

MONOGRAPHIE

Pr**TORADOL**[®] IM

kétorolac trométhamine injectable
10 mg/mL pour injection intramusculaire

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Atnahs Pharma UK Limitée
Sovereign House, Miles Gray Road
Basildon, Essex SS14 3FR
United Kingdom

Date de révision :
le 27 août, 2020

Distribué par: Methapharm Inc.
Brantford, Ontario N3S 7X6

Numéro de contrôle de la présentation : 238599

TORADOL[®] est une marque déposée d'Atnahs Pharma UK Limitée, utilisée sous licence.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES..... | 16 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 19 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 21 |
| SURDOSAGE..... | 23 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 23 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 27 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 28 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 28 |
| TOXICOLOGIE | 31 |
| RÉFÉRENCES | 40 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 42 |

P^rTORADOL[®] IM

kétorolac trométhamine injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation / concentration | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique |
|------------------------------|-------------------------------------|---|
| Intramusculaire | Solution à 10 mg/mL | Alcool à 10 % (p/v), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'injection intramusculaire de TORADOL IM 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 AINSI (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'utilisation de TORADOL IM 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 CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En tant qu'AINS, TORADOL IM ne traite pas la maladie clinique et n'en empêche pas la progression.

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

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation laissent envisager que l'utilisation chez les patients âgés est associée à des différences dans l'innocuité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Personnes âgées).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

TORADOL IM est contre indiqué dans les cas suivants :

- Le cadre périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que TORADOL IM 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 / thrombo-emboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison d'un risque de fermeture prématurée du canal artériel et de parturition prolongée.
- Durant le travail et l'accouchement, en raison de l'effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, qui pourrait altérer la circulation fœtale et inhiber les muscles utérins, ce qui fait augmenter le risque d'hémorragie utérine.
- Lors de l'allaitement en raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue à TORADOL IM ou à un autre AINS, y compris tout composant ou excipient.
- 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions liées à l'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes).
- Ulcère gastrique ou gastroduodéal 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 µmol/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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système rénal).
- Hyperkaliémie connue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système rénal, Équilibre hydroélectrolytique).
- Emploi conjoint d'autres AINS, vu la possibilité d'effets secondaires additifs et le manque de données démontrant des avantages synergiques.
- Administration épidurale ou intrathécale de TORADOL IM, étant donné qu'il contient de l'alcool.
- Emploi concomitant de probénécide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Emploi concomitant d'oxpentifylline (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Enfants et adolescents de moins de 18 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

TORADOL IM 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.

TORADOL IM 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 cérébrovasculaire, des épisodes d'ischémie cérébrale transitoire ou d'amaurose fugax) ou d'une insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV de la NYHA).

L'utilisation d'AINS tels que TORADOL IM 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal, Équilibre hydro-électrique).

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

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

L'utilisation d'AINS tels TORADOL IM est associée à un risque accru d'événements indésirables gastro-intestinaux (p. ex., ulcération gastroduodénale, perforation, obstruction ou saignement gastro-intestinal).

Généralités

L'administration prolongée de TORADOL IM (kétorolac trométhamine) n'est pas recommandée puisque l'incidence de réactions indésirables augmente avec la durée du traitement (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et 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 TORADOL IM 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, AAS ou autres AINS).

Carcinogenèse et mutagenèse

(Voir Partie II, TOXICOLOGIE : Carcinogénicité, Mutagénicité).

Cardiovasculaires

TORADOL IM est un anti-inflammatoire non stéroïdien. 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.

TORADOL IM 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 TORADOL IM 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 TORADOL IM en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension.

L'utilisation d'AINS tels que TORADOL IM peut entraîner une rétention d'eau et un œdème, et peut exacerber l'insuffisance cardiaque congestive par l'entremise d'un mécanisme rénal (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal, Équilibre hydroélectrolytique).

Chez les patients à risque élevé de subir un événement indésirable cardiovasculaires, 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.**

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes : TORADOL IM (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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes).

Tractus gastro-intestinal

Une grave toxicité gastro-intestinale, parfois mortelle, (ulcère gastrique, ulcère gastroduodéal, inflammation, perforation, obstruction et saignement gastro-intestinal) peut survenir en tout temps, avec ou sans symptôme, chez les patients prenant des AINS, tel TORADOL IM. 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 TORADOL IM, 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales et états particuliers, Gériatrie).

On doit informer les patients au sujet des signes ou des symptômes évocateurs de toxicité gastro-intestinale grave et les avertir d'arrêter l'utilisation de TORADOL IM 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.

TORADOL IM doit être prescrit avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal 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 permette la poursuite du traitement par TORADOL IM lorsque ces effets surviennent.

Appareil 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. En présence de symptômes urinaires sans autre explication, **il faut arrêter immédiatement le traitement** par TORADOL IM pour vérifier si les symptômes disparaissent. Cet arrêt doit se faire avant d'effectuer des tests urologiques ou d'instaurer tout traitement.

Hématologie

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines interfèrent à divers degrés avec la fonction plaquettaire. Par conséquent, lors de l'administration de TORADOL IM, 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.

Le kétorolac trométhamine inhibe la fonction plaquettaire et peut prolonger le temps de saignement. Il ne modifie pas la numération plaquettaire, le temps de Quick ni le temps de céphaline. Contrairement aux effets prolongés de l'AAS, l'inhibition de la fonction plaquettaire par le kétorolac trométhamine se normalise dans les 24 à 48 heures suivant l'arrêt du médicament.

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 TORADOL IM 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 TORADOL IM à des patients qui reçoivent un traitement modifiant l'hémostase et exercer une étroite surveillance. L'usage concomitant de TORADOL IM avec de la warfarine, des dextrans et de l'héparine à faible dose (2 500 à 5 000 unités toutes les 12 heures) à titre prophylactique peut également accroître les risques de saignements.

Chez les patients sous anticoagulants, le risque d'hématomes intramusculaires consécutifs à l'injection de TORADOL IM est plus élevé.

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

L'administration de TORADOL IM conjointement avec deux doses de 5 000 U d'héparine à 11 volontaires sains a entraîné un temps de saignement moyen de 6,4 min (3,2 à 11,4 min) en comparaison d'un temps moyen de 6,0 min (3,4 à 7,5 min) pour l'héparine seule, et de 5,1 min (3,5 à 8,5 min) 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 µg/mL.

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent prolonger le temps de saignement chez certains patients. 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.

TORADOL IM 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS).

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

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

Les AINS, y compris TORADOL IM, 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'hémoglobémie ou l'hématocrite des patients qui suivent un traitement de longue durée avec des AINS, dont TORADOL IM, au moindre signe ou symptôme d'anémie ou de perte sanguine.

Hémorragie et utilisation périopératoire de TORADOL IM : Des hématomes postopératoires et d'autres symptômes de saignement de la plaie ont été signalés lors de l'administration périopératoire de TORADOL IM 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. TORADOL IM est contre indiqué en présence de troubles de la coagulation. On recommande une observation attentive lorsque TORADOL IM doit être administré à des patients qui reçoivent un traitement médicamenteux modifiant l'hémostase.

Systèmes 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.).

TORADOL IM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance 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 TORADOL IM 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations spéciales et états pathologiques).

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

Réactions liées à l'hypersensibilité

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 à TORADOL IM. Il faut être en mesure de neutraliser ces réactions lorsqu'on administre la première dose de TORADOL IM. Depuis la commercialisation du produit, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'angio-œdème ont été rapportés chez les patients ayant reçu TORADOL IM. On ne doit pas administrer TORADOL IM 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 CONTRE-INDICATIONS).

Intolérance à l'AAS : On ne doit PAS administrer TORADOL IM 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 CONTRE-INDICATIONS).

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

Réactions cutanées graves : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dermatologie).

Système immunitaire

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection, Méningite aseptique)

Infection

Comme pour les autres AINS, TORADOL IM 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.

Neurologie

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision brouillée, des vertiges, des acouphènes, une perte d'audition, de l'insomnie ou de la dépression lors de l'emploi d'AINS tels que TORADOL IM. 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 de TORADOL IM doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être effectué. Un examen ophtalmologique doit être effectué à intervalles réguliers chez tout patient recevant TORADOL IM pendant une longue période de temps.

Cadre périopératoire

(Voir CONTRE-INDICATIONS, Pontage aorto-coronarien, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies et utilisation périopératoire de TORADOL IM)

Facultés mentales

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie)

Système 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 TORADOL IM 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 trométhamine. TORADOL IM est contre indiqué en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Maladie rénale avancée : (voir CONTRE-INDICATIONS)

Équilibre hydro-électrolytique : L'utilisation d'AINS tels que TORADOL IM 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 TORADOL IM. On doit donc prescrire avec prudence TORADOL IM 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaires).

L'utilisation d'AINS tels que TORADOL IM 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 CONTRE-INDICATIONS).

Système 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.

Fonction sexuelle/reproduction

L'emploi du TORADOL IM, 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 TORADOL IM.

Dermatologie

Dans de rares cas, l'administration de certains AINS a été associée à de graves réactions cutanées comme le syndrome Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliatrice et l'érythème polymorphe. Puisque l'incidence de ce type de réactions est faible, on les a habituellement observées au moment de la surveillance post-commercialisation chez des patients qui prenaient aussi d'autres médicaments pouvant causer de graves réactions cutanées. Le lien de causalité n'a donc PAS clairement été établi. Ces réactions peuvent menacer la vie, mais elles peuvent être réversibles si l'on cesse d'administrer l'agent causal et si l'on instaure un traitement approprié. On doit informer les patients qu'ils doivent cesser de prendre un AINS en cas d'apparition d'une éruption cutanée et qu'ils doivent communiquer avec leur médecin afin d'obtenir une consultation et les conseils appropriés, y compris la cessation d'autres types de traitement.

Populations spéciales

***Femmes enceintes* : TORADOL IM est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et**

du risque de parturition prolongée (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE).

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit TORADOL IM durant les deux premiers trimestres de la grossesse (voir la rubrique TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement embryo-fœtal. Les données d'études épidémiologiques semblent indiquer que le risque de fausse couche et de malformation cardiaque est plus élevé après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été associée à une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryo-fœtale. Par ailleurs, une incidence accrue de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant l'organogenèse.

L'administration de TORADOL IM n'est pas recommandée durant la grossesse. TORADOL IM est contre-indiqué durant l'accouchement, car en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, il peut altérer la circulation fœtale et inhiber les contractions utérines, augmentant ainsi le risque d'hémorragie utérine (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent : (voir CONTRE-INDICATIONS)

Pédiatrie : (voir CONTRE-INDICATIONS)

Gériatrie (> 65 ans) : 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 post-commercialisation acquise avec TORADOL IM 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 TORADOL IM. Le kétorolac étant éliminé plus lentement chez les personnes âgées (voir PHARMACOCINÉTIQUE), il faut faire preuve d'une plus grande prudence et prescrire la dose efficace la plus faible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance et analyses de laboratoire

La surveillance et les analyses qui suivent sont recommandées dans les différentes populations de patients traitées par TORADOL IM. Cette liste n'est pas exhaustive.

- Les paramètres de la fonction rénale tels que la créatinine sérique et l'azote sérique (en cas de prescription en concomitance avec des antihypertenseurs, le méthotrexate, la cyclosporine, des adrénolytiques et chez les patients sensibles aux effets rénaux des AINS, par exemple en présence d'insuffisance rénale ou de déshydratation). Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système rénal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.
- La tension artérielle (en cas de prescription en concomitance avec des antihypertenseurs et chez les patients sensibles présentant une rétention aqueuse)
- RIN/effets des anticoagulants (en cas de prescription en concomitance avec des anticoagulants oraux). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie.
- Concentrations plasmatiques de lithium (en cas de prescription en concomitance avec du lithium)

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

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

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des manifestations indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Les réactions indésirables énumérées ci-après ont été signalées au cours des études d'efficacité clinique menées avec TORADOL IM. 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 | Réaction 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 cardio-vasculaire | 2-3 % | Vasodilatation |

Tableau 2 : Réactions indésirables au médicament moins fréquentes dans les essais cliniques (≤ 1 %)

| | |
|------------------------------------|---|
| Système nerveux : | insomnie, augmentation de la sécheresse buccale, rêves étranges, anxiété, dépression, paresthésie, réaction paranoïde, troubles du langage, euphorie, augmentation de la libido, soif excessive, trouble de la concentration, excitation. |
| Appareil digestif : | flatulence, anorexie, constipation, diarrhée, dyspepsie, plénitude gastro-intestinale, hémorragie digestive, douleurs gastro-intestinales, méléna, mal de gorge, anomalies de la fonction hépatique, rectorragie, stomatite. |
| Système cardio-vasculaire : | 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. |
| Appareil locomoteur : | myalgie, mouvements brefs et saccadés. |
| Appareil respiratoire : | asthme, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hoquet, rhinite. |
| Peau et annexes cutanées : | prurit, éruption, hématome sous-cutané, trouble cutané. |
| Appareil génito-urinaire : | dysurie, rétention d'urine, oligurie, augmentation de la fréquence des mictions, vaginite. |
| Métabolisme et nutrition : | œdème, hypokaliémie, hypovolémie. |
| Sang et lymphes : | anémie, trouble de la coagulation, purpura. |

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

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

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

D'autres manifestations indésirables ayant un lien temporel avec TORADOL IM signalées au cours de la période post-commercialisation 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 à TORADOL IM.

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

Manifestations rénales : insuffisance rénale aiguë, douleur lombaire avec ou sans hématurie ou azotémie, néphrite, hyponatrémie, hyperkaliémie, syndrome hémolytique et urémique, rétention urinaire.

Réactions d'hypersensibilité : bronchospasme, œdème laryngé, asthme, hypotension, bouffées vasomotrices, éruption, anaphylaxie, œdème de Quincke et réactions anaphylactoïdes. Ces réactions sont survenues chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents d'hypersensibilité.

Manifestations gastro-intestinales : hémorragie digestive, ulcère gastro-duodéal, perforation de la muqueuse digestive, pancréatite, méléna, œsophagite, hématoméso.

Manifestations hématologiques : hémorragie de la plaie postopératoire, nécessitant rarement une transfusion sanguine (voir PRÉCAUTIONS), thrombopénie, épistaxis, leucopénie, hématome et augmentation du temps de saignement.

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

Manifestations hépatiques : hépatite, insuffisance hépatique, ictère cholestatique.

Système cardio-vasculaire : œdème pulmonaire, hypotension, bouffées vasomotrices, bradycardie.

Reproduction chez la femme : infertilité.

Dermatologie : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie, éruption maculo-papuleuse, urticaire.

Organisme entier : infection.

Appareil génito-urinaire : néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, hausse des taux sériques d'urée et de créatinine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

AAS ou autres AINS : L'administration de TORADOL IM conjointement à tout autre AINS, y compris les médicaments en vente libre (comme l'AAS et l'ibuprofène) à des fins analgésiques et anti-inflammatoires n'est PAS recommandée, vu l'absence de toute preuve d'effet synergique bénéfique et la possibilité de réactions indésirables supplémentaires.

L'exception à la règle est l'usage d'une faible dose d'AAS à des fins de protection cardiovasculaire lorsqu'un autre AINS peut être considéré à des fins analgésiques et anti-inflammatoires, tout en gardant à l'esprit qu'une administration concomitante d'AINS entraîne la possibilité de réactions indésirables supplémentaires.

Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent nuire aux effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en raison d'une concurrence pour l'accès au site actif de cyclo-oxygénase-1.

Selon les études *in vitro*, aux concentrations thérapeutiques des salicylés (300 µg/mL), la liaison du kétorolac trométhamine est réduite d'environ 99,2 % à 97,5 %, ce qui représente une augmentation potentielle du double des concentrations plasmatiques de TORADOL IM sous forme libre.

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

Anticoagulants : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Anticoagulants)
Antihypertenseurs : Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

La combinaison d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peut entraîner un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. On doit intensifier la surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale (y compris les électrolytes) puisqu'il peut y avoir occasionnellement une augmentation substantielle de la tension artérielle.

Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS) : L'administration concomitante d'agents antiplaquettaires et d'AINS tels que TORADOL IM est associée à un risque accru de saignements en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets antiplaquettaires).

Cyclosporine : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal)

Digoxine : L'administration concomitante d'un AINS avec de la digoxine peut entraîner un accroissement de la concentration de digoxine, ce qui peut causer une intoxication digitalique. Il peut être nécessaire d'intensifier la surveillance et d'effectuer des ajustements posologiques du glucoside digitalique durant et après la prise concomitante d'un AINS. Le kétorolac trométhamine ne modifie pas la liaison de la digoxine aux protéines.

Diurétiques : Les données des études cliniques de même que les observations effectuées suivant la mise en marché démontrent que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.

Le kétorolac trométhamine réduit d'environ 20 % l'effet du furosémide sur la diurèse chez les sujets normovolémiques. Il faut donc porter une attention spéciale aux cas de décompensation cardiaque.

Glucocorticoïdes : Les données de certaines études cliniques démontrent que l'usage concomitant d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux comme les ulcérations et les saignements. Cela est particulièrement le cas chez les personnes âgées (> 65 ans).

Lithium : On conseille de surveiller la concentration plasmatique du lithium au moment de l'instauration ou de la cessation d'un traitement par les AINS puisqu'une augmentation du taux plasmatique de lithium peut survenir. On a signalé que certains AINS inhibent la clairance rénale du lithium, entraînant ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques et de la toxicité potentielle du lithium. L'effet du kétorolac trométhamine sur les concentrations plasmatiques du lithium n'a pas été étudié. Des hausses des concentrations plasmatiques de lithium ont été signalées durant le traitement par TORADOL IM.

Méthotrexate : La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS puisque cela réduit la clairance du méthotrexate et en accroît donc la toxicité. Si un traitement concomitant par le méthotrexate et des AINS est nécessaire, il y a lieu de surveiller la formule sanguine et la fonction rénale. L'administration concomitante d'AINS et d'un médicament potentiellement myélotoxique, comme le méthotrexate semble prédisposer à la survenue d'une cytopénie.

Oxpentifylline : L'emploi conjoint de TORADOL IM et d'oxpentifylline augmente la tendance aux saignements (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante de ces deux médicaments est contre-indiquée.

Probénécide : L'administration concomitante du kétorolac trométhamine et du probénécide entraîne une diminution de la clairance et du volume de distribution du kétorolac et une augmentation importante de ses taux plasmatiques (d'environ trois fois) et de sa demi-vie terminale (d'environ deux fois). L'usage concomitant de TORADOL IM et du probénécide est par conséquent contre-indiqué.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : L'administration concomitante des AINS et des ISRS peut accroître le risque d'ulcération et de saignements gastro-intestinaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Tractus gastro-intestinal).

Interactions médicament-herbes médicinales

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

Interactions médicament-analyses de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'emploi de TORADOL IM devrait être limité à la dose efficace la plus faible et pour une durée de traitement la plus courte possible (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Dose recommandée et ajustement de la posologie

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

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

L'administration de TORADOL IM doit se limiter à une brève période (pas plus de 2 jours) et la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 120 mg, car il semble que le risque de toxicité augmente lorsque la durée d'administration se prolonge, et ce aux doses recommandées (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). L'administration prolongée de doses quotidiennes multiples de TORADOL IM n'a pas été étudiée de façon exhaustive. L'expérience acquise dans l'administration par voie intramusculaire pendant plus de 3 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.

Passage de la voie parentérale à la voie orale

Lorsque les comprimés ketorolac tromethamine 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. TORADOL IM devrait être remplacé par un analgésique oral dès que possible.

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

Insuffisance rénale

TORADOL IM est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (créatinine sérique supérieure à 442 $\mu\text{mol/L}$). Il faut faire preuve de prudence quand TORADOL IM est administré aux patients ayant une insuffisance rénale moins grave (créatinine sérique entre 170 et 442 $\mu\text{mol/L}$). Ces patients doivent recevoir une dose réduite de TORADOL IM; 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 CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations spéciales et états pathologiques, Insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

TORADOL IM 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 TORADOL IM aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : 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 TORADOL IM chez le sujet âgé ne doit pas dépasser 60 mg.

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. Ne jamais prendre deux doses de TORADOL IM simultanément.

Administration

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement avant l'utilisation pour vérifier qu'ils sont exempts de particules ou d'une décoloration.

SURDOSAGE

Signes et symptômes : Les surdosages de TORADOL IM 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 cinq jours consécutifs (3 fois la dose maximale recommandée) ont provoqué de la douleur et des ulcères gastro-duodénaux qui se sont résorbés après l'arrêt du médicament.

Traitement

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

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET 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 TORADOL IM administrées par l'une ou l'autre voie concerne la durée de l'analgésie.

Mode d'action

TORADOL IM (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.

Pharmacodynamique

Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 3,0 µg/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 7 ci-après).

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

Une série d'études ont été menées chez la souris, le rat, le lapin, le singe et l'humain dans le but de dégager les caractéristiques du profil pharmacocinétique du kétorolac sous forme d'acide libre ainsi que du kétorolac trométhamine. C'est sous forme de sel que l'on a choisi, par la suite, de mettre le composé au point en raison de son absorption plus rapide et complète.

Absorption : Le kétorolac trométhamine a été absorbé rapidement (T_{max} entre 0,25 et 1,5 heure) et complètement après administration orale et intramusculaire chez l'animal (> 87 %) et l'humain (> 99 %).

Distribution : Le volume de distribution du kétorolac a été évalué après administration intraveineuse et a varié de 0,09 L/kg chez la souris à 0,38 L/kg chez le rat; il a été de 0,15 L/kg, en moyenne, chez l'humain.

Le kétorolac s'est révélé très fortement lié aux protéines plasmatiques chez l'humain (99,2 %), le singe (98,3 %) et le lapin (98,2 %), modérément lié chez le rat (92,1 %) et faiblement lié chez la souris (72,0 %). La liaison était indépendante de la concentration du produit chez toutes les espèces étudiées.

La distribution tissulaire de la radioactivité associée au kétorolac a été étudiée chez la souris mâle. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans le rein, seul organe dont les concentrations surpassaient (de 50 % environ) les taux plasmatiques à tous les points de référence dans le temps. Les concentrations les plus faibles ont été observées dans le cerveau. Tous les tissus ont toutefois éliminé rapidement la radioactivité associée au kétorolac, la demi-vie tissulaire étant inférieure à 3,6 heures.

Des études de distribution menées chez des lapines et des rates en gestation ont montré que la radioactivité associée au kétorolac se retrouvait dans le fœtus à des concentrations faibles, néanmoins mesurables – moins de 15 % chez le lapin et 6 % chez le rat – établies selon le rapport entre les concentrations plasmatiques ou sanguines fœtales et maternelles. La radioactivité associée au kétorolac a également passé dans le lait des animaux qui allaitaient. Chez les rates, les concentrations de radioactivité étaient jusqu'à quatre fois plus élevées dans le lait que dans le plasma à tous les points de référence dans le temps. Chez les lapines, cependant, les concentrations dans le lait n'équivalaient qu'à environ 12 % des concentrations plasmatiques.

Clairance et demi-vie : La pharmacocinétique du kétorolac chez l'humain après l'administration intramusculaire de doses uniques ou multiples est linéaire. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après la prise du médicament toutes les six heures pendant une journée. Aucune modification de la clairance ne s'est produite après une administration prolongée. La demi-vie plasmatique du kétorolac a varié de 2,1 heures chez le lapin, à 6,6 heures chez le macaque rhésus et à 7,7 heures chez la souris. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique a été de 6,0 heures en moyenne. La clairance plasmatique totale a varié de 0,44 mL/min/kg chez la souris, à 2,44 mL/min/kg chez le rat et à 0,35 mL/min/kg, en moyenne, chez l'humain.

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

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que 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, mais plus important (d'environ 50 %) chez le lapin.

Le profil du métabolisme et de l'élimination du kétorolac et de ses métabolites a été similaire après administration par voies orale, intraveineuse et intramusculaire chez les espèces étudiées. La plus grande part de la radioactivité circulant dans le plasma a été attribuée au kétorolac à des taux variant de 79 % chez le lapin, à 99 % chez la souris et à 96 %, en moyenne, chez l'humain. Chez aucune espèce étudiée n'a-t-on décelé des quantités appréciables de conjugués de kétorolac dans le plasma. Le métabolite p-hydroxy, essentiellement inactif si on le compare au kétorolac, a toutefois été décelé dans le plasma chez le rat, le lapin et l'humain. Le kétorolac et ses métabolites ont été éliminés principalement dans l'urine chez toutes les espèces, en proportion allant de 69 % chez le rat à essentiellement 100 % chez le singe cynomolgus et à 92 %, en moyenne, chez l'humain. L'espèce la plus comparable à l'humain sur le plan métabolique a été la souris.

Élimination / excrétion : 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 spéciales 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.

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 Tmax 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 3: Influence de l'âge et des fonctions hépatique et rénale sur la clairance et la demi-vie terminale de TORADOL après administration i.m.¹ et orale²

| Types de sujets | Clairance totale (L/h/kg) ³ | | Demi-vie terminale (heures) | |
|--|--|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | VOIE IM MOYENNE (extrêmes) | VOIE ORALE MOYENNE (extrêmes) | VOIE IM MOYENNE (extrêmes) | VOIE ORALE MOYENNE (extrêmes) |
| Sujets normaux Voie i.m. (n = 54) Voie orale (n = 77) | 0,023 (0,010-0,046) | 0,025 (0,013-0,050) | 5,3 (3,5-9,2) | 5,3 (2,4-9,0) |
| Sujets âgés en bonne santé Voie i.m. (n = 13), orale (n = 12) (âge moyen : 72 ans; extrêmes : 65-78 ans) | 0,019 (0,013-0,034) | 0,024 (0,018-0,034) | 7,0 (4,7-8,6) | 6,1 (4,3-7,6) |
| Insuffisants hépatiques Voies i.m. et orale (n = 7) | 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 i.m. et orale (n = 9) (créatinine sérique : 1,9-5,0 mg/dL) | 0,014 (0,007-0,043) | 0,016 (0,007-0,052) | 10,3 (8,1-15,7) | 10,8 (3,4-18,9) |
| Sujets en dialyse rénale Voie i.m. (n = 9) | 0,016 (0,003-0,036) | S.O. | 13,6 (8,0-39,1) | S.O. |

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

² Évaluation à partir de l'administration orale de doses uniques de 10 mg de kétorolac trométhamine

³ Litres/heure/kilogramme

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15-30 °C), protégé de la lumière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TORADOL IM est offert dans des ampoules de 1 mL (plateaux de 5) contenant 10 mg de kétorolac trométhamine par mL.

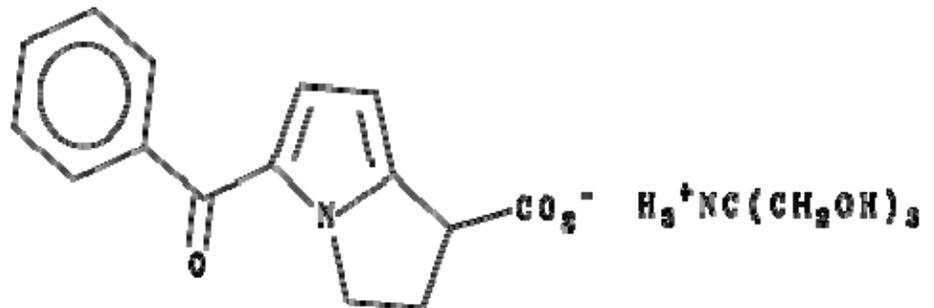
TORADOL IM est offert pour injection intramusculaire à une concentration de 10 mg de kétorolac trométhamine dans 1 mL de solution stérile (1 %). La solution à 10 mg/mL renferme 10 % (p/v) d'alcool USP et 7,45 mg de chlorure de sodium dans de l'eau stérile. Le pH est ajusté avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique. Les solutions stériles sont limpides et de couleur jaune pâle.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom : kétorolac trométhamine
Nom chimique : (+) 5 benzoyl 2,3 dihydro 1H pyrrolizine 1 acide carboxylique, 2 amino 2 (hydroxyméthyl) 1,3 propanediol
Formule et poids moléculaires : C₁₉H₂₄N₂O₆; 376,41
Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le kétorolac trométhamine (pKa = 3,46) est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Il se dissout librement dans l'eau et le méthanol, est légèrement soluble dans le tétrahydrofurane, l'alcool éthylique à 95 % et l'alcool absolu, et pratiquement insoluble ou insoluble dans l'acétone, le dichlorométhane, le toluène, l'éthylacétate, le dioxane, l'hexane, le butanol et l'acétonitrile. Le pH d'une solution de kétorolac trométhamine à 1 % (p/v) dans de l'eau distillée varie entre 5,7 et 6,7. Son point de fusion est d'environ 162 °C avec décomposition.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Propriétés analgésiques

Le kétorolac est un puissant analgésique administré par voie orale, qui se révèle actif dans des épreuves comportant un état d'inflammation sous-jacente. Lorsque ce composé a été administré par voie orale ou sous-cutanée chez la souris à des doses variant entre 0,05 et 2,25 mg/kg, il s'est révélé de 250 à 350 fois plus puissant que l'aspirine (AAS) pour inhiber les contorsions convulsives induites par la phénylquinone. Dans une épreuve similaire menée chez des rats auxquels on avait administré par voie orale entre 0,03 et 1,0 mg/kg, le kétorolac a été 180 fois plus puissant que l'aspirine pour inhiber la réaction de contorsions convulsives.

Chez des rats atteints d'une arthrite provoquée par un adjuvant, la puissance du kétorolac administré par voie orale a été de 400 à 800 fois supérieure à celle de l'aspirine, et deux fois supérieure à celle du naproxen, pour soulager la douleur. Le composé a, de plus, augmenté de façon notable le seuil de la douleur chez des rats dont les pattes, atteintes d'une inflammation provoquée au moyen de levures, étaient soumises à une pression constante (épreuve Randall Selitto); son activité y a été de 3 à 10 fois supérieure à celle du naproxen.

Le fait que le kétorolac ne hausse pas le seuil de la douleur de la patte indemne (sans inflammation) et n'exerce pas d'activité analgésique dans l'épreuve de la plaque chauffante chez la souris indique qu'il ne s'agit pas d'un composé morphinomimétique.

Propriétés anti-inflammatoires

Le kétorolac a manifesté des propriétés anti-inflammatoires chez le rat lors des épreuves effectuées sur des modèles expérimentaux classiques visant à déterminer l'action anti-inflammatoire intrinsèque. Administré par voie orale, le composé sous forme d'acide libre a exercé une activité anti-inflammatoire environ 36 fois supérieure à celle de la phénylbutazone, tandis que sous forme de sel trométhamine, il s'est montré 118 fois plus efficace que la phénylbutazone pour inhiber l'inflammation de la patte induite par la carragénine. Cette différence d'activité est attribuable au composé.

Le kétorolac a faiblement inhibé l'évolution d'un érythème provoqué par des rayons ultraviolets lorsqu'il a été administré localement à une dose de 1 mg à des cobayes. Chez le rat, toutefois, l'application locale en doses de 0,01 et de 0,1 mg par animal a supprimé très efficacement la réaction inflammatoire locale déclenchée par la chaleur.

Le kétorolac n'a pas produit d'involution du thymus chez le rat lorsqu'on l'a administré par voie orale pendant six jours à raison de 2 mg/kg/jour, ce qui montre que l'activité anti-inflammatoire n'est pas attribuable à une activité corticostéroïde intrinsèque de la molécule ni à la stimulation de la production de corticostéroïdes endogènes. Ces observations ont d'ailleurs été confirmées ultérieurement par l'activité anti-inflammatoire liée à la dose observée chez des rats qui avaient subi une ablation des surrénales.

Propriétés antipyrétiques

Le kétorolac a démontré une activité antipyrétique 20 fois supérieure à celle de l'aspirine lorsqu'il a été administré par voie orale en doses variant de 0,1 à 2,7 mg/kg à des rats infectés par des levures.

Inhibition des prostaglandines

De solides arguments dans la documentation médicale suggèrent que les activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent à leur pouvoir d'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines.

Le kétorolac, tout comme les autres AINS, a inhibé l'activité de la prostaglandine synthétase dans les microsomes de vésicule séminale de bovin, les microsomes de substance médullaire

rénale de lapin et les microsomes de plaquettes prélevées chez l'humain; sa puissance y a été très supérieure (de 1,0 à 5,3 fois) à celle de l'indométacine.

Effets sur les plaquettes

Dans les études *in vitro* réalisées à partir de plaquettes prélevées chez l'humain, le kétorolac s'est révélé 37 fois plus actif que l'aspirine pour inhiber l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et 28 fois plus puissant que l'aspirine pour inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique. Le kétorolac n'a toutefois pas réussi à inhiber la première phase de l'agrégation plaquettaire déclenchée par l'adénosine diphosphate ni l'agrégation provoquée par le thromboxane A₂.

Effets sur le système nerveux central

Chez la souris, l'administration intrapéritonéale aiguë d'une dose de kétorolac allant jusqu'à 300 mg/kg a eu peu d'effet sur le comportement de l'animal, mais l'administration de doses plus élevées a entraîné un abaissement du comportement normal.

Le kétorolac n'a exercé aucune activité appréciable sur le système nerveux central (SNC). Il n'a pas manifesté d'activité anticonvulsivante chez la souris lors de l'épreuve de l'électrochoc maximal ni inhibé les crises déclenchées par le pentétilazol chez la souris et le rat.

Le kétorolac n'a pas modifié le temps de sommeil induit par l'hexobarbital chez la souris, ce qui suggère que le composé n'est pas un dépresseur du système nerveux central.

Dans l'ensemble, les profils de comportement et de sommeil des chats auxquels on avait administré par voie intraveineuse des doses allant jusqu'à 10 mg/kg sont demeurés inchangés.

Effets cardiovasculaires

L'administration séquentielle de 1, 3 et 10 mg/kg de kétorolac par voie intraveineuse à des chats anesthésiés a suscité des réactions cardiovasculaires ou autonomes minimales.

Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de 1 à 30 mg/kg a engendré des modifications inconstantes et variables de la force contractile du cœur, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Les réactions cardiovasculaires à l'adrénaline, à la noradrénaline, à la tyramine, à la phényléphrine et à l'occlusion bilatérale de la carotide ont été inhibées par le kétorolac, ce qui suggère la légère activité de blocage du récepteur alpha adrénergique du composé.

Effets bronchiques

Le kétorolac n'a pas réussi à arrêter la bronchoconstriction déclenchée par l'histamine ou la méthacholine lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à des cobayes à des doses variant de 0,01 à 10 mg/kg. Chez le rat, le composé a bloqué la constriction des voies respiratoires induite par la méthacholine (DE₅₀ = 0,5 mg/kg).

Effets gastriques

Des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg de kétorolac administrées par voie orale à des rats n'ont altéré de façon notable ni le volume des sucs gastriques ni le nombre total de milliéquivalents d'ions hydrogène sécrétés en réponse à la stimulation par l'histamine. De plus, comme on l'observe avec les autres AINS, l'acide et le sel trométhamine du kétorolac ont tous deux montré la même propension à causer une érosion gastro-intestinale chez le rat, indépendamment de la voie d'administration.

TOXICOLOGIE

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 (281-1 540) |
| Rat | COX-SD | F | orale | 112 (68-191)* |
| Rat | COX-SD | M/F | orale+ | 100-400 |
| Souris | HLA-SW/ICR | F | i.p. | > 400 |
| Souris | HLA-SW/ICR | M/F | i.p.+ | 473 (315-771)* |
| Rat | COX-SD | F | i.p. | 158 (101-248)* |
| Rat | COX-SD | M/F | i.p.+ | 100-400 |

Remarque : * Intervalle de confiance 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 sub-chronique

Voie orale

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

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

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

L'administration quotidienne de kétorolac par voie orale à des singes à raison de 0,0 (excipient témoin), 0,5, 2, 8 ou 32 mg/kg/jour pendant 4 semaines a entraîné des signes cliniques de toxicité

et des effets hématologiques et pathologiques à toutes les doses. Sur le plan clinique, quelques cas isolés d'urines de couleur foncée, de vomissements et de matières fécales de couleur foncée (sang dans les selles) ont été observés dans tous les groupes traités, mais non dans le groupe témoin. Une légère baisse 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 9,0 ou de 13,5 mg/kg/jour pendant trois mois. Les injections étaient administrées trois fois par jour et le volume de la dose était de 0,15, 0,15, 0,05, 0,10 ou 0,15 mL/kg/dose, respectivement, pour les groupes recevant la solution salée, l'excipient et les doses faible, moyenne et forte. Les points d'injection du premier et des 7 derniers jours ont été pris en note à des fins d'examen histologique.

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

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

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

Études de toxicité chronique

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

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

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

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

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

aucun changement particulier dans le cortex rénal qui aurait pu expliquer la pâleur de la substance corticale.

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

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

Pouvoir cancérigène

Le pouvoir cancérigène du kétorolac trométhamine ajouté à la nourriture a été évalué au cours d'une étude de 18 mois. Cinquante souris Swiss Webster albinos ont été réparties au hasard pour recevoir 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg/jour de kétorolac trométhamine dans leur régime alimentaire. Un groupe témoin composé de 100 animaux de chaque sexe a reçu le même régime, mais sans kétorolac. L'étude a duré 78 semaines. Pendant les trois dernières semaines de l'étude, cependant, les mâles du groupe recevant la dose la plus élevée ont reçu le même régime alimentaire que les animaux témoins en raison du taux de mortalité élevé que présentait ce groupe par rapport aux témoins. La survie des femelles n'a pas été touchée. Tous les animaux ont subi une autopsie complète.

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

Les examens histopathologiques n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence de 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 cancérigène du kétorolac trométhamine chez la souris.

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

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

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

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

Pouvoir mutagène

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

Les épreuves ont été menées avec et sans activation microsomique mammalienne. 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.

Fécondité et reproduction

Rats femelles

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

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

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

En conclusion, l'administration du kétorolac trométhamine dans la nourriture à des rates avant et pendant l'accouplement, la gestation, la mise bas et la lactation a entraîné une augmentation du

taux de mortalité parmi les femelles F0 et une réduction de la taille de la portée F1 lorsque la dose était de 16 mg/kg/jour, de même qu'une prolongation de la période de gestation et une réduction de la survie néonatale lorsque les doses étaient de 4 et de 16 mg/kg/jour.

Rats mâles

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

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

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

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

Étude sur la reproduction pendant les périodes périnatale et postnatale

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

Le kétorolac trométhamine administré à raison de 9,0 mg/kg/jour a augmenté la durée de la gestation, le nombre de femelles trouvées mortes ou sacrifiées à cause d'une dystocie, le nombre

de petits trouvés morts lors de la première observation et le nombre de petits mourant dans les sept premiers jours du post-partum. Le poids des petits, mâles et femelles, était moindre au 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 6^e au 18^e jour de la gestation) à raison de 0,1, 0,6 ou 3,6 mg/kg/jour une fois par jour n'a pas exercé d'effet tératogène.

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

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

RÉFÉRENCES

1. Anonyme. Ketorolac, TORADOL. Drugs of the Future. JR Prous, SA Publishers 1989;14:1010-2.
2. Bloomfield SS, Mitchell K, Cissell GB *et al.* Ketorolac versus aspirin for postpartum uterine pain. Pharmacotherapy 1986;6:247-52.
3. Bravo BLJC, Mattie H, Spierdijk J *et al.* The effects on ventilation of ketorolac in comparison with morphine. Eur J Clin Pharmacol 1988;35(5):491-4.
4. Buckley MM-T, Brogden RN, Ketorolac: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. Drugs 1990;39:86-109.
5. Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ, Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers. Clin Pharmacol Ther 1988;43(5):542-6.
6. Estenne B, Jilien M, Charleux H *et al.* Comparison of ketorolac, pentazocine and placebo in treating postoperative pain. Curr Ther Res 1988;43(6):1173-82.
7. Gannon R. Focus on ketorolac: a non steroidal, anti-inflammatory agent for the treatment of moderate to severe to severe pain. Hosp Formul 1989;24:695-702.
8. Gillies GWA, Kenny GNC, Bullingham RES *et al.* The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine: A study of a new, parental non-steroidal anti-inflammatory agent after abdominal surgery. Anaesthesia 1987;42:727-31.
9. Hillier K, BPPC. Drugs of the Future 1981;VI:669-70.
10. Honig WJ and Van Ochten J. A multiple-dose comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in postmeniscectomy pain. J Clin Pharmacol 1986;26:700-5.
11. Johansson S, Josefsson G, Malstam J *et al.* Analgesic efficacy and safety comparison of ketorolac tromethamine and doleron for the alleviation of orthopaedic post-operative pain. The Jour of Int Med Res 1989;17:324-32.
12. Jung D, Mroszczak E et Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. Eur J Clin Pharmacol 1988;35:423-25.
13. Jung D, Mroszczak E, Wu A *et al.* Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac tromethamine. Pharmaceut Res 1989;6:62-5.
14. Kagi P. A multiple-dose comparison of oral ketorolac and pentazocine in the treatment of post-operative pain. Curr Ther Res 1989;45(6):1049-59.
15. MacDonald FC, Gough KJ, Nicoll AG *et al.* Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. Br J Clin Pharmacol 1989;27:39:453-9.
16. McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D *et al.* Ketorolac and acetaminophen for orthopedic postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1986;39(1):89-93.
17. Mroszczak E, Lee FW, Combs D *et al.* Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion and pharmacokinetics in animals and humans. Drug Metab Dispos 1987;15:618-26.

18. Muchowski JM, Unger SH, Ackrell J *et al.* Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of 5-aryloxy-1, 2-dihydro-3H-pyrrolo (1, 2-a) pyrrole -1-carboxylic acids and related compounds. *J Med Chem* 1985;28:1037-49.
19. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M *et al.* Ketorolactromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin pharmacol Ther* 1987;41:556-61.
20. Rooks WH, Tomolonis AJ, Maloney PJ *et al.* The analgesic and anti-inflammatory profile of (+)-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2a)pyrrole-1-carboxylic acid (RS-37619). *Agents and Actions* 1982;12(5):684-90.
21. Rooks WH, Maloney PJ, Shott LD *et al.* The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. *Drugs Ecptl Clin Res* 1985;XI:479-92.
22. Vangen O, Doessland S et Lindbeck E. Comparative study of ketorolac and paracetamol/codeine in alleviating pain following gynaecological surgery. *J Int Med Res* 1988;16:443-51.
23. Wischnik A, Manth SM, Lloyd J *et al.* The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:521-24.
24. Yee JP, Koshiver JE, Allbon C *et al.* Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 1986;6(5):253-61.
25. Lettre de renseignements, Direction générale de la protection de la santé. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. DD-33. 21 août 1985.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TORADOL® IM

kétorolac trométhamine injectable

Veillez lire les renseignements suivants chaque fois que vous faites exécuter l'ordonnance au cas où de nouveaux renseignements auraient été ajoutés.

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de TORADOL IM pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Le présent dépliant est un résumé conçu spécialement pour être lu par le consommateur. Il ne donne donc PAS tous les renseignements pertinents au sujet de TORADOL IM. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

Votre professionnel de la santé vous a prescrit TORADOL IM pour une ou plusieurs des affections médicales suivantes :

- Pour le soulagement à court terme à l'hôpital de la douleur associée à une intervention chirurgicale (pas plus de 2 jours)

Effet de ce médicament

TORADOL IM (kétorolac trométhamine), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), peut réduire la quantité de substances chimiques produites par votre corps qui provoquent la douleur et l'enflure.

TORADOL IM, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ne soigne PAS votre maladie ni ne l'empêche de s'aggraver. TORADOL IM peut uniquement soulager la douleur et réduire l'enflure pendant la durée du traitement.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

NE PRENEZ PAS TORADOL IM si vous présentez une des affections médicales suivantes :

- Vous avez subi un pontage aorto-coronarien ou prévoyez de le faire.
- Insuffisance cardiaque grave et non maîtrisée.
- Saignements dans le cerveau ou tout autre trouble hémorragique.
- Vous êtes enceinte (28 semaines ou plus).
- Vous accouchez.
- Vous allaitez ou prévoyez le faire.
- Vous êtes allergique à l'AAS (acide acétylsalicylique), à d'autres AINS (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens), à TORADOL IM ou à un de ses ingrédients.
- Vous avez un ulcère actif ou des saignements dans l'estomac ou l'intestin.
- Vous avez une maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- Vous avez une maladie du foie ou des reins.
- Vous avez un taux élevé de potassium dans le sang.
- Vous prenez actuellement du probénécide ou de l'oxpentifylline.
- Vous recevez des injections touchant le système nerveux central (p. ex., épidurales, cérébrales ou rachidiennes);
- Vous devez subir toute intervention chirurgicale lourde.
- Vous prenez d'autres AINS.

Les patients qui prenaient un médicament de la même classe que TORADOL IM à la suite d'une chirurgie du cœur (comme un pontage aorto-coronarien) étaient plus exposés à une crise cardiaque, à un accident vasculaire cérébral (AVC), à la formation de caillots dans les jambes ou les poumons, aux infections ou à d'autres complications que ceux qui N'EN PRENAIENT PAS.

TORADOL IM ne doit PAS être administré aux patients de moins de 18 ans puisque la sûreté d'emploi et l'efficacité n'ont PAS été établies chez

ces patients.

Ingrédient médicamenteux

L'ingrédient actif de TORADOL IM est le kétorolac trométhamine.

Ingrédients non médicamenteux

: 10 Alcool à 10 % (p/v), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

Présentation

TORADOL IM est offert sous forme de comprimés solution pour injection intramusculaire (10 mg/mL).

l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxycam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib (liste incomplète).

- Antécédents familiaux d'asthme, de polyposse nasale, d'une inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire.
- Antécédents familiaux d'allergie aux médicaments à base de sulfonamide (*le cas échéant*).
- Tout autre problème médical.

De même, avant de prendre ce médicament, veuillez aviser votre professionnel de la santé si vous prévoyez devenir enceinte.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si l'un des cas suivants s'applique à vous ou s'est déjà appliqué à vous, veuillez discuter des options thérapeutiques autres que TORADOL IM avec votre professionnel de la santé :

- Crise cardiaque ou angor
- AVC ou mini-AVC
- Perte de la vision
- Grossesse en cours (moins de 28 semaines)
- Insuffisance cardiaque congestive

Avant de prendre ce médicament, avertissez votre médecin ou votre pharmacien si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- Tension élevée.
- Taux élevé de cholestérol.
- Diabète ou nécessité de suivre un régime faible en sucre.
- Épaississement ou durcissement de vos parois artérielles (athérosclérose).
- Mauvaise circulation dans vos extrémités.
- Tabagisme présent ou passé.
- Maladie du rein ou problèmes urinaires.
- Antécédents d'ulcère ou de saignement de l'estomac ou de l'intestin.
- Antécédents de saignement dans le cerveau.
- Troubles hémorragiques.
- Troubles hépatiques, biliaires, pancréatiques ou rénaux.
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), le célécoxib, le diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxène,

avant le traitement

- Si vous devez consulter un autre médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez TORADOL IM, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque;
- NE BUVEZ PAS de boissons alcoolisées, car vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac;
- La fécondité pourrait être réduite. Il n'est pas recommandé aux femmes qui essayent de devenir enceintes de prendre TORADOL IM. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir, il faut envisager d'arrêter le traitement par TORADOL IM.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez aussi un médicament (sur ordonnance ou en vente libre) appartenant à l'une des catégories suivantes (liste incomplète) :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS
 - p. ex., l'AAS, le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le méloxicam ou le naproxène
- Antiacides
- Antidépresseurs
 - Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
 - p. ex., citalopram, paroxétine, fluoxétine ou sertraline
- Médicaments pour la pression artérielle
 - inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine),
 - p. ex., énalapril, lisinopril, périndopril ou ramipril

- ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
 - p. ex., candésartan, irbésartan, losartan ou valsartan
- Anticoagulants
 - p. ex., warfarine, AAS ou clopidogrel
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes)
 - p. ex., prednisone
- Cyclosporine
- Digoxine
- Diurétiques
 - p. ex., furosémide ou hydrochlorothiazide
- Lithium
- Méthotrexate
- Morphine
- Oxpentifylline
- Probenécide

Même si vous prenez TORADOL IM, votre médecin peut vous prescrire de faibles doses d'aspirine (acide acétylsalicylique [AAS]) pour éclaircir votre sang en vue de prévenir une crise cardiaque ou un AVC. Ne prenez que la quantité prescrite par votre médecin. Vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac et des lésions à l'estomac si vous prenez à la fois TORADOL IM et de l'aspirine que si vous prenez TORADOL IM seulement.

directives de votre médecin. **NE PRENEZ PAS de doses plus fortes NI plus fréquentes que celles qu'il vous a prescrites, et NE POURSUIVEZ PAS le traitement au-delà de la période recommandée. Idéalement, prenez la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.**

Le fait de prendre TORADOL IM en quantité excessive peut augmenter le risque d'effets indésirables (et parfois dangereux), surtout chez les personnes âgées, les personnes atteintes de plusieurs maladies et celles qui prennent d'autres médicaments.

En général, TORADOL IM ne doit pas être utilisé pendant plus de 2 jours. Si vous devez prendre TORADOL IM pendant plus longtemps, consultez votre professionnel de la santé régulièrement afin qu'il puisse déterminer si ce médicament vous est utile et s'il est la cause d'effets indésirables.

Ce médicament a été prescrit pour l'affection dont vous souffrez. N'EN DONNEZ PAS à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

TORADOL IM N'EST PAS recommandé chez les personnes de moins de 18 ans, puisqu'on N'A PAS évalué sa sûreté d'emploi ni son efficacité dans ce groupe d'âge.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle (18-65 ans)

| Problème médical | Dose de départ | Dose maximale (par jour) | Durée maximale du traitement (jours) |
|--|---|--|--------------------------------------|
| Douleur musculosquelettique et post-chirurgicale | Dose initiale : 10 à 30 mg selon la douleur. Doses subséquentes : 10 à 30 mg toutes les 4 à 6 heures, au besoin, pour maîtriser la douleur | Des doses supérieures à 120 mg par jour ne sont pas recommandées | 2 jours |

Lorsque vous prenez TORADOL IM, suivez les

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès que vous vous en souvenez. Vous pouvez ensuite continuer de prendre les autres doses selon l'horaire habituel. Il ne faut pas prendre deux doses de TORADOL IM en même temps.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris trop de TORADOL IM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

TORADOL IM peut causer des effets secondaires, surtout si son usage est prolongé ou si la dose est élevée. Si de tels effets indésirables se produisent, il

peut être nécessaire de consulter un médecin. Signalez tous les symptômes ou effets secondaires à votre professionnel de la santé.

TORADOL IM peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris TORADOL IM, NE CONDUISEZ PAS et NE FAITES PAS fonctionner de machinerie.

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

Consultez IMMÉDIATEMENT votre professionnel de la santé si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes évoquant une grippe, surtout s'ils s'accompagnent, ou sont suivis peu après, d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir des signes avant-coureurs d'une GRAVE RÉACTION ALLERGIQUE au médicament.

| EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | |
|---|--|--|
| Symptôme | ARRÊTEZ de prendre TORADOL IM et consultez IMMÉDIATEMENT un médecin | ARRÊTEZ de prendre TORADOL IM et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien |
| Selles sanglantes ou noires | ✓ | |
| Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou impression de serrement dans la poitrine | ✓ | |
| Éruption cutanée, urticaire, enflure | ✓ | |

| | | |
|---|---|---|
| ou démangeaisons | | |
| Vision brouillée ou autres troubles de la vue | ✓ | |
| Changement dans la quantité ou la couleur de l'urine (rouge foncé ou brunâtre) | ✓ | |
| Douleur ou difficulté à uriner | | ✓ |
| Enflure des pieds ou des chevilles; gain de poids | | ✓ |
| Vomissements ou indigestion prolongés, nausées, maux d'estomac ou diarrhée | | ✓ |
| Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons de la peau | | ✓ |
| Malaise, fatigue ou perte d'appétit | | ✓ |
| Maux de tête, raideur de la nuque | | ✓ |
| Confusion ou dépression | | ✓ |
| Étourdissements ou vertiges | | ✓ |
| Troubles de l'audition | | ✓ |

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. Si vous présentez tout autre symptôme inattendu pendant votre traitement par TORADOL IM, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez TORADOL IM à la température ambiante, (entre 15 et 30 °C), protégé de la lumière

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez signaler tout effet indésirable suspecté associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- ***visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour avoir de l'information sur la déclaration en ligne, par courrier ou par fax; ou***
- ***composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.***

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion des effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce feuillet ainsi que la monographie complète TORADOL IM, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le distributeur, Methapharm Inc., au numéro : 1-800-287-7686 (Renseignements sur les médicaments).

Le présent feuillet a été préparé par Methapharm Inc.

Dernière révision : le 27 août 2020

TORADOL® est une marque déposée d'Atna Pharma UK Limitée, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.