MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE INJECTABLE, USP

Kétorolac trométhamine injectable

Liquide, 30 mg / mL par fiole, intramusculaire

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de l'autorisation initiale :
30 novembre 2001

Date de révision :
25 mai 2026

Numéro de contrôle : 305071

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4. Posologie et administration, 4.4 Administration	2026-05

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7

4.1 Considérations posologiques 7

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7

4.4 Administration 8

4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 18

7.1.1 Femmes enceintes 18

7.1.2 Femmes qui allaitent 19
7.1.3 Enfants et adolescents 19
7.1.4 Personnes âgées 19
8 EFFETS INDÉSIRABLES 20
8.1 Aperçu des effets indésirables 20
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 20
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (≤ 1 %) 20
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 23
9.1 Interactions médicamenteuses graves 23
9.3 Interactions médicament-comportement 23
9.4 Interactions médicament-médicament 23
9.5 Interactions médicament-aliment 30
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 30
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 30
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30
10.1 Mode d'action 30
10.3 Pharmacocinétique 30
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 33
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 34
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 34
14 ÉTUDES CLINIQUES 34
15 MICROBIOLOGIE 34
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 35
17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE 42
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

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

Chez les patients à risque accru de manifestations indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinales, il y a lieu d'envisager en premier lieu d'autres stratégies de prise en charge SANS AINS (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

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

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les patients pédiatriques. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Les données des études cliniques et de l'expérience postcommercialisation laissent envisager que l'utilisation chez les patients âgés est associée à des différences dans l'innocuité (voir 7.1.4 Personnes âgées et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué :

- Dans le cadre périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que le kétorolac trométhamine n'ait PAS été étudié dans cette population de patients, un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans un tel cadre a entraîné une augmentation de l'incidence de manifestations; cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.

- Au troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement).
- Durant le travail et l'accouchement, en raison de l'effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines qui pourrait altérer la circulation fœtale et inhiber les muscles utérins, ce qui fait augmenter le risque d'hémorragie utérine.
- Lors de l'allaitement en raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue au Kétorolac trométhamine injectable, USP ou à un autre AINS, y compris tout composant/excipient (voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'AAS ou d'un autre AINS (à savoir un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux susmentionnés sont susceptibles de présenter une réaction indésirable grave, même si elles ont déjà pris sans problème des AINS par le passé. On doit aussi envisager le potentiel de réaction croisée entre les différents AINS (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Réactions anaphylactoïdes).
- Ulcère gastrique ou gastro-duodénal évolutif ou saignements gastro-intestinaux évolutifs.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Saignements cérébrovasculaires ou autres troubles hémorragiques.
- Troubles de la coagulation, en période postopératoire chez les patients présentant des risques élevés d'hémorragie ou d'hémostase incomplète, ainsi que dans les cas d'hémorragie cérébrale soupçonnée ou confirmée.
- Immédiatement avant une chirurgie lourde et pendant une opération quand l'hémostase est critique en raison du risque accru de saignement.
- Insuffisance hépatique grave ou maladie du foie évolutive.
- Insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 442 mcmol/L ou clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou maladie rénale qui va en s'aggravant (les personnes atteintes d'insuffisance rénale moindre risquent une détérioration de leur fonction rénale avec la prise d'AINS et doivent donc être étroitement surveillées) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).
- Hyperkaliémie connue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Équilibre hydroélectrolytique).
- Emploi conjoint d'autres AINS, vu la possibilité d'effets secondaires additifs et le manque de données démontrant des avantages synergiques (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves).
- Administration neuraxiale (épidurale ou intrathécale) de Kétorolac trométhamine injectable, USP, étant donné qu'il contient de l'alcool.
- Emploi concomitant de probénécide (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves).

- Emploi concomitant de pentoxifylline (également connue sous le nom d'oxpentifylline) (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves).
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'événements indésirables cardiovasculaires (CV)** : **Cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV de la NYHA)** (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaires).

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

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

  L'utilisation d'AINS, tels que le Kétorolac trométhamine injectable, USP peut, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, favoriser la rétention de sodium d'une façon proportionnelle à la dose et ainsi entraîner une augmentation de la tension artérielle et/ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Équilibre hydro-électrique).

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

- **Risque d'événements indésirables gastro-intestinaux (GI)** (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).

  L'utilisation d'AINS, tel le Kétorolac trométhamine injectable, USP est associée à un risque accru d'événements indésirables gastro-intestinaux (p. ex., ulcération gastro-duodénale, perforation, obstruction ou saignement gastro-intestinal).

- **Risque durant la grossesse :** Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque le Kétorolac trométhamine injectable, USP est prescrit pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse (moins de 28 semaines de grossesse). Pendant la 20^{e} semaine et plus de la grossesse, les AINS peuvent provoquer un dysfonctionnement rénal fœtal pouvant se traduire par une réduction du volume de liquide amniotique, voire un oligoamnios, et à une insuffisance rénale néonatale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire,

Grossesse, et 7.1.1 Femmes enceintes). L'utilisation de [AINS] est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'emploi du Kétorolac trométhamine injectable, USP devrait être limité à la dose efficace la plus faible et pour une durée de traitement la plus courte possible (voir 1 INDICATIONS).

Passage de la voie parentérale à la voie orale

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

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

L'administration du Kétorolac trométhamine injectable, USP doit se limiter à une brève période (ne doit pas dépasser 2 jours), et la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 120 mg. Le risque de toxicité augmente lorsque la durée d'administration se prolonge ainsi qu'à des doses plus élevées que celles recommandées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'administration prolongée de doses quotidiennes multiples de kétorolac trométhamine n'a pas été étudiée de façon exhaustive. L'expérience acquise dans l'administration par voie intramusculaire de plus de 2 jours est limitée, puisque la vaste majorité des patients commencent à prendre leur médicament par voie orale ou n'ont plus besoin de traitement analgésique après cette période.

Insuffisance rénale

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

Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 10.3 Pharmacocinétique, Populations spéciales et états pathologiques, Insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Kétorolac trométhamine injectable, USP aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hepatique/biliaire/pancréatique et 10.3 Pharmacocinétique, Populations spéciales et états pathologiques, Insuffisance hépatique.

Personnes âgées, frêles ou affaiblies

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

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

4.4 Administration

Comme c'est le cas pour toutes les préparations parentérales, il faut examiner les mélanges intraveineux avant de les administrer pour s'assurer de leur transparence et de l'absence de particules, d'un précipité, d'une coloration anomale ou d'une fuite, dans la mesure où la solution et le contenant s'y prêtent. Ne pas utiliser une solution si elle est trouble, contient des particules ou un précipité, a une coloration anormale ou présente une fuite. Le kétorolac trométhamine est un médicament d'ordonnance.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes : Les surdosages de kétorolac trométhamine ont été associés, selon les cas, à une douleur abdominale, à des nausées, à des vomissements, à une hyperventilation, à des ulcères gastro-duodénaux ou à une gastrite érosive, à des saignements gastro-intestinaux et à une insuffisance rénale qui se sont généralement résorbés après l'arrêt du médicament. Une acidose métabolique a été signalée après un surdosage intentionnel. La prise d'un AINS peut également entraîner, quoique rarement, de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire, le coma et le décès. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées avec la prise d'un AINS à des doses thérapeutiques, ces réactions pouvant également se produire à la suite d'un surdosage. Au cours d'une étude gastroscopique chez des sujets en bonne santé, des doses quotidiennes de 360 mg administrées à intervalles de 8 heures pendant 5 jours consécutifs (3 fois la dose maximale recommandée) ont provoqué de la douleur et des ulcères gastro-duodénaux qui se sont résorbés après l'arrêt du médicament.

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau - Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est présenté comme suit :

Fioles

- Le kétorolac trométhamine à 30 mg / mL est présenté en fioles à dose unique de 2 mL, pourvues d'un bouchon et d'un capuchon amovible gris, chacune contenant un volume de 1 mL. Présenté en boîtes de 25 fioles.
- Le kétorolac trométhamine à 30 mg / mL est présenté en fioles à dose unique de 2 mL, pourvues d'un bouchon et d'un capuchon amovible pourpre, chacune contenant un volume de 2 mL. Présenté en boîtes de 25 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

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

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

L'administration de Kétorolac trométhamine injectable, USP conjointement à tout autre AINS, N'est PAS recommandée, à l'exception de l'AAS à faible dose pour la prophylaxie cardiovasculaire, vu l'absence de

toute preuve d'effet synergique bénéfique et la possibilité de réactions indésirables supplémentaires (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicilique [AAS] ou autres AINS).

Carcinogenèse et mutagenèse

(Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE : Études de toxicité chronique, Génotoxicité).

Cardiovasculaire

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

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

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

L'utilisation d'AINS, tels que le Kétorolac trométhamine injectable, USP peut entraîner l'apparition d'une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut en retour accroître le risque de survenue d'événements cardiovasculaires tels que décrits ci-dessus. Il faut donc surveiller régulièrement la tension artérielle. On doit considérer l'arrêt du traitement avec le Kétorolac trométhamine injectable, USP en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension.

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

Chez les patients à risque élevé de subir un événement indésirable cardiovasculaire, on doit d'abord envisager d'autres stratégies de traitement NE faisant PAS appel aux AINS. **Afin de réduire au minimum les risques d'apparition d'événements indésirables cardiovasculaires, on doit administrer la plus faible dose efficace dans le cadre d'un traitement d'aussi courte durée que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Effets potentiels sur la conduite automobile et l'utilisation de machines : Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression avec l'utilisation de kétorolac trométhamine. Par conséquent, les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses qui nécessitent de la vigilance.

Endocrinien et métabolisme

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

Gastro-intestinal

Une grave toxicité gastro-intestinale, parfois mortelle (ulcère gastrique, ulcère gastro-duodénal, inflammation, perforation, obstruction et saignement gastro-intestinal), peut survenir en tout temps, avec ou sans symptôme, chez les patients prenant des AINS, tel le Kétorolac trométhamine injectable, USP. Des problèmes mineurs du tractus digestif supérieur, comme la dyspepsie, peuvent survenir couramment à tout moment. Le professionnel de la santé doit rester attentif aux ulcérations et aux saignements chez les patients traités par le Kétorolac trométhamine injectable, USP, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux antérieurs. La plupart des événements gastro-intestinaux mortels signalés spontanément sont survenus chez des patients âgés ou affaiblis, de sorte que le traitement de cette population mérite une attention toute particulière. L'incidence de ces complications augmente avec les doses croissantes. Pour réduire au minimum le risque de réaction gastro-intestinale, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible. Chez les patients présentant un risque élevé, on doit envisager d'autres traitements ne faisant pas appel aux AINS (voir 7.1 Populations particuliers, 7.1.4 Personnes âgées).

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

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP doit être prescrit avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou de saignement gastro-intestinal, puisque ces derniers présentent un risque 10 fois supérieur de souffrir de saignements gastro-intestinaux avec la prise d'AINS par rapport aux patients ne présentant pas ces facteurs de risque.

Parmi les autres facteurs de risque d'ulcère gastro-intestinal et de saignement, on retrouve l'infection à *Helicobacter pylori*, l'âge avancé, un usage prolongé d'AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, une santé généralement déficiente et un traitement conjoint à l'aide d'un des médicaments suivants :

- Anticoagulant (p. ex., warfarine)
- Agent antiplaquettaire (p. ex., AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïde oral (p. ex., prednisone)

- Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

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

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

Génito-urinaire

Certains AINS causent des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent survenir à n'importe quel moment après l'instauration du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lors de la poursuite du traitement. En présence de symptômes urinaires sans autre explication, **il faut arrêter immédiatement le traitement** par le Kétorolac trométhamine injectable, USP pour vérifier si les symptômes disparaissent. Cet arrêt doit se faire avant d'effectuer des tests urologiques ou d'instaurer tout traitement.

Hématologique

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

Anticoagulants : Les résultats de nombreuses études ont révélé que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmentait le risque de saignements. L'administration conjointe de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de warfarine nécessite un suivi étroit du rapport international normalisé (RIN).

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

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le Kétorolac trométhamine injectable, USP à des patients qui reçoivent un traitement modifiant l'hémostase, et exercer une étroite surveillance. L'usage concomitant du kétorolac trométhamine avec de la warfarine, des dextrans et de l'héparine à faible dose (2 500 et 5 000 unités toutes les 12 h), à titre prophylactique, peut également accroître les risques de saignements.

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

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

L'administration de kétorolac trométhamine conjointement avec deux doses de 5 000 U d'héparine à 11 volontaires sains a entraîné un temps de saignement moyen de 6,4 minutes (3,2 à 11,4 minutes) en comparaison d'un temps moyen de 6 minutes (3,4 à 7,5 minutes) pour l'héparine seule, et de 5,1 minutes (3,5 à 8,5 minutes) pour un placebo.

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

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent prolonger le temps de saignement. Le kétorolac trométhamine ne modifie pas la numération plaquettaire, le temps de Quick, ni le temps de céphaline.

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

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

L'administration concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP avec une faible dose d'AAS, accroît le risque d'apparitions d'ulcères gastro-intestinaux et des complications qui y sont associées.

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

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

Hémorragie et utilisation périopératoire de kétorolac trométhamine : Des hématomes postopératoires et d'autres symptômes de saignement de la plaie ont été signalés lors de l'administration périopératoire de kétorolac trométhamine par voie intramusculaire. Le médecin doit envisager le risque de saignement quand l'hémostase est critique, comme entre autres dans les cas de résection de la prostate, d'amygdalectomie ou de chirurgie esthétique. Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué en présence de troubles de la coagulation. On recommande une observation attentive lorsque le Kétorolac trométhamine injectable, USP doit être administré à des patients qui reçoivent un traitement médicamenteux modifiant l'hémostase. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

On doit évaluer tout patient présentant des symptômes ou des signes suggérant une dysfonction hépatique ou présentant des anomalies des tests de la fonction hépatique en vue de déceler la survenue de réactions hépatiques plus graves durant le traitement à l'aide de ce médicament. Des réactions

hépatiques graves, comme l'ictère et des cas d'hépatite mortels, la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique, dont certains cas se sont révélés mortels, ont été rapportées avec des AINS.

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

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

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

Immunitaire

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

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

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

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

Méningite aseptique : Avec certains AINS, on a, dans de rares cas, observé les symptômes de la méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre et obscurcissement de la conscience). Les patients présentant des maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, maladies du collagène mixtes, etc.) semblent plus prédisposés. C'est

pourquoi, chez ces patients, le prestataire de soins de santé doit rester attentif à l'apparition de cette complication.

Surveillance et tests de laboratoire

Les tests ou la surveillance suivants sont recommandés pour diverses populations prenant du Kétorolac trométhamine injectable, USP. Ce n'est pas une liste exhaustive.

Cardiovasculaire : La tension artérielle doit être surveillée (en cas d'antihypertenseurs concomitants et chez les patients sensibles présentant une rétention hydrique). Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Hématologie : Un traitement concomitant avec des anticoagulants nécessite une surveillance étroite du rapport international normalisé (INR). L'hémoglobine, l'hématocrite, les globules rouges (GR), les globules blancs (GB) et les plaquettes peuvent nécessiter une surveillance. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

La concentration plasmatique de lithium (en cas de coprescription de lithium) doit être surveillée. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Hépatique : Les transaminases et la bilirubine sériques doivent être surveillées pendant le traitement par le Kétorolac trométhamine injectable, USP. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.

Ophtalmologique : Un examen ophtalmologique peut être nécessaire. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique.

Grossesse : Si le Kétorolac trométhamine injectable, USP est administré entre le milieu (environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre, il est recommandé de surveiller de près le volume de liquide amniotique chez les femmes enceintes sous Kétorolac trométhamine injectable, USP, car le Kétorolac trométhamine injectable, USP peut entraîner une réduction du volume de liquide amniotique et même oligohydramnios. Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 3 ENCADRÉ SUR LE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7.1.1 Femmes enceintes.

Rénal : La créatinine sérique, la clairance de la créatinine et l'urée sérique doivent être vérifiées chez le patient pendant le traitement par le Kétorolac trométhamine injectable, USP. Les électrolytes, y compris le potassium sérique, doivent être surveillés. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 3 ENCADRÉ SUR LE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Neurologique

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

Ophtalmologie

On a signalé des cas de vision brouillée ou de baisse de l'acuité visuelle lors de l'emploi d'AINS. Si de tels symptômes se manifestent la prise du Kétorolac trométhamine injectable, USP doit être interrompue et

un examen ophtalmologique doit être effectué. Un examen ophtalmologique doit être effectué à intervalles réguliers chez tout patient recevant des AINS pendant une longue période.

Considérations périopératoires

(Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Pontage aorto-coronarien, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies et utilisation périopératoire de Kétorolac trométhamine injectable, USP).

Psychiatrique

Certains patients peuvent souffrir de dépression et d'insomnie avec l'utilisation d'AINS, comme le kétorolac trométhamine injectable.

Rénal

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

L'insuffisance rénale due à la prise d'AINS a été notée chez des patients présentant une affection rénale préexistante entraînant la réduction du volume sanguin ou du débit sanguin rénal, où les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de l'irrigation sanguine rénale et du taux de filtration glomérulaire (TFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines qui cause une détérioration de la fonction rénale. Les patients qui risquent le plus d'éprouver ce genre de complication sont ceux qui présentent déjà une insuffisance rénale (TFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), ceux qui sont déshydratés, ceux qui font l'objet de restrictions sodiques, ceux atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, des diurétiques ainsi que les patients âgés. On a rapporté des cas d'insuffisance rénale grave et potentiellement mortels chez des patients qui présentaient jusque-là une fonction rénale normale ou anormale après un traitement à court terme avec un AINS. Même les patients à risque qui tolèrent bien le traitement par les AINS dans des conditions stables peuvent se retrouver en état de crise à la suite d'un stress additionnel (p. ex., déshydratation due à une gastro-entérite). Après l'arrêt de l'AINS, on note habituellement un retour à l'état préthérapeutique.

Les AINS, tels que le Kétorolac trométhamine injectable, USP, doivent être administrés avec prudence aux patients très déshydratés. On recommande de réhydrater le patient avant de commencer le traitement. On doit aussi faire preuve de circonspection chez les patients présentant une maladie rénale.

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

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

Équilibre hydroélectrolytique : L'utilisation d'AINS, tels que le kétorolac trométhamine, peut entraîner une rétention sodique proportionnelle à la dose qui peut se solder par une rétention d'eau et de l'œdème qui, à leur tour, entraînent une augmentation de la tension artérielle et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. On a aussi observé une rétention de chlorure de sodium, une oligurie et des élévations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine chez des patients traités par le

kétorolac trométhamine. On doit donc prescrire avec prudence le Kétorolac trométhamine injectable, USP aux patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, de diminution de la fonction cardiaque, d'hypertension, ou encore aux patients âgés ou ceux qui présentent d'autres états pouvant prédisposer à la rétention d'eau (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaires).

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

Il faut périodiquement contrôler les électrolytes chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité : L'emploi du kétorolac trométhamine, comme tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la prostaglandine par l'intermédiaire de la cyclo-oxygénase, risque de nuire à la fertilité et n'est donc pas recommandé pour les femmes qui désirent concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont de la difficulté à devenir enceintes ou qui se soumettent à des examens pour infertilité, on doit envisager le retrait du Kétorolac trométhamine injectable, USP. Voir 7.1.1 Femmes enceintes.

Respiratoire

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

Peau

Réactions cutanées graves : Après la commercialisation de certains AINS, comme le kétorolac trométhamine, leur utilisation a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale ou pouvant nuire à la santé du patient, telles que :

- éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS),
- syndrome de Stevens-Johnson,
- nécrolyse épidermique toxique (NET),
- dermatite exfoliative,
- érythème polymorphe.

Le risque de telles manifestations graves semble être plus élevé au début du traitement; dans la majorité des cas, l'apparition des symptômes s'est habituellement produite au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'administration du médicament est interrompue et si un traitement approprié est instauré. Les patients doivent être avisés de cesser de prendre leur AINS à la première apparition d'éruption cutanée, de lésions de la muqueuse ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Les patients doivent consulter immédiatement leur médecin afin d'obtenir une évaluation de la réaction et des directives concernant les mesures à prendre, y compris les autres traitements qui devront être possiblement interrompus.

Le syndrome de DRESS se manifeste généralement, mais pas exclusivement, sous forme de fièvre, d'éruption cutanée (rash), de lymphadénopathie et/ou d'œdème du visage. D'autres manifestations

cliniques peuvent inclure l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite. Parfois, les symptômes du syndrome de DRESS peuvent ressembler à une infection virale aiguë, et de l'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que la manifestation de ce trouble varie, d'autres organes qui ne sont pas mentionnés ici peuvent être concernés. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même si les éruptions cutanées ne sont pas apparentes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes : Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison de risques de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque le Kétorolac trométhamine injectable, USP est prescrit pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse, en particulier à partir du milieu jusqu'à la fin du deuxième trimestre (vers la 20^{e} semaine), en raison du risque possible de dysfonctionnement rénal fœtal pouvant se traduire par une réduction du volume de liquide amniotique, voire un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale.

Les études publiées et les rapports de postcommercialisation décrivent une association entre l'utilisation d'AINS par la mère à environ 20 semaines et plus de la grossesse et un dysfonctionnement rénal fœtal menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale. Il a été démontré que les AINS causent une importante réduction de la production d'urine par le fœtus, phénomène qui précèderait la diminution du volume de liquide amniotique. Un nombre limité de cas a également été signalé associant l'utilisation d'AINS par la mère avec dysfonctionnement rénal néonatal et insuffisance rénale néonatale sans oligoamnios, dont certains cas étaient irréversibles, même après l'interruption du traitement.

Ces effets indésirables sont observés, en moyenne, après des jours ou des semaines de traitement, bien que les cas d'oligoamnios aient été rarement rapportés 48 heures après le début d'un traitement AINS. Les complications d'un oligoamnios prolongé peuvent inclure, par exemple, des contractions musculaires involontaires et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas d'insuffisance rénale néonatale signalés après la commercialisation du produit, des procédures invasives, telles que l'exsanguinotransfusion ou la dialyse, ont été nécessaires.

Si, à la suite de l'évaluation des risques et des avantages, l'administration d'un traitement AINS est jugée nécessaire entre le milieu (vers environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre de grossesse, l'utilisation doit être limitée à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. Il est également recommandé que la surveillance échographique du liquide amniotique soit envisagée si le traitement par le Kétorolac trométhamine injectable USP s'étend au-delà de 48 heures et que le traitement soit interrompu en présence d'oligoamnios, et qu'un suivi médical approprié ait ensuite lieu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet défavorable sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données d'études épidémiologiques semblent mettre en évidence un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été associée à une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la mortalité embryofœtale. En outre, une augmentation de la fréquence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été signalée chez les animaux qui ont reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué pendant le travail et l'accouchement, car, par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, ils peuvent nuire à la circulation fœtale et inhiber les contractions utérines, augmentant ainsi le risque d'hémorragie utérine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les patients pédiatriques. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : Les patients âgés de plus de 65 ans (ci-après désignés sous le vocable de personnes âgées ou de patients âgés) et ceux qui sont frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter toute une variété de réactions indésirables lors de la prise d'AINS. L'incidence de ces réactions indésirables s'accroît avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien la présence d'ulcérations et de saignements. La plupart des événements gastro-intestinaux mortels se sont produits au sein de cette population. Les patients âgés sont également à risque de présenter des lésions dans la partie inférieure de l'œsophage, y compris des ulcérations et des saignements. On doit, chez de tels patients, envisager l'administration d'une dose initiale inférieure à celle habituellement recommandée et ajuster ensuite la posologie individuellement, au besoin et sous étroite surveillance.

L'expérience postcommercialisation acquise avec le kétorolac trométhamine semble indiquer que le risque d'hémorragie, de perforation et d'ulcères gastro-intestinaux est plus élevé chez les personnes âgées, et que la plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles signalées spontanément surviennent dans la population âgée. Ceci s'applique surtout aux patients âgés qui reçoivent une dose quotidienne moyenne supérieure à 60 mg de kétorolac trométhamine. Le kétorolac étant éliminé plus lentement chez les personnes âgées (voir 10.3 Pharmacocinétique), il faut faire preuve d'une plus grande prudence et prescrire la dose efficace la plus faible (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

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

Tableau 1 Réactions indésirables au médicament les plus fréquentes dans les essais cliniques (10 13 %, 4-9 % et 2-3 %)

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (≤ 1 %)

Tableau 2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (≤ 1 %)

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Neurologique	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
Gastro-intestinal	flatulence, anorexie, constipation, diarrhée, dyspepsie, plénitude gastro-intestinale, hémorragie digestive, douleurs gastro-intestinales, méléna, mal de gorge, anomalies de la fonction hépatique, rectorragie, stomatite

Cardiovasculaire	hypertension, douleur thoracique, tachycardie, hémorragie, palpitations, embolie pulmonaire, syncope, tachycardie ventriculaire, pâleur, bouffées vasomotrices
Point d'injection	réaction au point d'injection
Organisme entier	asthénie, fièvre, dorsalgie, frissons, douleur, cervicalgie
Organes des sens	dysgueusie, acouphène, vision brouillée, diplopie, hémorragie rétinienne
Musculosquelettique	myalgie, mouvements brefs et saccadés
Respiratoire	asthme, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hoquet, rhinite
Peau	prurit, éruption, hématome sous-cutané, trouble cutané
Génito-urinaire	dysurie, rétention d'urine, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions, vaginite
Endocrinien/métabolisme	œdème, hypokaliémie, hypovolémie
Hématologique	anémie, trouble de la coagulation, purpura

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

Résultats des essais cliniques

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation du médicament chez des patients ayant reçu l'une ou l'autre préparation de kétorolac trométhamine (comprimés et injection) :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, éruption maculopapuleuse, urticaire, alopécie, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, ecchymose, photosensibilité cutanée, dermatite photosensible, érythème noueux, œdème de Quincke, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections des organes de reproduction et du sein : infertilité féminine.

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

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

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

Affections rénales et 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 respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme, dépression respiratoire, pneumonie, œdème pulmonaire.

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.

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 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.

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale, ulcération gastro-duodénale, perforation gastro-intestinale, obstruction gastro-intestinale, pancréatite, méléna, œsophagite, hématémèse, 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 hématologiques et lymphatiques : hémorragie de la plaie postopératoire nécessitant rarement une transfusion sanguine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), thrombopénie, épistaxis, leucopénie, hématome et augmentation du temps de saignement, éosinophilie, agranulocytose, anémie aplastique, anémie hémolytique, lymphadénopathie et pancytopénie.

Troubles oculaires : vision anormale, névrite optique.

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 :** Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est contre-indiqué chez les patients recevant actuellement de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou des AINS en raison du risque cumulatif d'effets secondaires graves liés aux AINS. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament.
- **Pentoxifylline :** L'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de pentoxifylline est contre-indiquée en raison du risque accru de saignement. 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 de l'augmentation significative des taux plasmatiques de kétorolac (augmentation d'environ trois fois) et de la demi-vie terminale (augmentation d'environ deux fois). Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament.

9.3 Interactions médicament-comportement

Effets potentiels sur la conduite et l'utilisation de machines : Certains patients peuvent 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, nécessitent d'être vigilants.

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 médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	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 *in vitro* ont indiqué que, à des concentrations thérapeutiques de salicylates	L'utilisation concomitante du kétorolac trométhamine en supplément à la plupart des AINS, y compris ceux en vente libre (tels que l'AAS et l'ibuprofène) à fins analgésiques et/ou anti-inflammatoire est normalement contre-

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		(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 du kétorolac trométhamine non lié. 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. L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et d'AAS ou d'autres AINS augmente le risque de saignement.	indiquée en raison de l'absence de preuve en faveur de bénéfices synergiques et de la possibilité d'effets indésirables supplémentaires et d'un risque accru d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. L'exception est l'usage d'une faible dose d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire pendant la prise d'un autre AINS à des fins analgésiques et/ou anti-inflammatoires, tout en gardant à l'esprit qu'une administration concomitante d'AINS est associée à des réactions indésirables supplémentaires.
Inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine et bêtabloquants	T	Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des bêtabloquants (y compris le propranolol). 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.	La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être surveillées plus étroitement dans une telle situation, car il peut y avoir occasionnellement une augmentation substantielle de la tension artérielle. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal.
Antiacides	S. O.	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	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		ne permet de continuer le kétorolac trométhamine lors et en cas d'apparition de ces effets indésirables.	
Anticoagulants	EC	Le kétorolac trométhamine et les anticoagulants, tels que la warfarine, ont un effet synergique sur les hémorragies. L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et d'anticoagulants 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Anticoagulants.
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 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 inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque les agents antiplaquettaires sont combinés aux AINS, tels que le kétorolac trométhamine.	Surveiller les patients pour déceler tout signe d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Effets anti-plaquettaires.
Cyclosporine et tacrolimus	EC	Hyperkaliémie en cas d'utilisation concomitante de cyclosporine. L'inhibition de l'activité rénale des prostaglandines par les AINS, dont le kétorolac trométhamine, peut augmenter l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus.	Les patients doivent être surveillés pour un ajustement nécessaire de la posologie. Surveiller les patients pour détecter les signes d'aggravation de la fonction rénale. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal.
Digoxine	C	Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques des glucosides cardiaques lorsqu'ils sont	Un suivi accru et un ajustement de la dose de glucosides digitaliques peuvent être nécessaires durant et suivant un

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		administrés conjointement avec de glucosides cardiaques. L'utilisation concomitante du kétorolac trométhamine avec de la digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations de digoxine, ce qui peut causer une intoxication digitalique. Le kétorolac trométhamine n'affecte pas la liaison de la digoxine aux protéines.	traitement concomitant d'AINS.
Diurétiques	EC	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. Cet effet a été attribué à l'inhibition par les AINS de la synthèse rénale des prostaglandines. Le kétorolac trométhamine réduit la réponse diurétique au furosémide d'environ 20 % chez les sujets normovolémiques. La coadministration avec des diurétiques peut entraîner une réduction de l'effet diurétique et augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.	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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal.
Glucocorticoïdes	EC	L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les ulcères et les hémorragies, en particulier chez les personnes âgées (de plus de 65 ans).	Surveiller les patients, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans, pour détecter tout signe hémorragique. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal.
Lithium	EC	Les AINS ont provoqué des hausses des taux plasmatiques de lithium et des réductions de la clairance rénale du lithium, entraînant une	Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium chez les patients lors de l'arrêt ou

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		augmentation des concentrations plasmatiques de lithium 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 plasmatiques de lithium ont été observés durant le traitement avec le kétorolac trométhamine.	du début du traitement par AINS.
Méthotrexate	S. O.	L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité liée au méthotrexate (p. ex., 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 de kétorolac trométhamine.
Relaxants musculaires non dépolarisants	T	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 et de relaxants musculaires non dépolarisants, il faut surveiller les patients pour déceler les signes d'apnée.
Opioïdes	É		Il a été démontré que le kétorolac réduit le besoin d'une analgésie opioïde

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			concomitante lorsqu'il est administré pour le soulagement de la douleur postopératoire.
Pémétrexed	EC	L'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et du pémétrexed peut augmenter le risque de myélosuppression, de toxicité rénale et digestive associée au pémétrexed.	Lors de l'utilisation concomitante de kétorolac trométhamine et de pémétrexed, 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 pémétrexed. En l'absence de données concernant une interaction potentielle entre le pémétrexed et les AINS à demi-vie plus longue (par exemple, meloxicam, nabumétone), 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 pémétrexed.
Pentoxifylline		Lors de l'administration conjointe de kétorolac trométhamine et de pentoxifylline, on observe une tendance accrue d'hémorragies.	L'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			pentoxifylline est contre-indiquée.
Probénécide	EC	L'administration concomitante de kétorolac trométhamine et de probénécide entraîne une diminution de la clairance et du volume de distribution du kétorolac ainsi qu'une augmentation importante de ses taux plasmatiques (d'environ trois fois) et de sa demi-vie terminale (d'environ deux fois).	L'utilisation concomitante de Kétorolac trométhamine injectable, USP et de 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 et de médicaments psychoactifs, il convient de surveiller les patients pour déceler d'éventuelles hallucinations.
Antibiotiques de type quinolone	EC	Des données issues d'études 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)	É	L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcères gastro-intestinaux et d'hémorragies.	Surveiller les patients pour déceler tout signe d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
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 hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant à la zidovudine et à l'ibuprofène.	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; S. O. = sans objet

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

10.1 Mode d'action

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

10.3 Pharmacocinétique

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

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

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

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

Absorption :

Le kétorolac trométhamine a été absorbé rapidement (T_{max} entre 0,25 et 1,5 h) 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 il a été de 0,15 L/kg, en moyenne, chez l'humain (> 99 %).

Le kétorolac s'est révélé très fortement lié aux protéines plasmatiques 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 heures. La clairance plasmatique totale était en moyenne à 0,35 mL/min/kg, chez l'humain.

Métabolisme :

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

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

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

Le profil du métabolisme et de l'élimination du kétorolac et de ses métabolites a été similaire après administration par voies orale, intraveineuse et intramusculaire. La plus grande part de la radioactivité circulant dans le plasma a été attribuée au kétorolac à 96 %, en moyenne, chez l'humain. Des conjugués de kétorolac n'ont pas été décelés dans le plasma. Le métabolite p-hydroxy, essentiellement inactif si on le compare au kétorolac, a toutefois été décelé dans le plasma humain. Le kétorolac et ses métabolites ont été éliminés principalement dans l'urine à 92 %, en moyenne, chez l'humain.

Élimination :

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

Populations particulières et états pathologiques :

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** La demi-vie plasmatique terminale du kétorolac est plus longue que chez les jeunes volontaires sains d'une moyenne de 7 heures (fourchette de 4,3 à 8,6 heures). La clairance plasmatique totale peut être inférieure à celle des jeunes volontaires sains, d'une moyenne de 0,019 L/h/kg.
- **Grossesse et allaitement :** Voir 7.1.1 Femmes enceintes.

- **Insuffisance hépatique :** Les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont présenté aucun changement cliniquement important en ce qui concerne la pharmacocinétique du kétorolac, quoique l'on ait observé une prolongation de la T_{max} et de la demi-vie terminale, comparativement aux jeunes volontaires sains.
- **Insuffisance rénale :** L'élimination du kétorolac est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme le montre la demi-vie plasmatique prolongée et la diminution de la clairance plasmatique totale comparativement aux jeunes sujets en bonne santé. La vitesse d'élimination est plus lente de façon à peu près proportionnelle au degré d'insuffisance rénale, sauf pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave, chez lesquels la clairance plasmatique du kétorolac est plus élevée que ce que permettrait d'estimer le degré d'insuffisance rénale à lui seul.

Tableau 4 influence de l'âge et des fonctions hépatique et rénale sur la clairance et la demi-vie terminale du kétorolac trométhamine intramusculaire[1] et oral[2]

Types de sujets	Clairance totale (en L/h/kg)[3]		Demi-vie terminale (en heures)	
	VOIE INTRA-MUSCULAIRE MOYENNE (extrêmes)	VOIE ORALE MOYENNE (extrêmes)	VOIE INTRA-MUSCULAIRE MOYENNE (extrêmes)	VOIE ORALE MOYENNE (extrêmes)
Sujets normaux Voie intramusculaire (n = 54) Voie orale (n = 77)	0,023 (0,01 - 0,046)	0,025 (0,013 - 0,05)	5,3 (3,5 - 9,2)	5,3 (2,4 - 9)
Sujets âgés en bonne santé Voie intramusculaire (n = 13) Voie orale (n = 12) (âge moyen = 72; extrêmes = 65-78)	0,019 (0,013 - 0,034)	0,024 (0,018 - 0,034)	7 (4,7 - 8,6)	6,1 (4,3 -7,6)
Insuffisants hépatiques Voies intramusculaire et orale (n = 13)	0,029 (0,013 - 0,066)	0,033 (0,019 - 0,051)	5,4 (2,2 - 6,9)	4,5 (1,6 - 7,6)
Insuffisants rénaux Voies intramusculaire et orale (n = 9) (créatinine sérique de 1,9 à 5 mg/dL)	0,014 (0,007 - 0,043)	0,016 (0,007 - 0,052)	10,3 (8,1 - 15,7)	10,8 (3,4 - 18,9)
Sujets en dialyse rénale Voie intramusculaire (n = 9)	0,016 (0,003 - 0,036)	S. O.	13,6 (8 - 39,1)	S. O.

[1] Évaluation à partir de l'administration intramusculaire de doses uniques par voie i. m. de 30 mg de kétorolac trométhamine

[2] Évaluation à partir de l'administration intramusculaire de doses uniques par voie orale de 10 mg de kétorolac trométhamine

[3] Litres/heure/kilogramme

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière et du gel. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

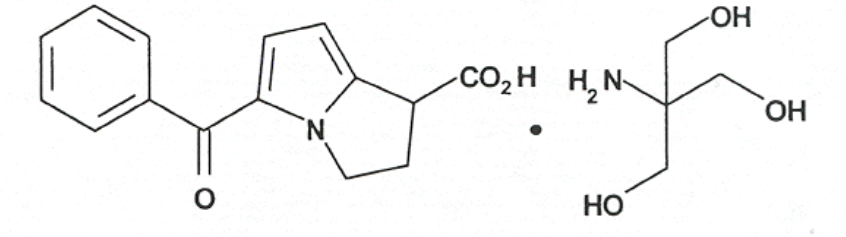
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	kétorolac trométhamine
Nom chimique :	(±)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1- acide carboxylique, 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1, 3-propanediol.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{15}H_{13}NO_3 \bullet C_4H_{11}NO_3$, 376,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	Aspect physique : Le kétorolac trométhamine est une poudre cristalline blanche à blanc cassé.
Solubilité :	Très soluble dans l'eau et le méthanol, et légèrement soluble dans l'alcool, l'alcool déshydraté et le tétrahydrofurane, la substance est pratiquement insoluble dans l'acétone, le dichlorométhane, le toluène, l'éthylacétate, le dioxane, l'hexane, l'alcool butylique et l'acétonitrile.
pKa et pH :	Le pKa est de 3,46. Le pH d'une solution à 1 % (p/v) dans de l'eau purifiée exempte de dioxyde de carbone est compris entre 5,7 et 6,7.
Point de fusion :	La substance fond à environ 162 °C et se dégrade.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Animal	Souche	Sexe	Voie	DL_{50} (mg/kg)
Souris	HLA-SW/ICR	F	Orale	environ 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	Orale[+]	529 (281 - 1540)*
Rat	COX-SD	F	Orale	112 (68 - 191)*
Rat	COX-SD	M/F	Orale[+]	100 - 400
Souris	HLA-SW/ICR	F	Intrapéritonéale	> 400
Souris	HLA-SW/ICR	M/F	Intrapéritonéale[+]	473 (315 - 771)*
Rat	COX-SD	F	Intrapéritonéale	158 (101 - 248)*
Rat	COX-SD	M/F	Intrapéritonéale[+]	100 - 400

Remarque :

* Intervalle de confiance de 95 %

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

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

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

Sensibilisation :

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

Irritation veineuse :

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

Une solution renfermant de l'éthanol à 10 % et du kétorolac trométhamine en concentration de 10 ou de 30 mg/mL a été injectée dans la veine marginale de l'oreille gauche de 6 lapins (albinos de Nouvelle-Zélande). Seul l'excipient a été administré dans l'oreille droite. Aucune irritation liée au médicament n'a

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

Études de toxicité subchronique

Voie orale :

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

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

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

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

Voie intraveineuse :

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

Voie intramusculaire :

Du kétorolac trométhamine a été administré quotidiennement par voie intramusculaire à des lapins à raison de 0 (solution salée témoin), 10 ou 15 mg pendant 29 jours consécutifs. Chaque groupe était composé de 3 mâles et de 3 femelles, et chaque animal a reçu un volume de solution injectable de 0,5 mL.

Aucun changement clinique lié au traitement ne s'est manifesté pendant l'étude. Chez certains animaux traités, des changements hématologiques minimes ou légers sont survenus. L'examen macroscopique

ou microscopique des points d'injection a révélé une hémorragie focale, une dégénérescence des fibres musculaires et une infiltration de leucocytes mixtes chez tous les groupes.

Cinq groupes de singes cynomolgus, composés chacun de 3 mâles et de 3 femelles, ont reçu des injections intramusculaires de solution salée, d'excipient ou de kétorolac trométhamine à raison de 4,5, de 9 ou de 13,5 mg/kg/jour pendant trois mois. Les injections étaient administrées trois fois par jour et le volume de la dose était de 0,15, 0,15, 0,05, 0,1 ou 0,15 mL/kg/dose, respectivement, pour les groupes recevant la solution salée, l'excipient et les doses faible, moyenne et forte. Les points d'injection du premier et des 7 derniers jours ont été pris en note à des fins d'examen histologique.

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

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

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

Études de toxicité chronique

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

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

Avant la fin de l'étude, 3 des 6 animaux traités par la dose faible, 9 des 60 recevant la dose moyenne et 52 des 60 traités par la dose élevée sont morts ou ont dû être sacrifiés en raison de leur état clinique lamentable. La cause de l'affaiblissement ou de la mort de la plupart des animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée était liée à des érosions ou à l'ulcération de la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin. Beaucoup de ces animaux étaient anémiques. À toutes les doses administrées, on a observé des lésions inflammatoires au niveau des reins, en particulier chez les femelles. Une interruption apparente de l'activité du cycle ovarien a été constatée sur le plan histologique. On a signalé que les inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase bloquent l'ovulation par leur activité centrale.

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

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

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

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

Aucune différence liée au médicament n'a été notée dans l'état clinique des animaux survivants. On a observé chez les mâles une baisse, liée à la dose, de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine et de la concentration en hémoglobine. Les femelles n'ont pas été aussi gravement atteintes que les mâles, mais elles ont présenté une baisse marginale de quelques paramètres à certains intervalles (surtout dans le groupe recevant la dose la plus élevée). Ces résultats d'analyses se sont normalisés chez les animaux après une période de rétablissement de 2 mois sans traitement. Les mâles ont présenté une hausse significative de l'azote uréique du sang, dont l'ampleur augmentait selon la dose et la durée d'exposition au produit. Les femelles n'ont présenté aucun changement de l'azote uréique du sang, mais on a constaté une augmentation significative de la créatinine sérique aux intervalles de 9 et de 12 mois chez les femelles du groupe recevant la dose élevée.

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

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

Génotoxicité :

Des études *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 :

Le pouvoir cancérogène du kétorolac trométhamine ajouté à la nourriture a été évalué au cours d'une étude de 18 mois.

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

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

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

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

Une étude de 24 mois a été menée chez le rat pour évaluer le potentiel pouvoir cancérogène du kétorolac trométhamine. Cinquante rats Sprague-Dawley des deux sexes ont reçu dans leur régime alimentaire 0,8, 2 ou 5 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, à l'exception d'une coloration rougeâtre anormale des urines plus fréquente chez les mâles traités que chez les témoins. La durée de vie a été sensiblement plus courte chez les mâles traités à forte dose et chez les femelles traitées à doses moyenne et élevée que chez les témoins.

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Fertilité et reproduction

Rats femelles :

Une étude a porté sur deux générations de rats femelles dans le but d'y évaluer les effets du kétorolac trométhamine sur la fécondité et la reproduction. Des groupes de 40 rates ont reçu un mélange de nourriture et du médicament fournissant des doses de 0 (placebo témoin), 1, 4 ou 16 mg/kg/jour. Les rates (P1) ont été traitées à partir du 14^{e} jour avant l'accouplement jusqu'au 13^{e} jour de la gestation ou jusqu'à ce que les petits (FQA1) aient été sevrés, soit 21 jours après la mise bas. La capacité des petits de se reproduire a également été étudiée chez leur progéniture (F_2).

Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur l'état de la reproduction au 13^{e} jour de la gestation. Quelques femelles traitées sont mortes pendant l'étude; on a considéré que les causes de mortalité étaient une gastro-entéropathie, une néphropathie ou la dystocie.

La durée de la gestation a été augmentée significativement dans le groupe recevant la dose élevée (femelles P1), soit une médiane de 25 jours comparativement à 22 jours chez les témoins. On a observé une légère augmentation de la durée de la gestation (médiane de 22,5 jours) dans le groupe traité à dose moyenne par rapport au groupe témoin. Une baisse du nombre de nouveau-nés vivants et une baisse de l'indice de survie ont été constatées dans le groupe traité à dose élevée comparativement au groupe témoin. Aucun petit né du groupe recevant la dose élevée n'a survécu au quatrième jour de vie. On a observé une baisse des indices de survie (jusqu'à 7 jours) dans le groupe recevant la dose moyenne comparativement au groupe témoin. Les données recueillies sur les soins maternels et la lactation ont été comparables dans le groupe témoin et les groupes traités à dose faible et à dose moyenne. L'état clinique et le poids corporel des petits de la première génération (F_1) qui ont survécu ont été comparables dans tous les groupes. L'évaluation du comportement et du développement postnatals des petits F_1 n'a indiqué aucun effet lié au traitement. La capacité de reproduction des petits F_1 et la survie de leur progéniture (petits F_2) 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 F_0 et une réduction de la taille de la portée F_1 lorsque la dose était de 16 mg/kg/jour, de même qu'une prolongation de la période de gestation et une réduction de la survie néonatale lorsque les doses étaient de 4 et de 16 mg/kg/jour.

Rats mâles :

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

On n'a constaté aucun changement lié au médicament dans l'état clinique des mâles. Le poids corporel et l'apport alimentaire n'ont pas été modifiés par le traitement médicamenteux. Aucune différence

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

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

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

Étude sur la reproduction pendant les périodes périnatale et postnatale :

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

Le kétorolac trométhamine administré à raison de 9 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 quatrième et au septième jour du post-partum comparativement à celui des petits du groupe témoin.

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

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

Tératologie :

Des études ont été menées chez le rat et le lapin. Des rates (25 par groupe) ont reçu du kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour du 6^{e} au 15^{e} jour de la gestation à raison de 0 (excipient témoin), 0,1, 0,5 ou 3,6 mg/kg/jour.

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

Dans une seconde étude, des rates auxquelles on avait administré du kétorolac trométhamine par gavage une fois par jour à raison de 10 mg/kg ont montré de la pâleur, un pelage rugueux et un gain pondéral inférieur à celui des femelles témoins. Une femelle est morte le 15^{e} jour de la gestation; on a constaté une ulcération duodénale et une péritonite que l'on a jugées reliées au traitement. On n'a

observé aucun effet toxique ni létal chez les embryons. L'examen externe et l'examen du squelette ou des viscères des fœtus n'ont révélé aucun changement tératogène attribuable au composé à l'étude.

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

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

On n'a décelé aucune différence significative sur le plan statistique ou 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 RÉFÉRENCE

1. Pr Ketorolac (Tromethamine Injection USP) (solution, 30 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 256941, Monographie de produit, Sandoz Canada Inc. (23 octobre 2023)
2. Pr TORADOL IM (solution, 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 267937, Monographie de produit, Atnahs Pharma UK Limited. (3 avril 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

[Pr] KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE INJECTABLE, USP

Kétorolac trométhamine injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre le **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 du **Kétorolac trométhamine injectable, USP**.

Mises en garde et précautions importantes

Troubles cardiaques et vasculaires :

- Le Kétorolac trométhamine injectable, USP peut causer des troubles cardiaques et vasculaires, comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, des caillots sanguins, une hypertension artérielle et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- Le risque d'avoir des problèmes cardiaques est plus élevé si vous prenez du 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 crise cardiaque, douleurs thoraciques, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, pression artérielle élevée ou diabète.

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

- Le 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** le 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 le Kétorolac trométhamine injectable, USP **uniquement** si votre professionnel de santé vous le prescrit.
- Les médicaments, comme le 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 le 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 le Kétorolac trométhamine injectable, USP.

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

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

Comment le Kétorolac trométhamine injectable, USP agit-il?

- Le 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.
- Le Kétorolac trométhamine injectable, USP traite uniquement les symptômes et soulage la douleur et l'inflammation aussi longtemps que vous le prenez. Le Kétorolac trométhamine injectable, USP ne guérit pas la maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients dans le Kétorolac trométhamine injectable, USP?

Ingrédients médicinaux : kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique, acide chlorhydrique, alcool, chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium.

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Liquide pour injection à 30 mg/mL de kétorolac trométhamine.

- 30 mg/mL de kétorolac trométhamine à 1 mL dans une fiole à dose unique de 2 mL
- 30 mg/mL de kétorolac trométhamine à 2 mL dans une fiole à dose unique de 2 mL

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

- 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 cours de travail ou accouchez.
- 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 du 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), utilisée dans l'amélioration de la circulation sanguine.
- vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser le Kétorolac trométhamine injectable, USP, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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 le Kétorolac trométhamine injectable, USP.
- vous prenez tout autre médicament.

Autres mises en garde à connaître :

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP peut provoquer des effets indésirables graves, notamment :

- **Problèmes hémorragiques et sanguins :**
  - Le 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 le 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. Le 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 secondaires graves et mesures à prendre** pour en savoir plus à ce sujet ainsi qu'au sujet d'autres effets indésirables graves.

Infection : Le Kétorolac trométhamine injectable, USP peut masquer des signes d'infection, tels que fièvre ou 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 : Le 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 bosses 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 autres professionnels de la santé que vous consultez, que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous envisagez de subir une chirurgie cardiaque.

Fertilité chez les femmes : Le 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 le 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 : Le 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 le 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 le Kétorolac trométhamine injectable, USP pour surveiller votre état de santé. Elles permettront de :

- Contrôler votre tension artérielle.
- Examiner vos yeux. Le 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.

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

Interactions médicamenteuses graves

Ne pas prendre le 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);
- la pentoxifylline (également connue sous le nom d'oxpentifylline), utilisée pour améliorer 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 suivants pourraient interagir avec le 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 propranolol.
- 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 dextran.
- la cyclosporine, servant à abaisser le risque de rejet de greffe d'organe.
- le méthotrexate, servant à traiter différents cancers.
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques.
- les corticostéroïdes 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. Le 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 utiliser le Kétorolac trométhamine injectable, USP :

- Le 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 prescrire des comprimés de kétorolac trométhamine par voie orale durant ou suivant votre traitement de Kétorolac trométhamine injectable, USP. Respectez les indications prodiguées par votre professionnel de santé.

Dose habituelle :

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

Surdose :

Des signes de surdose par le Kétorolac trométhamine injectable, USP peuvent comprendre :

- nausées ou vomissements;
- 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 le 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, sensation de gaz (ballonnements) ;
- 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, maux de gorge, ou modification du goût ;
- Ecchymoses, ou irritation ;
- 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 ou de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement**
	Seulement dans les cas graves	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENTS			
Troubles gastro-intestinaux (saignement, obstruction, perforations, ulcères ou inflammation du tube digestif) : sang dans les vomissements, selles noires, goudronneuses ou sanglantes, étourdissements, douleurs d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		✓	
Hypertension (pression artérielle élevée) : fatigue, vertiges ou évanouissements, douleurs thoraciques	✓		
PEU FRÉQUENTS			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : respiration sifflante et douleur ou oppression thoracique soudaines; ou gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, gonflement ou réaction/choc anaphylactique			✓
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou troubles de la conscience		✓	
Troubles sanguins (faible nombre de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude en cas de blessure, fièvre, frissons		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			✓
Cystite (infection urinaire) : besoin accru d'uriner, douleur dans le bassin ou le bas du dos, miction fréquente pendant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, brûlure ou douleur en urinant		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement**
	Seulement dans les cas graves	**Dans tous les cas**	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à trouver le sommeil ou sommeil excessif, modification de l'appétit ou du poids, baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide		✓	
Troubles/problèmes rénaux (y compris l'insuffisance rénale et nécrose papillaire rénale) : nausées, vomissements, fièvre, gonflement des membres, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention de liquide), perte d'appétit, modifications de l'état psychique (somnolence, confusion, coma), urines douloureuses, frissons, douleurs dorsales		✓	
Troubles hépatiques (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	
Troubles pulmonaires, asthme : essoufflement accru, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression thoracique, rythme cardiaque irrégulier, douleur thoracique, fièvre			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou douleur oppressante entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, vertiges, fatigue, étourdissements, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et éventuellement irrégularité du rythme cardiaque			✓
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotements soudains au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision floue, difficultés à avaler ou à parler, ou léthargie, vertiges,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement**
	Seulement dans les cas graves	**Dans tous les cas**	
évanouissements, vomissements, troubles de la compréhension, difficultés à marcher et perte d'équilibre			
Acouphènes (troubles de l'audition) : comprend les tintements, les bourdonnements, les claquements ou les sifflements dans les oreilles, la perte d'audition		✓	
Vertige (sensation d'étourdissement intense, vertiges)		✓	
RARES			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, cloques et desquamation de la peau pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, gonflement du visage et/ou des jambes, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, diminution de la fréquence 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			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes oculaires : vision floue, perte d'une partie ou de la totalité de la vision centrale, réduction de la vision des couleurs, obscurcissement de la vision		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-

canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

- Conservez le Kétorolac trométhamine injectable, USP à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière et du gel.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur le 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), le site Web du fabricant https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 25 mai 2026

Fresenius Kabi est une marque déposée de Fresenius SE.