

## **Kétorolac Trométhamine** injectable, USP

**Anti-inflammatoire non stéroïdien –  
analgésique**

Le kétorolac trométhamine est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté d'une activité analgésique par l'intermédiaire de ses effets périphériques. Le kétorolac inhibe la synthèse des prostaglandines par inhibition du système enzymatique de la cyclo-oxygénase. Aux doses analgésiques, il exerce peu d'effets anti-inflammatoires et antipyrétiques.

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

Le kétorolac trométhamine est absorbé de façon rapide et complète lorsqu'il est administré par voie orale ou intramusculaire; sa pharmacocinétique est linéaire après l'administration d'une ou plusieurs doses. Les concentrations plasmatiques atteignent l'état stationnaire au bout d'une journée lorsque le médicament est administré à raison de 4 fois/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 **Tableau 1**).

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.

Plus de 99 % du kétorolac présent dans le plasma est lié aux protéines, dans une vaste gamme de concentrations.

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

<b>Tableau 1: INFLUENCE DE L'ÂGE ET DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE SUR LA CLAIRANCE ET LA DEMI-VIE TERMINALE DU KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE APRÈS ADMINISTRATION IM<sup>1</sup> ET ORALE<sup>2</sup></b>				
<b>TYPES DE SUJETS</b>	<b>CLAIRANCE TOTALE (en L/h/kg)<sup>3</sup></b>		<b>DEMI-VIE TERMINALE (en heures)</b>	
	<b>VOIE IM MOYENNE (extrêmes)</b>	<b>VOIE ORALE MOYENNE (extrêmes)</b>	<b>VOIE IM MOYENNE (extrêmes)</b>	<b>VOIE ORALE MOYENNE (extrêmes)</b>
<b>Sujets normaux Voie i.m. (n = 54); voie orale (n = 77)</b>	<b>0,023 (0,010 - 0,046)</b>	<b>0,025 (0,013 - 0,050)</b>	<b>5,3 (3,5 - 9,2)</b>	<b>5,3 (2,4 - 9,0)</b>
<b>Sujets âgés en bonne santé Voie i.m. (n = 13); voie orale (n = 12) (âge moyen = 72; extrêmes = 65-78)</b>	<b>0,019 (0,013 - 0,034)</b>	<b>0,024 (0,018 - 0,034)</b>	<b>7,0 (4,7 - 8,6)</b>	<b>6,1 (4,3 - 7,6)</b>
<b>Insuf- fisants hépa- tiques traités par voies i.m. et orale (n = 7)</b>	<b>0,029 (0,013 - 0,066)</b>	<b>0,033 (0,019 - 0,051)</b>	<b>5,4 (2,2 - 6,9)</b>	<b>4,5 (1,6 - 7,6)</b>
<b>Insuf- fisants rénaux traités par voies i.m. et orale (n = 9) (créatinine sérique de 1,9 à 5,0 mg/dL)</b>	<b>0,014 (0,007 - 0,043)</b>	<b>0,016 (0,007 - 0,052)</b>	<b>10,3 (8,1 - 15,7)</b>	<b>10,8 (3,4 - 18,9)</b>
<b>Sujets en dialyse rénale traités par voie i.m. (n = 9)</b>	<b>0,016 (0,003 - 0,036)</b>		<b>13,6 (8,0 - 39,1)</b>	

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

<sup>2</sup> Évaluation à partir de l'administration orale de doses uniques de 10 mg de kétorolac trométhamine

<sup>3</sup> Litres/heure/kilogramme

### **INDICATIONS**

Le kétorolac trométhamine injectable, USP par injection intramusculaire est indiqué 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.

### **CONTRE-INDICATIONS**

#### **Hypersensibilité**

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, le kétorolac trométhamine a été associé à des réactions

d'hypersensibilité. Le kétorolac trométhamine ne doit pas être utilisé dans les cas connus ou soupçonnés d'hypersensibilité au médicament, et on devrait arrêter le traitement chez les patients qui manifestent des symptômes d'hypersensibilité durant le traitement. En raison d'un risque de sensibilité croisée, le kétorolac trométhamine ne doit pas être administré aux patients présentant le syndrome complet ou partiel de polypes nasaux, de l'œdème de Quincke, une réactivité broncho-spastique (p. ex., l'asthme) ou toute autre manifestation allergique déclenchée par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Des réactions anaphylactoïdes graves ou mortelles se sont produites chez ces patients.

#### **Appareil digestif**

Le kétorolac trométhamine ne doit pas être utilisé dans les cas d'ulcère gastro-duodénal soupçonné ou confirmé, de perforation ou de saignement gastro-intestinal, ni en présence d'une maladie inflammatoire active de l'appareil digestif ou chez les patients qui ont des antécédents de telles affections. Des réactions graves ou mortelles se sont produites chez ces personnes.

#### **Insuffisance rénale**

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale modérée à grave ou chez les patients qui risquent d'avoir une insuffisance rénale due à une déplétion volémique.

#### **Risque hémorragique**

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué immédiatement avant une chirurgie lourde. Il est aussi contre-indiqué pendant une opération quand l'hémostase est critique en raison du risque accru de saignement. Le kétorolac trométhamine est aussi contre-indiqué en présence de troubles de la coagulation, en période post-opératoire chez les patients présentant des risques élevés d'hémorragie ou d'hémostase incomplète, ainsi que dans les cas d'hémorragie cérébrovasculaire soupçonnée ou confirmée.

#### **Obstétrique**

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué durant le travail et durant l'accouchement car, en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, le médicament peut altérer la circulation fœtale et inhiber les muscles utérins, augmentant ainsi le risque d'hémorragie utérine.

#### **Administration neuraxiale**

Le kétorolac trométhamine injectable est contre-indiqué pour l'administration neuraxiale (épidurale ou intrathécale), étant donné qu'il contient de l'alcool.

#### **Médicaments concomitants**

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué en emploi conjoint avec l'AAS ou d'autres AINS, vu les risques cumulatifs susceptibles de provoquer d'autres graves effets indésirables liés aux AINS. L'emploi concomitant de kétorolac trométhamine et de probénécide est également contre-indiqué.

### **MISES EN GARDE**

L'administration prolongée de kétorolac trométhamine n'est pas recommandée puisque l'incidence d'effets indésirables augmente avec la durée du traitement (voir **INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les risques les plus graves que présentent les AINS, y compris le kétorolac trométhamine, sont décrits ci-après.

#### **Ulcérations gastro-intestinales, saignements et perforation**

Des réactions graves de toxicité digestive, comme des saignements, des ulcères et des perforations peuvent survenir en tout temps, avec ou sans symptômes précurseurs, chez les patients qui prennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence de complications au niveau des voies digestives augmente en fonction de la posologie et de la durée du traitement. Les patients âgés et affaiblis sont davantage susceptibles à ces complications.

À ce jour, aucune étude sur les AINS n'a permis d'identifier des groupes de patients qui ne risquent

pas de présenter une ulcération ou un saignement gastro-intestinaux.

L'expérience postcommercialisation acquise avec le kétorolac trométhamine semble indiquer que le risque d'hémorragie, de perforation et d'ulcères gastro-intestinaux est plus élevé chez les personnes âgées, et que la plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles signalées spontanément surviennent dans la population âgée.

**LE TRAITEMENT À LONG TERME PAR KÉTOROLAC TROMÉTHAMINE N'EST PAS RECOMMANDÉ.**

#### **Néphrotoxicité**

Les anomalies rénales suivantes ont été associées à l'administration du kétorolac trométhamine et d'autres inhibiteurs de la biosynthèse des prostaglandines rénales : insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, nécrose médullaire rénale. Des hausses de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la créatinine ont été signalées au cours d'essais cliniques menés avec le kétorolac trométhamine. Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.

L'hypovolémie doit être corrigée avant le début au traitement par le kétorolac trométhamine. Les patients qui présentent une déplétion volumétrique peuvent être dépendants de la production de prostaglandines rénales pour maintenir une perfusion rénale adéquate, et, par conséquent, une vitesse de filtration glomérulaire convenable. Chez ce genre de patients, l'administration de médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines a été associée à des diminutions encore plus grandes au débit sanguin rénal et peut précipiter une insuffisance rénale aiguë. Les facteurs prédisposants incluent la déshydratation (p. ex., à la suite de vomissements, de diarrhée ou d'exercices physiques extrêmes associés à la perte d'au moins 5 à 10 % du poids corporel total, ou à la suite d'une perte de sang non restaurée d'environ 500 mL), la septicémie, une atteinte rénale, une insuffisance cardiaque, une atteinte hépatique, le traitement diurétique et l'âge avancé. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du kétorolac trométhamine dans ces circonstances. On recommande la surveillance étroite du débit urinaire, de l'urée sérique et de la créatinine sérique jusqu'au rétablissement de la fonction rénale.

#### **Rétention aqueuse et œdème**

Rétention aqueuse, œdème, rétention de NaCl, oligurie, élévations des taux d'azote uréique et de créatinine ont été observés chez des patients traités par le kétorolac trométhamine. Il faut donc envisager la possibilité d'une précipitation de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou qui présentent une dysfonction cardiaque. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le kétorolac trométhamine en présence d'une décompensation cardiaque, d'hypertension ou d'autres affections qui prédisposent à la rétention aqueuse.

#### **Hémorragie**

Des hématomes postopératoires et d'autres symptômes de saignement de la plaie ont été signalés lors de l'administration périopératoire de kétorolac trométhamine. Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué en présence de troubles de la coagulation. On recommande une surveillance attentive lorsque le kétorolac trométhamine doit être administré à des patients qui reçoivent un traitement médicamenteux modifiant l'hémostase.

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

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

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Il faut envisager la possibilité de réactions d'hypersensibilité graves ou mortelles, même chez les sujets qui

n'ont pas d'antécédents connus d'hypersensibilité au kétorolac trométhamine ou à d'autres AINS, ou qui n'ont jamais reçu ces médicaments. Il faut être en mesure de neutraliser ces réactions lorsqu'on administre la première dose de kétorolac trométhamine injectable, USP. Comme pour les autres AINS, il convient d'interroger le patient pour déceler tout antécédent d'allergie aux AINS ou à l'AAS, ou du syndrome caractérisé par des polypes nasaux, une allergie à l'AAS et de l'asthme avant de prescrire le kétorolac trométhamine. Les risques d'hypersensibilité grave sont particulièrement élevés chez les asthmatiques qui présentent la triade de l'asthme (le syndrome constitué de polypes nasaux, d'asthme et d'hypersensibilité à l'AAS ou à d'autres AINS).

#### **Grossesse et allaitement**

L'administration du kétorolac trométhamine n'est pas recommandée durant la grossesse et l'allaitement. Après l'administration orale de 10 mg 4 fois/jour pendant une journée, le kétorolac trométhamine a été décelé dans le lait des mères nourrices à une concentration maximale de 7,9 ng/mL.

#### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez l'enfant. Il n'est donc pas recommandé d'administrer le kétorolac trométhamine aux enfants de moins de 16 ans.

#### **Gériatrie**

Le kétorolac étant éliminé plus lentement chez les personnes âgées qui sont également plus susceptibles aux effets gastro-intestinaux et rénaux des AINS (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**), il faut faire preuve d'une plus grande prudence et prescrire la dose efficace la plus faible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### **PRÉCAUTIONS**

Les médecins ne doivent pas oublier la similitude pharmacologique entre le kétorolac trométhamine et les autres AINS qui inhibent la cyclo-oxygénase.

#### **Appareil digestif**

Une surveillance médicale étroite est recommandée chez les patients sujets aux irritations digestives. Dans ces cas, le médecin doit soupeser les avantages du traitement par rapport aux risques possibles.

Les patients qui prennent des AINS, y compris le kétorolac trométhamine, devraient être informés de communiquer immédiatement avec un médecin au moindre symptôme ou signe évocateur d'un ulcère gastro-duodéal ou d'un saignement gastro-intestinal. Ces réactions peuvent survenir n'importe quand durant le traitement. En cas d'ulcération gastro-duodénale soupçonnée ou confirmée, ou de saignement gastro-intestinal avéré, il faut cesser immédiatement le traitement par le kétorolac trométhamine, instituer le traitement approprié et garder le patient sous surveillance étroite.

#### **Fonction hépatique**

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le kétorolac trométhamine à des patients qui présentent une dysfonction hépatique ou des antécédents d'hépatopathie. Le traitement par le kétorolac trométhamine peut entraîner des élévations de taux des enzymes hépatiques et, chez les patients aux prises avec des anomalies fonctionnelles hépatiques préexistantes, cela peut donner lieu à des réactions hépatiques plus graves. Au cours d'études cliniques contrôlées, des élévations significatives (plus de 3 fois les valeurs normales) des transaminases sériques [glutaminopyruvique (SGPT ou ALT) et glutamino-oxaloacétique (SGOT ou AST)], ont été observées chez moins de 1 % des patients. Il faut cesser le traitement par le kétorolac trométhamine si des signes ou symptômes cliniques évocateurs d'une hépatopathie apparaissent ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex., éosinophilie, éruptions cutanées, etc.). 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. Aucune étude n'a été effectuée auprès de patients atteints d'hépatite ou de cholestase en phase évolutive.

#### **Hématologie**

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.

Les dyscrasies sanguines associées à l'administration des AINS sont rares, mais peuvent néanmoins entraîner des conséquences graves.

#### **Infection**

Comme les autres AINS, le kétorolac trométhamine peut masquer les signes d'infections habituels.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **Liaison aux protéines**

Le kétorolac trométhamine se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (à 99,2 % en moyenne), quelle que soit sa concentration. Comme le kétorolac trométhamine est un médicament très puissant et qu'il est présent à de faibles concentrations dans le plasma, on ne s'attend pas à ce qu'il déplace de leur site de fixation, de façon importante, les autres médicaments liés aux protéines. Les concentrations thérapeutiques de digoxine, de warfarine, d'acétaminophène, de phénytoïne et de tolbutamide n'ont pas modifié la liaison du kétorolac trométhamine aux protéines.

#### **Anticoagulothérapie**

Il faut surveiller soigneusement le temps de Quick chez tous les patients qui reçoivent une anticoagulothérapie orale concurrentement avec du kétorolac trométhamine. L'administration du kétorolac trométhamine injectable 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.

#### **Digoxine**

Le kétorolac trométhamine ne modifie pas la liaison de la digoxine aux protéines.

#### **Salicylates**

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 kétorolac trométhamine sous forme libre.

#### **Induction enzymatique**

Les études chez l'animal et chez l'humain ne fournissent aucune preuve que le kétorolac trométhamine induit ou inhibe les enzymes hépatiques capables de le métaboliser ou de métaboliser d'autres médicaments. On ne s'attend donc pas à ce qu'il modifie la pharmacocinétique des autres médicaments par des mécanismes d'activation ou d'inhibition enzymatique.

#### **Probenécide**

L'administration concomitante de kétorolac trométhamine et de probénécide entraîne une diminution de la clairance et du volume de distribution du kétorolac et une augmentation importante de ses taux plasmatiques (d'environ 3 fois) et de sa demi-vie terminale (d'environ 2 fois). L'usage concomitant du kétorolac trométhamine injectable et du probénécide est par conséquent contre-indiqué.

#### **Furosémide**

Le kétorolac trométhamine réduit d'environ 20 % l'effet du furosémide sur la diurèse chez les sujets normovolémiques.

#### **Lithium**

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.

#### **Méthotrexate**

On a signalé que l'administration concomitante du méthotrexate et de certains AINS réduisait la clairance du méthotrexate et en accroissait donc la toxicité. L'effet du kétorolac trométhamine sur les concentrations plasmatiques de méthotrexate n'a pas été étudié.

#### **Inhibiteurs de l'ECA**

L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'autres AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale, en particulier chez les patients qui présentent une déplétion volémique.

#### **Morphine**

Le kétorolac trométhamine intramusculaire a été administré conjointement avec de la morphine au cours de plusieurs études cliniques portant sur la douleur postopératoire sans que des interactions indésirables soient mises en évidence.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

#### **Fréquence entre 10 et 13 %**

**Système nerveux :** somnolence

**Appareil digestif :** nausées

#### **Fréquence entre 4 et 9 %**

**Système nerveux :** céphalées

**Appareil digestif :** vomissements

**Point d'injection :** douleur au point d'injection

#### **Fréquence entre 2 et 3 %**

**Système nerveux :** transpiration, étourdissements

**Système cardio-vasculaire :** vasodilatation

#### **Fréquence de 1 % ou moins**

**Système nerveux :** insomnie, augmentation de la sécheresse buccale, rêves étranges, anxiété, dépression, paresthésie, nervosité, réaction paranoïde, troubles du langage, euphorie, augmentation de la libido, soif excessive, trouble de la concentration, excitation

**Appareil 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

**Ensemble de l'organisme :** 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

#### **Expérience postcommercialisation**

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation du médicament chez des patients ayant reçu soit la préparation orale ou la préparation injectable de kétorolac trométhamine :

**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, éruptions cutanées, anaphylaxie et réactions anaphylactoides. Ces réactions sont survenues chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents d'hypersensibilité

**Manifestations gastro-intestinales :** hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastro-duodénal, perforation de la muqueuse gastro-intestinale, pancréatite, méléna

**Manifestations hématologiques :** hémorragie de la plaie postopératoire, nécessitant rarement une transfusion sanguine (voir **PRÉCAUTIONS**), thrombopénie, épistaxis, leucopénie

**Système nerveux central :** convulsions, rêves étranges, hallucinations, hyperkinésie, perte de l'ouïe, méningite aseptique, symptômes extrapyramidaux

**Manifestations hépatiques :** hépatite, insuffisance hépatique, ictère cholestatique

**Système cardio-vasculaire :** œdème pulmonaire, hypotension, bouffées vasomotrices

**Dermatologie :** syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie, éruption maculopapuleuse, urticaire

**Ensemble de l'organisme :** infection

### **SURDOSAGE**

Au cours d'une étude gastroscopique chez des sujets en bonne santé, des doses quotidiennes de 360 mg administrées à intervalles de 8 heures pendant 5 jours consécutifs (3 fois la dose maximale recommandée) ont provoqué de la douleur et des ulcères gastro-duodénaux qui se sont résorbés après l'arrêt du médicament. Une acidose métabolique a été signalée à la suite d'un surdosage intentionnel. L'administration de doses orales uniques de 200 mg n'a été associée à aucun effet secondaire grave manifeste. La dialyse ne réussit pas à éliminer, de façon appréciable, le kétorolac de la circulation sanguine.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **Adultes**

Il convient d'ajuster la posologie selon l'intensité de la douleur et la réponse du patient au médicament.

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

L'administration de Kétorolac trométhamine injectable, USP doit se limiter à une brève période (pas plus de 2 jours), et la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 120 mg, 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 Kétorolac trométhamine injectable 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. Si un effet analgésique additionnel est nécessaire, on peut recourir à l'administration concomitante d'une faible dose d'opioïde.

#### **Patients pesant moins de 50 kg, âgés de plus de 65 ans, ou présentant une douleur moins intense au début du traitement**

**Voie parentérale :** On recommande d'administrer les doses les moins élevées de la gamme posologique. La dose initiale doit être de 10 mg. La dose quotidienne totale de Kétorolac trométhamine injectable chez le sujet âgé ne doit pas dépasser 60 mg.

#### **Insuffisance rénale**

Le kétorolac trométhamine est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale modérée ou grave.

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

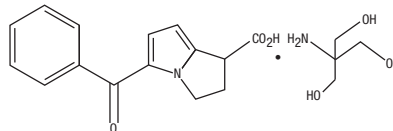
Les comprimés de kétorolac trométhamine peuvent être utilisés en monothérapie ou à la suite d'un traitement par le kétorolac parentéral. Lorsque les comprimés de kétorolac trométhamine sont utilisés à la suite d'un traitement par le kétorolac parentéral, la dose quotidienne cumulative totale du kétorolac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

Avant de procéder à l'administration de tout médicament parentéral, il convient d'examiner soigneusement la solution à la recherche de tout signe de détérioration (particules en suspension ou changement de couleur). Le kétorolac trométhamine est un médicament de la catégorie F.

### **RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE**

#### **Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> • C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

**Masse moléculaire :** 376,40

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

**Apparence physique :** Le kétorolac trométhamine est une poudre cristalline blanche à blanc cassé.

**Solubilité :** Très soluble dans l'eau et le méthanol, et légèrement soluble dans l'alcool, l'alcool déshydraté et le tétrahydrofurane, la substance est pratiquement insoluble dans l'acétone, le dichlorométhane, le toluène, l'éthylacétate, le dioxane, l'hexane, l'alcool butylique et l'écétonitrile.

**pKa et pH :** Le pKa est de 3,46. Le pH d'une solution à 1 % (p/v) dans de l'eau purifiée exempte de dioxyde de carbone est compris entre 5,7 et 6,7.

**Point de fusion :** La substance fond à environ 162 °C et se dégrade.

#### **Composition**

Un mL de Kétorolac trométhamine injectable, USP à 30 mg/mL contient : 30 mg de kétorolac trométhamine et, comme ingrédients non médicinaux, 100 mg d'alcool USP, 1 mg d'acide citrique, 4,35 mg de chlorure de sodium pour l'isotonicité et de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH, dans de l'eau stérile pour injection.

**STABILITÉ ET RECOMMANDATION  
DE CONSERVATION**

Conserver à l'abri de la lumière et du gel, à une température entre 15 et 30 °C.

**PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

Le Kétorolac trométhamine injectable, USP est présenté comme suit :

C160201 Le kétorolac trométhamine à 30 mg/mL est présenté en fioles à dose unique de 2 mL, pourvues d'un bouchon exempt de latex et d'un capuchon articulé gris, chacune contenant un volume de 1 mL. Offert en boîtes de 25 fioles.