

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **KETOROLAC**

Solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac

Solution, 0,5 % p/v, pour usage ophtalmique

avec chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v comme agent de conservation

Anti-inflammatoire non stéroïdien topique

Code ATC : S01BC05

AA PHARMA INC.  
1165 Creditstone Road, Unit #1  
Vaughan, Ontario  
L4K 4N7

Date d'autorisation initiale :  
27 mai 2002

Date de révision :  
28 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273938

## **MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE**

AUCUNE AU MOMENT DE LA PLUS RÉCENTE AUTORISATION

### **TABLE DES MATIÈRES**

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose omise .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées.....	8
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>8</b>
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	8
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	9
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	9
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>9</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	9
9.3 Interactions médicament-comportement .....	10

9.4	Interactions médicament-médicament .....	10
9.5	Interactions médicament-aliment.....	10
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	10
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	10
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>10</b>
10.1	Mode d'action .....	10
10.2	Pharmacodynamie.....	11
10.3	Pharmacocinétique .....	11
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>13</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>14</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>15</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>15</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>15</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>16</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>18</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>19</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

KETOROLAC (solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5% p/v ) est indiqué pour :

- la prévention et le soulagement de l'inflammation oculaire postopératoire chez les patients ayant subi une extraction de la cataracte suivie ou non de l'implantation d'un cristallin artificiel.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Globalement, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

La solution ophtalmique de KÉTOROLAC à 0,5 % est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité au kétorolac trométhamine, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Comme il n'existe aucune donnée concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, on ne peut pas faire de recommandations posologiques particulières pour ces populations de patients.

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

La dose recommandée de KÉTOROLAC est d'une à deux gouttes (0,2 mg à 0,5 mg) administrées toutes les six à huit heures. Le traitement est instauré 24 heures après l'intervention chirurgicale et se poursuit pendant de trois à quatre semaines pour prévenir et soulager l'inflammation oculaire postopératoire.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### 4.4 Administration

KÉTOROLAC est administré par voie topique dans l'œil.

Il faut avertir les patients de veiller à ce que l'extrémité du compte-gouttes n'entre en contact ni avec l'œil et les structures avoisinantes ni avec les doigts ni avec toute autre surface pour éviter les lésions oculaires et la contamination de la solution par des bactéries communes capables de causer des infections oculaires.

KÉTOROLAC (kétorolac trométhamine) ne doit pas être administré pendant que le patient porte une (des) lentille(s) de contact.

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de la solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Il faut informer les patients du fait que KÉTOROLAC contient du chlorure de benzalkonium (BAK) qui peut teinter les lentilles de contact souples (Consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#)).

Si plus d'un médicament ophtalmique topique est administré, chacun doit être appliqué à au moins 5 minutes d'intervalle.

#### 4.5 Dose omise

Le patient doit s'instiller la dose omise dès qu'il constate l'omission et s'administrer la prochaine dose selon l'horaire posologique habituel. Il ne doit pas tenter de rattraper la dose omise en s'instillant plus d'une dose à la fois.

### 5 SURDOSAGE

À l'heure actuelle, le manque d'expérience en matière de surdosage aigu par voie générale ou topique empêche la caractérisation des séquelles et l'évaluation de l'efficacité d'un antidote. En cas d'ingestion accidentelle, il faut boire du liquide afin de diluer le médicament.

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

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Solution Kétorolac trométhamine à 0,5 % p/v	Chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v comme agent de conservation, chlorure de sodium, eau pour injection, EDTA de disodium, octoxynol-40 et solution d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

La solution ophthalmique de KÉTOROLAC (kétorolac trométhamine) à 0,5 % est préparé avec un agent de conservation et présenté en tant que solution ophthalmique stérile dans des flacons multidose de plastique opaque de couleur blanche de 5 ou 10 ml munis d'un embout à débit réglé.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Depuis la commercialisation, on a signalé, chez des patients ayant soit une hypersensibilité connue à l'acide acétylsalicylique ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), soit des antécédents médicaux d'asthme, des cas de bronchospasme ou d'exacerbation de l'asthme associés à l'administration de la solution ophthalmique de trométhamine de kétorolac, auxquels ce médicament a peut-être contribué. La prudence est recommandée lorsqu'on utilise la solution ophthalmique de trométhamine de kétorolac chez ces personnes. Voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

### Cancérogénèse et mutagenèse

Des études à long terme menées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de carcinogénicité, de tératogénicité ou d'altération de la fertilité associées au kétorolac trométhamine. Le kétorolac n'a montré aucun pouvoir mutagène ni dans le test d'Ames effectué sur des bactéries ni dans le test du micronoyau visant à évaluer la mutagénicité.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

D'après le profil pharmacodynamique du médicament, le kétorolac ne devrait pas nuire à la capacité du patient à conduire ou à faire fonctionner des machines. Comme dans le cas de tout médicament ophthalmique, si la vision devient temporairement floue au moment de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision revienne à la normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

## **Système sanguin et lymphatique**

Dans le cas de certains AINS, il existe un risque d'allongement du temps de saignement car ces médicaments entravent l'agrégation plaquettaire. On a signalé que l'application oculaire d'un AINS pouvait causer un saignement accru des tissus oculaires (y compris un hyphéma) dans le cadre d'une intervention chirurgicale oculaire.

## **Fonction visuelle**

Tous les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation des plaies. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticostéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes liés à la cicatrisation.

L'expérience acquise depuis la commercialisation indique que les AINS topiques utilisés par les patients qui ont subi une intervention chirurgicale oculaire compliquée, qui présentent une dénervation de la cornée, une anomalie de l'épithélium cornéen, un diabète sucré, une maladie de la surface oculaire (p. ex., un syndrome de sécheresse oculaire) ou une polyarthrite rhumatoïde ou qui ont subi des interventions chirurgicales oculaires répétées sur une courte période de temps peuvent augmenter le risque d'effets indésirables sur la cornée, ce qui peut finir par menacer la vue. Ces effets indésirables peuvent comprendre une kératite, une dégradation de l'épithélium cornéen ainsi qu'un amincissement, une érosion, une ulcération ou une perforation de la cornée.

Les patients qui présentent des signes de dégradation de l'épithélium cornéen doivent cesser immédiatement l'utilisation d'AINS topiques et faire l'objet d'un suivi étroit de l'état de leur cornée. L'expérience acquise indique aussi que le risque d'effets indésirables cornéens ainsi que la gravité de ces effets augmentent lorsque le kétoralac trométhamine est utilisé pendant plus de 24 heures avant ou plus de 14 jours après une intervention chirurgicale.

Une vision trouble ou une baisse de la vue ont été signalées chez des patients utilisant une solution ophtalmique de trométhamine de kétoralac ou d'autres AINS. Ces symptômes devraient s'atténuer avec le temps. Cependant, s'ils persistent, le patient doit cesser d'utiliser ce médicament et subir un examen ophtalmique.

## **Considérations périopératoires**

Il est recommandé d'utiliser les solutions ophtalmiques de kétoralac trométhamine avec prudence chez les patients en chirurgie qu'on sait prédisposés aux hémorragies ou qui reçoivent d'autres médicaments qui peuvent allonger le temps de saignement.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Comme aucune étude satisfaisante et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes, l'utilisation des solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine n'est pas recommandée pendant la grossesse, le travail ou l'accouchement.

En raison des effets connus des inhibiteurs de la prostaglandine sur l'appareil cardiovasculaire foetal chez le rat (fermeture du canal artériel), il faut éviter d'administrer les solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine vers la fin de la grossesse.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

La solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac n'est pas recommandée pour le traitement des femmes qui allaitent. La sécrétion de kétorolac trométhamine dans le lait maternel après l'administration par voie générale est limitée. Le rapport lait/plasma des concentrations de kétorolac trométhamine variait de 0,015 à 0,037 dans une étude menée auprès de 10 femmes.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Globalement, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

Comme les autres AINS sont connus pour irriter l'œil en application topique, le pouvoir d'irritation oculaire du kétorolac trométhamine a été étudié chez l'animal et chez l'humain.

Dans deux études à doses multiples menées auprès de volontaires en santé, une goutte de solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 % a été appliquée trois fois par jour (3 f.p.j.) pendant 21 jours. Des sensations passagères de brûlure et de picotement

oculaires d'intensité légère à modérée ont été signalées. On ne pouvait différencier la plupart des symptômes oculaires dont se plaignaient les patients dans les études cliniques sur la solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 % des effets indésirables attribuables au traumatisme causé par la chirurgie de la cataracte et l'insertion d'un implant intra-oculaire.

Jusqu'à deux gouttes (0,1 mL ou 0,5 mg) de la solution ophtalmique de kétorolac à 0,5 % par oeil ont été administrées toutes les 6 à 8 heures après l'intervention chirurgicale.

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients recevant la solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 % étaient une conjonctivite (rougeur, démangeaisons, sensation de corps étranger dans l'œil, 10 %), une gêne oculaire (douleurs et sensation de brûlure, 6 %), un ptosis (5 %) et une kératite (œdème cornéen, 3 %). La prévalence de chacun des effets indésirables suivants était de 2 % : iritis, lésion cornéenne, trouble oculaire, photophobie, trouble pupillaire, blépharite et pression intra-oculaire élevée.

Aucun des effets indésirables habituellement observés avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le kétorolac trométhamine administrés par voie générale n'a été signalé aux doses utilisées dans le traitement ophtalmique topique

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

**Troubles oculaires** : hyperémie conjonctivale (sans autre indication), infiltrats cornéens, œdème oculaire, irritation.

**Troubles gastro-intestinaux** : nausées, vomissements.

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de la solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 %. Comme ces effets sont déclarés de façon volontaire par les membres d'une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition du médicament.

**Troubles oculaires** : irritation oculaire, œdème de la paupière, hyperémie oculaire, gonflement des yeux, prurit oculaire, kératite ulcéreuse.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : bronchospasme ou exacerbation de l'asthme.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses n'ont fait l'objet d'aucune étude.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-comportement n'a été menée.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune interaction n'a été signalée entre la solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 % et les médicaments topiques ou injectables utilisés en ophtalmologie avant, pendant ou après une intervention chirurgicale, notamment les antibiotiques (p. ex., gentamicine, tobramycine, néomycine, polymyxine), les sédatifs (p. ex., diazépam, hydroxyzine, lorazépam, chlorhydrate de prométhazine), les myotiques, les mydriatiques, les cycloplégiques (p. ex., acétylcholine, atropine, épinéphrine, physostigmine, phényléphrine, maléate de timolol), l'hyaluronidase, les anesthésiques locaux (p. ex., chlorhydrate de bupivacaïne, chlorhydrate de cyclopentolate, chlorhydrate de lidocaïne, tétracaïne) ou les corticostéroïdes.

Il existe un risque de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique et aux autres AINS. Par conséquent, les solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine doivent être administrées avec prudence aux patients qui ont déjà présenté une sensibilité à ces médicaments.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Aucun effet sur les épreuves de laboratoire n'a été établi.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le kétorolac trométhamine est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui exerce une activité analgésique et anti-inflammatoire par l'intermédiaire de ses effets périphériques. Le kétorolac inhibe la synthèse des prostaglandines en inhibant le système enzymatique de la cyclo-oxygénase. Les prostaglandines jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus inflammatoires de l'œil et semblent jouer un rôle dans la réponse myotique pendant l'intervention chirurgicale oculaire.

L'activité anti-inflammatoire du kétorolac trométhamine administré par voie topique a été démontrée dans plusieurs modèles animaux d'inflammation oculaire. À des concentrations de 0,25 et 0,5 %, la préparation a inhibé de façon significative la réponse inflammatoire à la cautérisation de la cornée des yeux de rats par le nitrate d'argent. Des concentrations de kétorolac allant de 0,02 à 0,5 % ont permis d'inhiber les variations de la perméabilité vasculaire attribuables à une uvéite provoquée par une endotoxine dans des yeux de lapins. Dans le même modèle, le kétorolac a également inhibé l'augmentation du taux de prostaglandines E2 (PGE2) dans l'humeur aqueuse provoquée par une endotoxine. Il a empêché l'augmentation de la pression intra-oculaire induite chez des lapins au moyen d'une application topique d'acide arachidonique. Le kétorolac n'a pas inhibé l'aldose réductase dans le cristallin de lapins *in vitro*.

## 10.2 Pharmacodynamie

Le kétorolac trométhamine administré par voie générale ne cause aucune constriction pupillaire. Les résultats des études cliniques indiquent que la solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac n'a aucun effet significatif sur la pression intra-oculaire, bien que des variations de la pression intra-oculaire puissent survenir après une chirurgie réfractive.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption

Dans les études menées chez l'humain, le médicament pénètre rapidement dans l'œil après son application. La relation entre les concentrations de solution administrées et la quantité de médicament qui pénètre dans la cornée est à peu près linéaire.

Deux gouttes (0,1 mL) de solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 %, instillées dans les yeux de patients 12 heures et 1 heure avant l'extraction de la cataracte, ont produit des concentrations de médicament mesurables dans les yeux de huit patients sur neuf. La concentration de kétorolac variait de 40 ng/mL à 170 ng/mL, la moyenne étant de 95 ng/mL dans l'humeur aqueuse. La concentration moyenne de PGE2 était de 80 pg/mL dans l'humeur aqueuse des yeux recevant l'excipient et de 28 pg/mL dans celle des yeux recevant la solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 %.

Une goutte (0,05 mL) de solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 % a été instillée dans un œil et une goutte d'excipient a été instillée dans l'autre œil 3 f.p.j. pendant 21 jours chez 26 sujets en santé. Quinze minutes après l'administration de la dose matinale au jour 10, seulement cinq des 26 sujets présentaient dans le plasma une quantité décelable de kétorolac (quantité variant de 10,7 à 22,5 ng/mL).

Lorsque le kétorolac était administré par voie générale pour soulager la douleur, la concentration plasmatique moyenne du médicament après le traitement prolongé par voie générale était d'environ 850 ng/mL.

## Distribution

Les études menées chez l'animal ont montré que la solution ophtalmique à 0,5 % marquée au <sup>14</sup>C était largement distribuée dans les tissus oculaires et qu'une quantité importante était retenue dans la cornée et la sclère.

### Distribution oculaire

La distribution intra-oculaire du kétorolac trométhamine marqué au <sup>14</sup>C a été déterminée chez le lapin (n = 24) après l'application topique de 50 mcL de solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac à 0,5 % marqué au <sup>14</sup>C contenant du BAK comme agent de conservation. Les concentrations maximales de radioactivité ont été atteintes en l'espace d'une heure dans les tissus oculaires et étaient le plus élevées dans la cornée (6,06 mcg-eg/mL). Après une heure, la majeure partie de la radioactivité (0,9 % de la dose administrée) s'est retrouvée dans la sclère (0,58 %) et la cornée (0,26 %), dans le corps vitré (0,023 %), dans la rétine et la choroïde (0,018 %), dans l'iris et le corps ciliaire (0,007 %) et dans le cristallin (0,002 %).

Comparativement aux valeurs de l'ASC plasmatique, les valeurs de l'ASC étaient plus élevées dans la cornée (104 fois), la sclère (27 fois), l'iris et le corps ciliaire (5,8 fois), la rétine et la choroïde (5,6 fois) et l'humeur aqueuse (3,3 fois), et représentaient la moitié de celles dans le corps vitré et le cristallin. Les concentrations de radioactivité liée au médicament étaient plus élevées dans les tissus oculaires et moins élevées dans le plasma après l'administration par voie ophtalmique qu'après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de kétorolac trométhamine marqué au <sup>14</sup>C équivalant à deux fois la dose administrée par voie ophtalmique dans la veine marginale de l'oreille (n = 3).

## Métabolisme

Bien qu'aucune étude n'ait été menée sur les sites de métabolisation du kétorolac ophtalmique, des études sur l'administration par voie générale ont montré que le médicament est métabolisé dans le foie.

### Études chez l'animal

Une série d'études ont été menées sur des préparations ophtalmiques d'acide de kétorolac et de kétorolac trométhamine chez le lapin et le macaque de Buffon. Deux agents de conservations différents ont été utilisés tout au long de ces études, soit un système à base de thimérosal (THIM) ou de BAK. Le système à base de BAK est celui que l'on a finalement choisi dans la mise au point du médicament en raison de son efficacité et de son acceptabilité plus grande comme agent de conservation.

Des études à dose unique ont été menées chez des lapins et (ou) des macaques de Buffon auxquels on a administré le médicament à l'étude par voie topique, par injection intracaméculaire ou par voie intraveineuse. Chez le lapin, des doses topiques de kétorolac trométhamine à 0,5 % ont été administrées goutte à goutte dans l'œil à l'aide d'une seringue Microliter (50 mcL (0,25 mg) dans chaque œil). Les injections intracaméculaire consistaient en une dose de 20 mcL (0,25 mg) de solution injectée directement dans la

chambre antérieure. Quant aux doses intraveineuses, elles étaient administrées dans la veine marginale de l'oreille.

Dans les études menées chez le macaque, la dose cible administrée par voie intraveineuse était de 0,25 mg/kg. La dose oculaire administrée par voie topique était de 100 µL de kétorolac trométhamine à 0,5 % dans chaque œil.

Le profil métabolique dans l'humeur aqueuse a été déterminé chez le lapin, tandis que les profils métaboliques plasmatique et urinaire ont été déterminés à la fois chez le lapin et le macaque de Buffon après l'administration par voie ophtalmique et intraveineuse.

Après l'administration ophtalmique chez le lapin, le kétorolac constituait le principal élément radioactif (> 90 %) dans l'humeur aqueuse et le plasma, et le métabolite p-hydroxy représentait 5 % de la radioactivité dans le plasma. Le kétorolac était aussi le principal élément radioactif (96 %) dans le plasma après l'administration par voie ophtalmique chez le macaque (n = 3).

Après l'administration par voie ophtalmique chez le lapin, 72, 17 et 6 % de la radioactivité totale dans l'urine était constituée de kétorolac intact, de p-hydroxy kétorolac et d'autres métabolites polaires. Après l'administration par voie intraveineuse, les proportions relatives de radioactivité totale étaient, en moyenne, les suivantes : 6 % de kétorolac intact, 68 % de p-hydroxy kétorolac et environ 22 % de métabolites polaires.

Chez le macaque, le kétorolac intact et son métabolite polaire (peut-être le glucuroconjugué du kétorolac) représentaient respectivement 32 et 65 % de la radioactivité totale dans l'urine après l'administration par voie ophtalmique, et respectivement 50 et 49 % de la radioactivité dans l'urine après l'administration par voie intraveineuse. Ainsi, chez le macaque, le métabolisme du kétorolac était très similaire, du point de vue qualitatif, après l'administration par voie ophtalmique et par voie intraveineuse.

## **Élimination**

Les résultats d'études menées chez le lapin et le macaque de Buffon laissent entendre que le médicament est sans doute éliminé de l'œil principalement par la circulation sanguine intra-oculaire après avoir été distribué de l'humeur aqueuse au corps ciliaire et à l'iris.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à une température entre 15 °C et 30 °C, et à l'abri de la lumière. Jeter 28 jours après ouverture.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il faut conseiller aux patients d'éviter que l'embout du flacon touche l'œil ou toute autre surface, car ce contact pourrait entraîner la contamination de la solution. Se reporter à la section [4.4 Administration](#) pour de plus amples renseignements.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

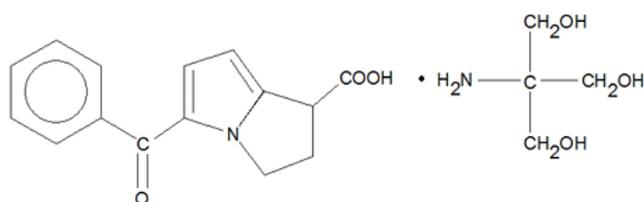
#### Substance pharmaceutique

Dénominations communes : kétorolac trométhamine (USAN)  
kétorolac trométamol (BAN)  
kétorolac (INN)

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le kétorolac trométhamine (pKa = 3,46) est une poudre cristalline dont la couleur varie de blanc cassé à blanc, qui fond à une température d'environ 162 °C en se décomposant. Il est facilement soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans le tétrahydrofurane, dans l'alcool à 95 degrés et dans l'alcool absolu et pratiquement insoluble dans l'acétone, le dichlorométhane, le toluène, l'acétate d'éthyle, le dioxane, l'hexane, le butanol et l'acétonitrile. Le pH d'une solution à 1 % (p/v) dans de l'eau distillée varie de 5,7 à 6,7.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

Aucune donnée n'est disponible.

### 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

Tableau 2 – Toxicité aiguë

Espèce Race Schéma posologique Taille du groupe Agent de conservation	Voie d'administration Concentration* (mg/mL)	Mortalité	Ophtalmologie clinique
Lapin Néo-zélandais  Une dose dans l'œil droit suivie d'une période d'observation de 72 heures  3 femelles BAK à 0,01 %	Oculaire  2,5 5,0 10,0 20,0 40,0	  0/3 0/3 0/3 0/3 0/3	  AEM AEM AEM AEM AEM
Lapin Néo-zélandais  Une dose toutes les demi- heures pour un total de 12 doses dans les deux yeux. Les yeux ont été examinés après l'administration de la dernière dose et les jours 1, 2, 3 et 6 après l'administration.  6 mâles BAK à 0,01 %	Oculaire  Témoins sous solution saline Témoins sous excipient 5,0	  0/6 0/6 0/6	  AEM

\* Volume = 0,1 mL/œil

AEM : Aucun effet du médicament (aucune indication d'irritation ni de toxicité)

BAK : Chlorure de benzalkonium

### Toxicité à long terme :

La solution ophtalmique de kétorolac a été évaluée chez des lapins (pigmentés et non pigmentés) dans des études d'une durée maximale de 6 semaines et chez des singes dans des études d'une durée maximale de 12 mois.

Les résultats des études de toxicologie précliniques indiquent qu'aucun effet indésirable lié au médicament n'est associé au kétorolac trométhamine. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les singes après 6 mois de traitement par une préparation contenant du THIM,

un agent de conservation. Cependant, dans les études où l'on utilisait la préparation contenant du BAK, un marquage fluorescéinique de la cornée, accompagné d'un amincissement de l'épithélium, a été observé chez des animaux qui recevaient l'excipient et chez d'autres qui recevaient le médicament. Le lapin Dutch-Belted s'est révélé le plus sensible à ces effets ; le lapin néo-zélandais et le singe, quant à eux, ont montré une sensibilité décroissante. Comme les effets ont été observés principalement dans les groupes recevant l'excipient et dans ceux recevant une faible dose, et comme des effets similaires ont été signalés chez des animaux recevant la préparation contenant du BAK, les modifications de la cornée ont été attribuées à l'agent de conservation. La différence de sensibilité observée entre le lapin et le primate peut s'expliquer sur le plan physiologique par la vitesse de clignement plus grande et la réponse lacrymale à l'irritation plus importante chez les primates, y compris les humains. En fait, les préparations contenant du BAK à 0,01 % sont bien tolérées chez l'humain et sont approuvées comme médicaments ophtalmiques en vente libre.

**Cancérogénicité :** Le kétorolac trométhamine (trométamol) n'a eu d'effet cancérogène ni chez les rats ayant reçu par voie orale une dose allant jusqu'à 5 mg/kg/jour pendant 24 mois (151 fois la dose maximale recommandée par voie ophtalmique topique chez l'humain en fonction du poids corporel [mg/kg], en supposant une absorption de 100 % de la dose chez l'humain et l'animal) ni chez les souris ayant reçu par voie orale une dose allant jusqu'à 2 mg/kg/jour pendant 18 mois (60 fois la dose maximale recommandée par voie ophtalmique topique chez l'humain en fonction du poids corporel [mg/kg], en supposant une absorption de 100 % de la dose chez l'humain et l'animal).

**Génotoxicité :** Le kétorolac trométhamine n'a montré aucun pouvoir mutagène *in vitro* dans le test d'Ames ni dans les tests de mutation directe. De même, il n'a entraîné aucune augmentation *in vitro* de la synthèse d'ADN non programmée ni aucune augmentation *in vivo* des ruptures chromosomiques chez la souris. Cependant, le kétorolac trométhamine a entraîné une augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques dans les cellules d'ovaire de hamster chinois.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Le kétorolac trométhamine, administré pendant l'organogenèse, n'a eu aucun effet tératogène chez les lapins et les rats à des doses administrées par voie orale allant respectivement jusqu'à 109 et 303 fois la dose maximale recommandée par voie ophtalmique topique chez l'humain en fonction du poids corporel [mg/kg], en supposant une absorption de 100 % de la dose chez l'humain et l'animal. Lorsqu'il a été administré par voie orale à des rates après le 17<sup>e</sup> jour de gestation à des doses allant jusqu'à 45 fois la dose maximale recommandée par voie ophtalmique topique chez l'humain en fonction du poids corporel [en mg/kg], en supposant une absorption de 100 % de la dose chez l'humain et l'animal, le kétorolac trométhamine a entraîné une dystocie et une augmentation de la mortalité des ratons.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1 ACULAR® solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac 0,5% p/v avec chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v comme agent de conservation and ACULAR LS® solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac 0,4% p/v avec chlorure de benzalkonium à 0,006 % p/v comme agent de conservation, Numéro de contrôle de la présentation 268269, Monographie de produit, AbbVie Corporation. (2022,11,08).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **KETOROLAC**

#### **Solution ophtalmique de trométhamine de kétorolac**

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

#### **Pour quoi KETOROLAC est-il utilisé?**

KETOROLAC est utilisé pour prévenir et traiter l'inflammation de l'œil après le retrait d'une cataracte. Une cataracte est une opacification (diminution de la transparence) du cristallin, la lentille de l'œil.

#### **Comment KETOROLAC agit-il?**

KETOROLAC fait partie d'une famille de médicaments appelés « anti-inflammatoires non stéroïdiens » (AINS). Ces médicaments diminuent le taux de certaines substances (appelées « prostaglandines »). Lorsque le taux de prostaglandines diminue, l'intensité de la douleur et l'inflammation diminuent aussi.

#### **Quels sont les ingrédients dans KETOROLAC?**

Ingrédient médicinaux : Kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v comme agent de conservation, chlorure de sodium, eau pour injection, EDTA de disodium, octoxynol-40 et solution d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

#### **KETOROLAC est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Solution ophtalmique à 0,5 % p/v

#### **Ne prenez pas KETOROLAC si :**

- vous êtes allergique au kétorolac trométhamine ou à n'importe quel autre ingrédient (voir « [Quels sont les ingrédients dans KETOROLAC?](#) » ci-dessus).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KETOROLAC, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (p. ex. Aspirin®) ou à tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS);
- si vous avez déjà souffert d'asthme;

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. L'administration de KETOROLAC n'est pas recommandée pendant la grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire. L'administration de KETOROLAC n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent;
- si vous avez subi récemment une intervention chirurgicale à l'œil ou planifiez en subir une;
- si vous présentez un trouble médical comme le diabète, la sécheresse oculaire, la polyarthrite rhumatoïde ou un problème touchant votre cornée (la partie avant de votre œil);
- si vous avez des problèmes de saignement. KETOROLAC peut causer un saignement des yeux lorsqu'il est associé à une intervention chirurgicale à l'œil.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

KETOROLAC peut causer une vision floue. Ne conduisez pas un véhicule ou ne faites pas fonctionner de machinerie lourde jusqu'à ce que votre vision redevienne normale.

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

#### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec KETOROLAC :**

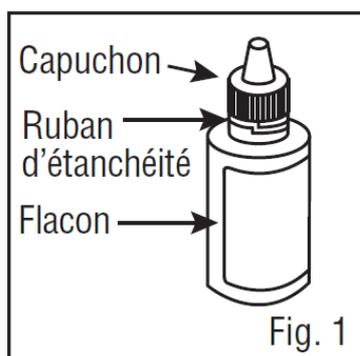
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine.

#### **Comment prendre KETOROLAC :**

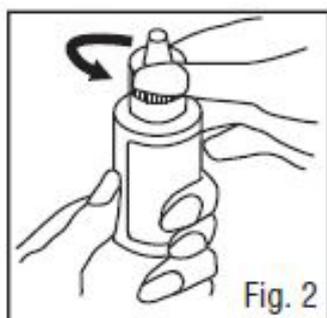
- Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de KETOROLAC. Il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- KETOROLAC contient du chlorure de benzalkonium qui peut teinter les lentilles de contact souples.
- Utilisez toujours KETOROLAC en suivant à la lettre les directives de votre médecin.
- Si vous utilisez KETOROLAC avec d'autres gouttes oculaires, attendez au moins cinq minutes entre l'application de KETOROLAC et l'application des autres gouttes.
- Pour aider à prévenir les infections, évitez que l'extrémité du compte-gouttes ne touche votre œil ou autre chose. Remettez le capuchon et fermez le flacon dès que vous avez terminé.
- KETOROLAC doit être appliqué uniquement dans l'œil.
- Vous ne devez pas utiliser le flacon si le sceau de sécurité du goulot a été brisé avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois.

#### **Suivez ces étapes pour bien utiliser KETOROLAC :**

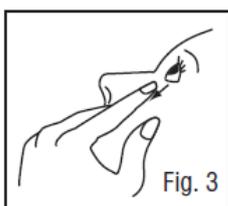
1. Avant d'utiliser le médicament la première fois, assurez-vous que le ruban d'étanchéité du flacon n'est pas brisé (fig. 1).



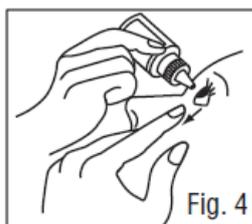
2. Pour ouvrir le flacon, dévissez le capuchon en tournant dans la direction indiquée par la flèche (fig. 2).



3. Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond. Une fois que vos mains sont propres, tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche entre la paupière et l'œil (fig. 3).



4. Retournez le flacon et pressez-le doucement pour faire tomber une goutte dans chaque œil qui doit être traité (fig. 4).



**ÉVITEZ QUE L'EMBOUT NE TOUCHE L'ŒIL OU LA PAUPIÈRE.**

Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez.

5. Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes. Ne clignez pas des yeux.  
Immédiatement après avoir appliqué les gouttes oculaires, lavez-vous les mains afin d'enlever tout médicament qui pourrait se trouver sur vos mains.
6. Répétez les étapes 2, 3 et 4 pour l'autre œil si votre médecin vous indique de le faire.
7. Revissez le capuchon jusqu'à ce qu'il soit en contact étroit avec le flacon. Évitez de trop le serrer.

**Dose habituelle :**

Mettez une ou deux gouttes dans l'œil ou les yeux à traiter trois ou quatre fois par jour ou selon les directives du médecin.

**Surdosage :**

En cas d'ingestion accidentelle, buvez beaucoup de liquide.

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

**Dose oubliée :**

Si vous omettez d'appliquer KETOROLAC au moment prévu, appliquez la dose dès que vous vous rappelez de la prendre, puis reprenez l'administration au rythme habituel. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser celle qui a été omise.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KETOROLAC?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez KETOROLAC. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires courants de KETOROLAC :

- Irritation de l'œil (sensations de picotement, de brûlure, rougeur)
- Démangeaisons à l'œil ou œil enflé
- Vision trouble après l'application des gouttes oculaires
- Douleur oculaire
- Conjonctivite (œil rose)

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Retarde la cicatrisation des plaies chez les personnes atteintes d'un trouble oculaire grave comme un amincissement, une érosion, une perforation ou une ulcération de la cornée, et aggrave ces troubles et peut affecter la vue		✓	
Bronchospasme (difficulté à respirer) et aggravation des symptômes de l'asthme		✓	

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

#### Entreposage :

Garder entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Jeter toute solution inutilisée 28 jours après l'ouverture.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir davantage au sujet de KETOROLAC :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient.

Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, Unit #1  
Vaughan, Ontario L4K 4N7

Dernière révision : 28 août 2023