

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Taradyl 10 mg/1 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le kétorolac trométhamine.

1 ampoule de Taradyl solution injectable contient 10 mg de kétorolac trométhamine.

Excipient à effet notoire: 1 ampoule de Taradyl contient à 0,1 g d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en ampoules.

Pour injection intramusculaire (IM) et intraveineuse (IV).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères.

4.2 Posologie et mode d'administration

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par une durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (cf. section 4.4).

La dose de départ sera de 10mg avec des doses ultérieures de 10 - 30mg toutes les 4 à 6 heures comme nécessaire. Une dose totale journalière de 90mg pour les adultes et de 60mg pour les personnes âgées ne sera pas dépassée.

La durée maximale de traitement IM/IV est de 2 jours.

Les doses en bolus IV ne seront pas administrées en moins de 15 secondes.

La voie IV est particulièrement recommandée dans le post-opératoire précoce ou en cas d'algies aiguës ou sévères.

La voie IM sera plutôt utilisée en relais dans le post-opératoire tardif ou en cas d'algies plus modérées.

4.3 Contre-indications

- Patients avec saignements gastro-intestinaux ou perforations ou antécédents, liés à un traitement par AINS. Ulcère gastroduodéal actif ou tout antécédent de saignement gastro-intestinal, ulcération ou perforation.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale modérée à sévère (créatinine sérique > 442 µmol/l), hypovolémie de quelque cause que ce soit ou déshydratation.
- Pendant le troisième trimestre de la grossesse, le travail, l'accouchement et l'allaitement.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres AINS.

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines induisent des réactions allergiques (des réactions de type anaphylactique ont été observées chez ces patients), patients présentant un syndrome partiel ou complet de polypes nasaux, œdème de Quincke ou bronchospasme.
- Asthme.
- L'administration de kétorolac à titre préventif avant une intervention chirurgicale est contre-indiquée, car ce produit inhibe l'agrégation plaquettaire. Elle est également contre-indiquée pendant l'intervention en raison du risque hémorragique accru.
- Patients avec saignements cérébrovasculaires suspectés ou confirmés ayant subi des interventions à haut risque hémorragique ou à hémostase incomplète.
- Le kétorolac, en tant qu'AINS, ne doit pas être utilisé avec de l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.
- L'administration péridurale ou intrathécale de la solution injectable de kétorolac est contre-indiquée en raison de la teneur en alcool du produit.
- Usage concomitant de pentoxyfylline.
- Traitement concomitant avec des sels de lithium.
- Usage concomitant de probénécid.
- Patients avec diathèse hémorragique.
- Patients sous thérapie anticoagulante totale. Pour l'utilisation concomitante prophylactique de faibles doses d'héparine (2500 - 5000u toutes les 12h), se référer à la rubrique 4.4.
- Enfants de moins de 16 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les données épidémiologiques suggèrent que, par rapport à certains autres AINS, le kétorolac peut être associé à un risque élevé de toxicité gastro-intestinale grave, en particulier lorsqu'il est utilisé en dehors des indications autorisées et/ou pendant des périodes prolongées (voir aussi les rubriques 4.1, 4.2 et 4.3).

Il est nécessaire d'être attentif à une bonne hydratation des patients lors de l'emploi de ce produit, particulièrement en cas de déshydratation ou chez les sujets âgés.

L'utilisation concomitante de Taradyl avec des AINS incluant des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 sera évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes.

Ulcères gastro-intestinaux, saignements et perforations

Des saignements gastro-intestinaux, des perforations ou des perforations, qui ont été fatals, ont été rapportés avec tous les AINS à tout moment du traitement, avec ou sans symptôme de mise en garde ou antécédent d'événements gastro-intestinaux graves.

La fréquence de réactions indésirables aux AINS, spécialement des saignements gastro-intestinaux et des perforations qui peuvent être fatals, est plus élevée chez les personnes âgées. Les patients débilisés semblent moins bien tolérer les ulcérations et les perforations que les autres. La plupart des événements gastro-intestinaux fatals associés aux AINS surviennent chez les personnes âgées et/ou les patients débilisés.

Chez les patients avec un antécédent d'ulcère, particulièrement s'il s'est compliqué avec des hémorragies et des perforations (voir la rubrique 4.3), et chez les personnes âgées, le risque de saignements gastro-intestinaux, d'ulcérations ou de perforations est plus élevé lorsqu'on augmente les doses d'AINS. Le risque de saignements gastro-intestinaux cliniquement sérieux est dose-dépendant. Ces patients commenceront le traitement à la dose la plus faible disponible. Un traitement en association avec des agents protecteurs (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à proton) sera considéré pour ces patients, et également pour les patients nécessitant l'utilisation d'une faible dose d'aspirine ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et la rubrique 4.5).

Les patients avec un antécédent de toxicité gastro-intestinale, notamment quand ils sont âgés, rapporteront tout symptôme abdominal inhabituel (spécialement des saignements gastro-intestinaux), en particulier en début de traitement.

La prudence sera conseillée chez les patients recevant des médicaments concomitantes qui peuvent augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants, comme la

Résumé des Caractéristiques du Produit

warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires, comme l'aspirine (voir la rubrique 4.5).

Lorsque des saignements gastro-intestinaux ou des ulcérations surviennent chez des patients recevant Taradyl, le traitement sera arrêté.

Les AINS seront administrés avec précaution aux patients avec un antécédent de maladie gastro-intestinale inflammatoire (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), étant donné que leur état peut être exacerbée (voir la rubrique 4.8).

Comme pour les autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens, l'incidence et la sévérité des complications gastro-intestinales peuvent augmenter avec l'augmentation de la dose et de la durée du traitement par Taradyl. Le risque de saignements gastro-intestinaux cliniquement sérieux est dose-dépendant. Ceci est particulièrement vrai chez les personnes âgées qui reçoivent une dose journalière moyenne de plus de 60 mg/jour. Des antécédents d'ulcère peptique augmentent la possibilité de développer des complications gastro-intestinales sérieuses pendant le traitement par Taradyl.

Les AINS, y compris le kétorolac, peuvent être associés à un risque accru de fuite anastomotique gastro-intestinale. Une surveillance médicale étroite et la prudence sont recommandées lors de l'utilisation du kétorolac après une chirurgie gastro-intestinale.

Le kétorolac, comme les autres AINS, peut masquer certains signes d'infection (entre autre par ses effets antipyrétiques).

Effets hématologiques

L'utilisation de Taradyl chez les patients qui ont des troubles de la coagulation sera entreprise très prudemment. Ces patients seront surveillés étroitement. Bien que les études n'indiquent pas une interaction significative entre Taradyl et la warfarine ou l'héparine, l'usage concomitant de Taradyl et de thérapies qui affectent l'hémostase, y compris les doses thérapeutiques de traitement anticoagulant (warfarine), les faibles doses prophylactiques d'héparine (2500-5000 unités toutes les 12 heures) et les dextrans, peut être associé à un risque accru de saignement. L'administration de Taradyl à de tels patients sera faite extrêmement prudemment et ces patients seront surveillés étroitement (voir la rubrique 4.5).

En expérience post-marketing, des hématomes postopératoires et d'autres signes de saignements de plaies ont été rapportés en association à l'usage périopératoire de Taradyl. Les médecins seront attentifs au risque potentiel de saignements lorsque l'hémostase est critique dans les cas suivants, notamment : la prostatectomie, l'amygdalectomie ou la chirurgie esthétique (voir la rubrique 4.3).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées sérieuses, certaines d'entre elles fatales, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et le syndrome de Lyell, ont été rapportés très rarement en association avec l'utilisation d'AINS (voir la rubrique 4.8). Les patients semblent être à haut risque au début du traitement. Taradyl sera arrêté à la première apparition de rash cutané, lésions des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Rétention de fluides/sodium dans les situations cardiovasculaires et œdème périphérique

La prudence est requise chez les patients avec un antécédent d'hypertension et/ou insuffisance cardiaque, étant donné que la rétention de fluides et des œdèmes ont été rapportés en association avec les AINS.

La rétention de fluides, de l'hypertension et des œdèmes ont été rapportés chez certains patients prenant des AINS, y compris Taradyl. Taradyl sera donc utilisé avec prudence chez les patients avec une décompensation cardiaque, de l'hypertension ou dans des situations similaires.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétorolac.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique, et/ou des antécédents d'accidents

Résumé des Caractéristiques du Produit

vasculaires cérébraux ne devront être traités par le kétorolac qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets rénaux

Comme les autres AINS, le kétorolac sera utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou ayant des antécédents de maladie rénale, parce que c'est un puissant inhibiteur de la synthèse des prostaglandines.

La prudence sera observée, étant donné qu'une toxicité rénale a été rapportée avec le kétorolac et d'autres AINS chez les patients présentant des troubles conduisant à une réduction du volume sanguin et/ou du débit sanguin rénal et où les prostaglandines rénales ont un rôle de soutien dans la maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration du kétorolac ou d'autres AINS peut provoquer une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines rénales et peut précipiter une insuffisance ou une décompensation rénale patente. Les patients les plus à risque sont ceux présentant une insuffisance rénale, une hypovolémie, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement hépatique, ceux prenant des diurétiques et les personnes âgées.

Comme avec d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, des élévations de l'urémie et de la créatininémie ont été rapportées avec kétorolac.

L'élimination du kétorolac étant essentiellement rénale, il ne sera pas administré à des patients présentant une altération importante de la fonction rénale (créatininémie > 442 micromol/l). Son utilisation chez des patients à fonction rénale altérée nécessite une réduction de la dose et une surveillance étroite de la fonction rénale (la dose totale journalière doit être réduite de moitié pour une créatininémie comprise entre 19 et 50 mg/l ou 160 et 442 micromol/l).

La clairance du kétorolac trométhamine est réduite approximativement dans la même proportion que la clairance de la créatinine.

Comme avec d'autres inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines, les anomalies rénales suivantes peuvent être associées à la prise de kétorolac : glomérulonéphrite, néphrite interstitielle, nécrose papillaire, syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë.

L'arrêt du traitement par le kétorolac ou d'autres AINS est habituellement suivi d'un retour à l'état avant traitement.

Réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes)

Des réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes) (incluant, mais non limitées à, anaphylaxie, bronchospasme, rougeur, rash, hypotension, œdème laryngé et œdème de Quincke) peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'hypersensibilité à l'aspirine, aux autres AINS ou à Taradyl. Celles-ci peuvent aussi survenir chez des individus avec des antécédents d'œdème de Quincke, réactivité bronchospastique (par ex., asthme) et polypes nasaux. Les réactions anaphylactoïdes, comme l'anaphylaxie, peuvent avoir une issue fatale. C'est pourquoi Taradyl sera utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents d'asthme et chez les patients présentant le syndrome complet ou partiel de polypes nasaux, œdème de Quincke et bronchospasme.

Précautions liées à la fertilité

Comme tout inhibiteur de la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine, le kétorolac peut réduire la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou dont on recherche les causes de l'infertilité, l'arrêt du kétorolac devra être envisagé.

Effets hépatiques :

Des élévations significatives des transaminases hépatiques (TGO et TGP) ont été rapportées chez moins de 1% des patients.

Si des signes cliniques ou symptômes de troubles hépatiques ou systémiques (éosinophilie, rash,...) apparaissent, il convient de stopper immédiatement l'administration de kétorolac. La clairance du kétorolac n'est pas modifiée de manière cliniquement significative chez des insuffisants hépatiques de type cirrhotique.

Précautions chez les personnes âgées

La fréquence de réactions indésirables aux AINS, spécialement des saignements gastro-intestinaux et des perforations qui peuvent être fatals, est plus élevée chez les personnes âgées. Chez les personnes âgées, la demi-vie plasmatique terminale du kétorolac est prolongée et la clairance plasmatique peut être réduite. L'extrémité basse de la fourchette posologique est recommandée.

Rétention de fluides et oedème

Rétention de fluides, hypertension et œdèmes ont été rapportés lors de l'utilisation du kétorolac. Ce dernier devra donc être utilisé avec prudence chez les patients hypertendus, les décompensés cardiaques, ou ceux chez lesquels des risques de rétention de fluides et d'œdème pourraient survenir (p. ex. : cirrhose).

Le kétorolac n'est pas recommandé pour l'analgésie obstétricale.

La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de probénécide car des altérations de la pharmacocinétique du kétorolac ont été rapportées.

La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante de méthotrexate étant donné qu'on a rapporté que certains médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines réduisaient sa clairance, et renforçaient donc éventuellement sa toxicité.

Abus de médicament et dépendance

Le kétorolac n'induit pas de dépendance. Aucun symptôme de sevrage n'a été observé suite à l'arrêt brutal de son administration.

Ethanol

Taradyl contient 100 mg d'alcool (éthanol) dans chaque 1 ml équivalent à 100 mg / ml (10% p / v). La quantité dans 1 ml de ce médicament équivaut à moins de 3 ml de bière ou 1 ml de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Teneur en sodium

Taradyl contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Corticostéroïdes : augmentation du risque d'ulcération ou de saignements gastro-intestinaux (voir la rubrique 4.4).

Anticoagulants : Les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. Taradyl inhibe l'agrégation plaquettaire, réduit les concentrations en thromboxane et prolonge le temps de saignement. Contrairement aux effets prolongés de l'aspirine, la fonction plaquettaire revient à la normale dans les 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement par Taradyl.

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque de saignement gastro-intestinal (voir la rubrique 4.4).

L'association thérapeutique du kétorolac avec d'autres AINS (y compris les salicylés et les pyrazolés) est contre-indiquée car le risque d'induire des effets indésirables graves liés aux AINS peut être augmenté.

L'usage concomitant de pentoxyfylline est contre-indiqué (voir la rubrique 4.3), vu une tendance accrue aux saignements.

L'administration concomitante de probénécid réduit la clairance du kétorolac et augmente significativement les taux plasmatiques et la demi-vie terminale du kétorolac (voir la rubrique 4.3).

Certains inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines réduisent la clairance du méthotrexate entraînant une augmentation de sa toxicité éventuelle.

L'inhibition de la clairance du lithium, conduisant à une augmentation de la concentration plasmatique du lithium, a été rapportée avec certains inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Des cas d'augmentation de la concentration plasmatique du lithium pendant le traitement par Taradyl ont été rapportés. L'usage concomitant de sels de lithium est contre-indiqué (voir la rubrique 4.3).

Le kétorolac n'altère pas la liaison de la digoxine aux protéines. Des études in-vitro indiquent qu'à des

Résumé des Caractéristiques du Produit

concentrations thérapeutiques de salicylates (300 µg/ml), la liaison du kétorolac a été réduite d'à peu près 99,2-97,5 %, représentant un potentiel de doublement des concentrations plasmatiques de kétorolac non lié. Des concentrations thérapeutiques de digoxine, warfarine, ibuprofène, naproxène, piroxicam, acétaminophène, phénytoïne et tolbutamide n'altèrent pas la liaison du kétorolac aux protéines.

Bien que les études n'indiquent pas une interaction significative entre Taradyl et la warfarine ou l'héparine, l'usage concomitant de Taradyl et de thérapies qui affectent l'hémostase, y compris les doses thérapeutiques de traitement anticoagulant (warfarine), les faibles doses prophylactiques d'héparine (2500-5000 unités toutes les 12 heures) et les dextrans, peut être associé à un risque accru de saignement.

Le kétorolac réduit modérément (moins de 20%) la réponse diurétique au furosémide de patients normovolémiques. Un soin particulier sera donc pris vis-à-vis des patients avec une décompensation cardiaque.

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et des médicaments antihypertenseurs. Lors de l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le risque d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible, peut être augmenté chez certains patients dont la fonction rénale est compromise (par ex., patients déshydratés ou personnes âgées). Par conséquent, l'association sera administrée avec prudence, spécialement chez les personnes âgées. Les patients recevront une posologie adéquate et la fonction rénale sera surveillée après initiation d'un traitement en association et périodiquement par après.

On a montré que Taradyl réduisait le besoin en analgésiques opioïdes lors du soulagement de douleurs post-opératoires.

Etant donné que les AINS peuvent dégrader la fonction rénale, il est recommandé de contrôler la fonction rénale lorsqu'un patient traité par la ciclosporine commence un traitement par un AINS ou lorsque la dose d'AINS est augmentée.

Le kétorolac est à utiliser avec prudence en cas d'association avec d'autres produits liés aux protéines comme les sulfonylurées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche et/ou de malformation cardiaque et gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire a été augmenté de moins de 1%, à approximativement 1,5%. On estime que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation de la perte pré- et post-implantation et de la létalité embryofœtale.

En outre, une augmentation de l'incidence des différentes malformations, y compris cardiovasculaires, a été signalée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

Environ 10% du kétorolac traverse la barrière placentaire.

À partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation du kétorolac peut provoquer des oligoamnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut se produire peu de temps après l'instauration du traitement et est généralement réversible lorsque la prise du médicament est interrompue. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après un traitement durant le deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, le kétorolac ne sera administré qu'en cas de nécessité claire. Si le kétorolac est utilisé par une femme essayant de concevoir, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose sera maintenue aussi faible et la durée de traitement aussi courte que possible. Une surveillance prénatale des oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au kétorolac pendant plusieurs jours à compter de la 20^e semaine de gestation. Le traitement

Résumé des Caractéristiques du Produit

avec le kétorolac doit être arrêté si des oligoamnios ou une constriction du canal artériel sont observés.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer

le fœtus à:

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus);

la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à:

- une prolongation possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faibles doses.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

Par conséquent, le kétorolac est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3). Le kétorolac ne sera administré que si nécessaire pendant les deux premiers trimestres de la grossesse.

Travail et accouchement

Le kétorolac est contre-indiqué pendant le travail et l'accouchement, parce que, par son effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, il peut affecter défavorablement la circulation foetale et inhiber les contractions utérines, augmentant le risque d'hémorragie utérine.

Allaitement

On a montré que le kétorolac et ses métabolites passent dans le fœtus et le lait des animaux.

Le kétorolac a été détecté dans le lait maternel à faibles concentrations. Par conséquent, le kétorolac est contre-indiqué chez les mères qui allaitent.

Fertilité

L'utilisation du kétorolac, comme tout médicament inhibant la synthèse des prostaglandines et de la cyclooxygénase, est déconseillée chez les femmes souhaitant une grossesse.

L'administration de kétorolac doit être suspendue chez les femmes présentant des problèmes de fertilité ou faisant l'objet d'une investigation de fertilité. Voir la rubrique 4.4 en ce qui concerne la fertilité féminine.

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

Chez certains patients, la prise du kétorolac peut entraîner une somnolence, des étourdissements, des vertiges, des troubles du sommeil ou une dépression. Les patients constatant de tels effets indésirables ou des effets analogues doivent se montrer prudents lors de toute activité nécessitant une pleine capacité de réaction.

4.8 Effets indésirables

Post-Marketing

Les effets indésirables suivants peuvent survenir chez les patients recevant du kétorolac; les fréquences des événements rapportés ne sont pas connues, parce qu'ils ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine.

Affections gastro-intestinales : Les effets indésirables les plus communément rencontrés sont de nature gastro-intestinale. Ulcère gastroduodéal, ulcère, perforation ou saignements gastro-intestinaux, parfois fatals, particulièrement chez les personnes âgées, peuvent survenir (voir la rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleur/inconfort abdominal(e), méléna, hématurie, stomatite, stomatite hémorragique, éructation, oesophagite, ulcère gastro-intestinal, saignement rectal, pancréatite, sécheresse de la bouche, sensation de réplétion, aggravation d'une colite et de la maladie de Crohn (voir la rubrique 4.4) ont été rapportés suite à l'administration. Moins fréquemment, une gastrite a été observée.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Infections et infestations : méningite aseptique.

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie.

Affections du système immunitaire : anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes (les réactions anaphylactoïdes peuvent - tout comme l'anaphylaxie - avoir une issue fatale), réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, rougeur cutanée, rash, hypotension, œdème laryngé.

Les réactions anaphylactiques surviennent généralement chez des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, aux AINS et au kétorolac. Elles peuvent néanmoins aussi survenir chez des patients sans antécédents allergiques connus à un de ces médicaments.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hyperkaliémie, hyponatrémie.

Affections psychiatriques : troubles de la pensée, dépression, insomnie, anxiété, nervosité, réactions psychotiques, rêves anormaux, hallucinations, euphorie, troubles de la concentration, somnolence.

Affections du système nerveux : céphalée, étourdissements, convulsions, paresthésie, hyperkinésie, troubles du goût, rares réactions épileptiques.

Affections oculaires : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène, perte d'audition, vertige.

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, fréquence accrue de la miction, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, rétention urinaire, oligurie, syndrome urémique-hémolytique, douleurs dorso-lombaires (flank pain syndrome) avec ou sans hématurie ou/et azotémie, hématurie, polyurie. Comme pour d'autres médicaments inhibant la synthèse rénale des prostaglandines, la prise d'une seule dose de kétorolac IV peut être suivie de signes évoquant un trouble de la fonction rénale, notamment une augmentation des taux de créatinine et de potassium.

Affections cardiaques : palpitations, bradycardie, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires : hypertension, hypotension, hématome, rougeur, pâleur, hémorragie de plaies post-opératoires. Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral)(cf. section 4.4). Bien que le kétorolac n'ait pas montré d'augmentation d'événements thrombotiques tels qu'infarctus du myocarde, les données sont insuffisantes pour exclure un tel risque avec le kétorolac.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis, asthme, dyspnée, œdème pulmonaire.

Affections hépatobiliaires : hépatite, ictère cholestatique, insuffisance hépatique. Elévation des enzymes d'origine hépatique : rarement, ils dépasseront la limite supérieure de la normale (moins de 1 % au cours des essais cliniques). Cette anomalie peut persister, être transitoire ou progresser.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite exfoliative, rash maculopapulaire, prurit, urticaire, purpura, œdème de Quincke, transpiration, réactions bulleuses incluant syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et syndrome de Lyell (très rare).

Affections musculo-squelettiques et systémiques : myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : soif excessive, asthénie, œdème, réactions au niveau du site d'injection, fièvre, douleur thoracique.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Investigations : gain pondéral, temps de saignement allongé, augmentation des taux sériques d'urée et de créatinine, tests anormaux de la fonction hépatique.

Anomalies des tests de laboratoire (voir Post-Marketing dans la rubrique 4.8).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de l'hyperventilation, des ulcères gastroduodénaux et/ou une gastrite érosive ainsi que des troubles de la fonction rénale peuvent survenir en cas de surdosage unique. Ces symptômes régressent après arrêt du médicament.

Des saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. Hypertension, insuffisance rénale aiguë, dépression respiratoire et coma peuvent survenir après ingestion d'AINS, mais sont rares.

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées après ingestion de doses thérapeutiques d'AINS et peuvent survenir suite à un surdosage.

Traitement

En l'absence de données plus précises, les mesures habituelles de surveillance des fonctions vitales sont préconisées. Elles nécessitent généralement une hospitalisation. Le traitement sera symptomatique. La dialyse ne permet pas d'éliminer notablement le kétorolac de la circulation sanguine. Il n'y a pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, code ATC : M01AB15 / S01BC05.

Le kétorolac est un analgésique non-morphinique. Il appartient aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens et inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien utilisé pour ses propriétés analgésiques.

Aux doses thérapeutiques, le kétorolac possède des propriétés analgésiques qui se manifestent à des doses plus faibles que les propriétés anti-inflammatoires.

Au cours des essais cliniques, le kétorolac trométhamine 10 mg IM a démontré un effet analgésique supérieur ou égal à 6 mg de morphine.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Le kétorolac montre également une activité antipyrétique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le kétorolac trométhamine injecté en IM est rapidement et complètement résorbé. La biodisponibilité est de 100 %. La concentration plasmatique maximale moyenne est atteinte après environ 50 minutes.

La clairance plasmatique totale est estimée à 0,55 ml/min./kg. Elle n'est pas modifiée lors d'une administration chronique.

La concentration plasmatique d'équilibre (IM) est obtenue après 1 jour d'administration 4x/j.

L'administration intraveineuse d'une dose unique de 10mg de kétorolac donne une concentration plasmatique moyenne de 2,4 mcg/ml après en moyenne 5,4 minutes. La demi-vie plasmatique terminale est de 5,1 h, le volume de distribution moyen de 0,15 l/kg et la clairance plasmatique totale de 0,35 l/min/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99%.

La pharmacocinétique de la forme IM est la mieux décrite par le modèle bi-compartimental. La demi-vie plasmatique terminale est de 5,3 h. (S.D = 1) chez l'adulte jeune et de 7 h. (S.D = 1,4) chez les personnes âgées.

Le kétorolac est métabolisé principalement en acide glucuronique conjugué et accessoirement en métabolite p-hydroxy. Les métabolites sont sans activité biologique.

Le kétorolac trométhamine est éliminé avec ses métabolites principalement par les reins (91,4%), le reste est retrouvé dans les fèces.

5.3 Données de sécurité précliniques

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol 96% (V/V), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique jusqu'à pH 7,4, eau pour préparation injectable.

6.2 Incompatibilités

Le kétorolac ne devrait pas être mélangé dans de petits volumes (p. ex. une seringue) avec de la morphine, péthidine, prométhazine ou hydroxyzine car il en résulterait une précipitation.

Le kétorolac ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés sous la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15-25°C) et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Liquide limpide, incolore à jaunâtre.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Boîtes de 5 ampoules de 1 ml, en verre blanc.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le kétorolac est compatible avec des solutions salines normales, du dextrose 5%, du Ringer ou du Ringer-Lactate ou des solutions de plasma.

Il est compatible avec l'aminophylline, la lidocaïne, la morphine, la mépéridine, la dopamine, l'insuline, l'héparine quand mélangés en solution IV dans des flacons standards ou des sets-sachets d'administration.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE156493
LU : 2008029670

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation : 17/12/1991
- B. Date de dernier renouvellement: 28/01/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 08/2025