou de l'intestin.
- vous avez des saignements actifs de l'estomac ou de l'intestin.
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- vous avez des hémorragies cérébrales ou d'autres troubles de la coagulation.
- vous souffrez d'une maladie du foie (active ou grave).
- vous souffrez d'une maladie rénale (modérée, grave ou qui s'aggrave).
- vous avez un taux élevé de potassium dans le sang.
- vous devez recevoir une intervention chirurgicale importante sous peu.
- vous prenez :
  - d'autres AINS, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation.
  - le probénécide, utilisé pour traiter la goutte.
  - la pentoxifylline (également connue sous le nom d'oxpentifylline), est utilisée dans l'amélioration de la circulation sanguine.
- vous avez moins de 18 ans.

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

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

- vous êtes enceinte, prévoyez de l'être ou le devenez pendant que vous prenez Kétorolac Trométhamine Injectable USP.
- vous prenez tout autre médicament.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Kétorolac Trométhamine Injectable USP peut provoquer des effets indésirables graves, notamment :**

- **Problèmes hémorragiques et sanguins :**
  - Kétorolac Trométhamine Injectable USP peut provoquer des problèmes sanguins, des hémorragies et des saignements prolongés.
  - La prise de Kétorolac Trométhamine Injectable USP avec les médicaments suivants peut augmenter le risque de saignement :
    - les anticoagulants (ils empêchent la formation de caillots sanguins), les corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou les antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).
- **Méningite aseptique** (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : les patients présentant des maladies auto-immunes sont beaucoup plus prédisposés.
- **Réactions cutanées graves** : dans de rares cas, des réactions allergiques et cutanées graves et potentiellement mortelles ont été rapportées avec certains AINS, tels que Kétorolac Trométhamine Injectable USP. Ces problèmes cutanés surviennent le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de santé si vous remarquez des changements au niveau de votre peau, pendant et après le traitement.

Kétorolac Trométhamine Injectable USP peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou les lampes solaires peuvent provoquer des coups de soleil, des cloques, des éruptions cutanées, des rougeurs, des démangeaisons ou des décolorations, ou des changements de vision. Si vous avez une réaction au soleil, parlez-en à votre médecin.

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

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

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

**Chirurgie** : informez tous vos médecins, dentistes, pharmaciens ou professionnels de la santé

que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous envisagez de subir une chirurgie cardiaque.

**Fertilité chez la femme :** Kétorolac Trométhamine Injectable USP peut affecter votre fertilité. Cela signifie que vous pourriez avoir des difficultés à avoir un enfant. En cas de difficulté à avoir un enfant, vous devrez peut-être arrêter de prendre Kétorolac Trométhamine Injectable USP. Parlez-en à votre professionnel de la santé pour toute question à ce sujet.

**Patients de 65 ans ou plus :** des effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose initiale plus faible de Kétorolac Trométhamine Injectable USP. Il surveillera votre état de santé pendant et après le traitement.

**Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Kétorolac Trométhamine Injectable USP peut provoquer des troubles oculaires ou du système nerveux. Il s'agit notamment de fatigue, de troubles du sommeil, de vision floue, d'étourdissements ou de vertiges, de problèmes d'audition ou de dépression. Soyez prudent lorsque vous conduisez ou effectuez des activités qui exigent une certaine vigilance. Si vous vous sentez somnolent, étourdi ou avez des vertiges après avoir pris Kétorolac Trométhamine Injectable USP, ne conduisez PAS et ne manipulez pas de machines.

**Examens et tests :** vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de santé pendant le traitement par Kétorolac Trométhamine Injectable USP pour surveiller votre état de santé. Elles permettront de :

- Contrôler votre tension artérielle.
- Examiner vos yeux. Kétorolac Trométhamine Injectable USP peut causer une vision floue ou réduite.
- Faire des analyses de sang et d'urine pour vérifier l'état de santé de votre foie, de vos reins et de votre sang.

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

#### Interactions médicamenteuses

**graves Ne pas prendre Kétorolac Trométhamine Injectable USP**

**avec :**

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

La prise de Kétorolac Trométhamine Injectable USP avec ces médicaments peut entraîner

des interactions médicamenteuses graves. Demandez à votre professionnel de santé si vous n'êtes pas certain(e) de prendre ces médicaments.

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Kétorolac Trométhamine Injectable USP :**

- Les antiacides, utilisés pour traiter les symptômes d'un excès d'acide gastrique.
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) comme le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium.
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle comme l'énalapril, le lisinopril, le périndopril, le ramipril, le candesartan, l'irbesartan, le losartan, le valsartan et le propanolol.
- Les médicaments utilisés pour abaisser le niveau de liquide excédentaire (diurétiques), comme le furosémide et l'hydrochlorothiazide.
- Les médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir les caillots sanguins, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel, l'héparine et le dextrans.
- La cyclosporine et le tacrolimus, servant à abaisser le risque de rejet de greffe d'organe.
- Le méthotrexate et le pémétrexed, utilisés dans le traitement de différents cancers.
- La digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques.
- Les corticostéroïdes utilisés comme anti-inflammatoires, comme les glucocorticoïdes tels que la prednisone.
- Les médicaments utilisés pour traiter les crises 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 les 8 à 12 jours suivant la prise de mifépristone.
- Les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les douleurs dorsales (relaxants musculaires).
- Les opioïdes, utilisés pour soulager la douleur.
- Le thiothixène, utilisé pour traiter la schizophrénie.
- L'alprazolam, utilisé pour gérer les symptômes de l'anxiété.
- Les médicaments utilisés pour traiter certaines infections bactériennes (antibiotiques), comme les aminoglycosides et les quinolones.
- La zidovudine, utilisée pour prévenir et traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- L'alcool.

**Comment prendre Kétorolac Trométhamine Injectable USP :**

- Kétorolac Trométhamine Injectable USP vous sera délivré par un professionnel de santé à l'hôpital ou dans un établissement médical. Il est prescrit en général pour 2 jours maximum.
- Vous recevrez Kétorolac Trométhamine Injectable USP dans votre muscle (c'est-à-dire « intramusculaire » ou « IM »).
- La dose qui vous sera donnée dépend de la gravité de votre douleur. Votre professionnel de santé doit vous donner la dose la plus faible possible pour votre traitement et pour une durée aussi courte que possible.

- Informez votre professionnel de santé si vous remarquez tout effet indésirable lorsque vous recevez ce médicament. Le professionnel de santé peut changer votre dose en fonction de votre réaction au Kétorolac Trométhamine Injectable USP.
- Votre professionnel de santé peut vous prescrire des comprimés de kétorolac trométhamine à prendre par voie orale durant ou suivant votre traitement de Kétorolac Trométhamine Injectable USP. Respectez les indications prodiguées par votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle :**

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

**Surdosage :**

Des signes d'overdose par Kétorolac Trométhamine Injectable USP peuvent comprendre :

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

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

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, elle vous sera administrée par votre professionnel de santé dès qu'elle sera identifiée. Le programme de dosage régulier sera poursuivi par la suite. Vous ne recevrez pas deux doses en même temps pour compenser la dose manquée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Kétorolac Trométhamine Injectable USP?**

Cette liste ne comprend pas tous les effets indésirables que vous pouvez présenter lorsque vous prenez Kétorolac Trométhamine Injectable USP. Si vous ressentez un effet indésirable non répertorié ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac, brûlures d'estomac, indigestion ou sensation de gaz;
- Maux de tête, étourdissements ou vertiges;

- Sensation de fatigue, trouble du sommeil ou rêves étranges;
- Sensation de brûlure ou de picotement de la peau;
- Incapacité à se concentrer, anxiété ou nervosité;
- Soif, bouche sèche, mal de gorge ou modification du goût;
- Ecchymoses ou éruptions cutanées;
- Douleur/contraction musculaire;
- Lésions buccales;
- Transpiration accrue;
- Douleur au site d'injection.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou troubles de la conscience		√	
<b>Troubles sanguins</b> (faible nombre de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude en cas de blessure, fièvre, frissons		√	
<b>Insuffisance cardiaque congestive</b> (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			√
<b>Cystite</b> (infection urinaire) : besoin accru d'uriner, douleur dans le bassin ou le bas du dos, miction fréquente pendant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, brûlure ou douleur en urinant		√	
<b>Dépression</b> (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à trouver le sommeil ou sommeil excessif, modification de l'appétit ou du poids, baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide.		√	
<b>Troubles/problèmes rénaux (y compris insuffisance rénale et nécrose papillaire rénale)</b> : nausées, vomissements, fièvre, gonflement des membres, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, sang		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention de liquide), perte d'appétit, modifications de l'état psychique (sommolence, confusion, coma), urines douloureuses, frissons, douleurs dorsales			
<b>Troubles hépatiques (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) :</b> jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		√	
<b>Troubles pulmonaires (y compris asthme) :</b> essoufflement accru, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux, oppression thoracique, rythme cardiaque irrégulier, douleur thoracique, fièvre			√
<b>Infarctus du myocarde (crise cardiaque) :</b> pression ou douleur oppressante entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, vertiges, fatigue, étourdissements, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et éventuellement irrégularité du rythme cardiaque.			√
<b>Accident vasculaire cérébral</b> (hémorragie ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotements soudains au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision floue, difficultés à avaler ou à parler, ou léthargie, vertiges, évanouissements, vomissements, troubles de la compréhension, difficultés à marcher et perte d'équilibre			√
<b>Acouphènes</b> (troubles de l'audition) : comprend les tintements, les bourdonnements, les claquements ou les sifflements dans les oreilles, la perte d'audition		√	
<b>Vertige</b> (sensation d'étourdissement intense, vertiges)		√	
<b>RARES</b>			
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, cloques et desquamation de la peau pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, gonflement du visage et/ou des jambes, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, diminution de la fréquence des mictions, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée, urticaire, peau rouge ou sèche qui démange, taches violettes ou rouges sur la peau			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Problèmes oculaires</b> : vision floue, perte d'une partie ou de la totalité de la vision centrale, réduction de la vision		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
des couleurs, obscurcissement de la vision.			

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

#### Entreposage :

- Conserver Kétorolac Trométhamine Injectable USP de 15 à 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter 28 jours après la première utilisation.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir davantage au sujet de Kétorolac Trométhamine Injectable USP :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-399-9091.

Le présent feuillet a été rédigé par :

JAMP Pharma Corporation  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 7 juin 2024