

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **ACULAR®**

solution ophtalmique de kétorolac trométhamine
Solution, 0,5 % p/v, pour usage ophtalmique
avec chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v comme agent de conservation

Pr **ACULAR LS®**

solution ophtalmique de kétorolac trométhamine
Solution, 0,4 % p/v, pour usage ophtalmique
avec chlorure de benzalkonium à 0,006 % p/v comme agent de conservation

Anti-inflammatoire non stéroïdien topique

Code ATC : S01BC05

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent, Québec
H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
12 février 1992
Date de révision :
8 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 268269

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.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes.....	7
7.1.2 Femmes qui allaitent	7
7.1.3 Enfants	7
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
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
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	9

9.3	Interactions médicament-comportement.....	9
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
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
10.1	Mode d'action	10
10.2	Pharmacodynamie.....	11
10.3	Pharmacocinétique.....	11
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	13
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	13
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
14	ÉTUDES CLINIQUES	15
14.1	Études cliniques par indication.....	15
	Prophylaxie et soulagement de l'inflammation oculaire postopératoire	15
	Atténuation de la douleur oculaire et des symptômes oculaires tels qu'une sensation de corps étranger dans l'œil, des sensations de brûlure et de picotement, un larmoiement et une photophobie.....	15
15	MICROBIOLOGIE.....	16
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	16
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACULAR® (solution ophtalmique de kétorolac trométhamine 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.

ACULAR LS® (solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,4 % p/v) est indiqué pour :

- l'atténuation de la douleur oculaire et des symptômes oculaires tels qu'une sensation de corps étranger dans l'œil, des sensations de brûlure et de picotement, un larmoiement et une photophobie consécutive à une chirurgie réfractive.

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

ACULAR et ACULAR LS sont contre-indiqués 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, TENEURS, 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 d'ACULAR 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.

La dose recommandée d'ACULAR LS est d'une goutte quatre fois par jour pendant un maximum de quatre jours dans l'œil atteint.

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

4.4 Administration

ACULAR et ACULAR LS sont administrés 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.

ACULAR et ACULAR LS ne doivent pas être administrés pendant que le patient porte une (des) lentille(s) de contact.

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation des solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Il faut informer les patients du fait qu'ACULAR et ACULAR LS contiennent tous deux 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 la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer 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
Ophtalmique	Solution Kétorolac trométhamine à 0,5 % p/v	EDTA de disodium, octoxynol-40, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et (ou) acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 7,4 et eau purifiée. Chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v comme agent de conservation.

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution Kétorolac trométhamine à 0,4 % p/v	EDTA de disodium, octoxynol-40, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et (ou) acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 7,4 et eau purifiée. Chlorure de benzalkonium à 0,006 % p/v comme agent de conservation.

ACULAR et ACULAR LS sont des solutions stériles et sont offerts en flacon de plastique opaque de couleur blanche muni d'un embout à débit réglé. ACULAR est disponible en formats de 5 mL et de 10 mL et ACULAR LS est disponible en format de 5 mL.

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 d'ACULAR ou d'ACULAR LS auxquels ces médicaments ont peut-être contribué. La prudence est recommandée lorsqu'on utilise ACULAR ou ACULAR LS 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 carcinogénéité, de tératogénéité 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 mutagénéité.

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 ophtalmique, 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 kétoralac trométhamine 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 kétoralac 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 fœtal chez le rat (fermeture du canal artériel), il faut éviter d'administrer les solutions ophtalmiques de kétoralac trométhamine vers la fin de la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les solutions ophtalmiques de kétoralac trométhamine ne sont pas recommandées pour le traitement des femmes qui allaitent. La sécrétion de kétoralac trométhamine dans le lait maternel après l'administration par voie générale est limitée. Le rapport lait/plasma des concentrations de kétoralac 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 kétorolac trométhamine 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 ACULAR 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 solution ophtalmique de kétorolac à 0,5 % par œil ont été administrées toutes les 6 à 8 heures après l'intervention chirurgicale.

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients recevant ACULAR 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.

La fréquence des effets indésirables observés au cours de deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par excipient et menées en groupes parallèles auprès de patients traités par ACULAR LS après une photokératectomie réfractive est présentée dans le [Tableau 2](#) ci-dessous, à l'aide de la classification par appareil et système de l'organisme de MedDRA.

Tableau 2 – Nombre (%) de patients ayant présenté un effet indésirable lié au traitement et observé à une fréquence d'au moins 1 % durant la période de traitement, dans l'ensemble des études de phase III

	Kétorolac n = 156 (%)	Excipient n = 157 (%)
Troubles oculaires		
Douleur oculaire	2 (1,3 %)	4 (2,5 %)

	Kétorolac n = 156 (%)	Excipient n = 157 (%)
Troubles du système nerveux Céphalées	1 (0,6 %)	3 (1,9 %)

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 d'ACULAR. 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.

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation d'ACULAR LS. 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 : gonflement des yeux, œdème de la paupière, hyperémie 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 kétorolac trométhamine 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 d'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 kétorolac trométhamine 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 kétorolac trométhamine 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 kétorolac trométhamine à 0,5 %.

Une goutte (0,05 mL) de solution ophtalmique de kétorolac trométhamine 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 ¹⁴C 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 ¹⁴C a été déterminée chez le lapin (n = 24) après l'application topique de 50 mcL de solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 % marqué au ¹⁴C 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 ¹⁴C 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 grandes 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 µL (0,25 mg) dans chaque œil). Les injections intracaméculaire consistaient en une dose de 20 µL (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 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

ACULAR et ACULAR LS : Conserver le médicament dans son contenant original à une température de 25 °C, des écarts de température étant permis entre 15 et 30 °C, et à l'abri de la lumière. Jeter le médicament 28 jours après l'ouverture du contenant.

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

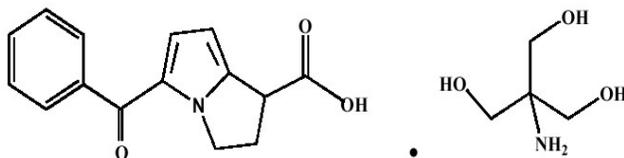
Substance pharmaceutique

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

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₄N₂O₆ et 376,41

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le kétorolac trométhamine 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 ou insoluble dans l'acétone, le dichlorométhane, le toluène, l'acétate d'éthyle, le dioxane, l'hexane, le butanol et l'acétonitrile.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Prophylaxie et soulagement de l'inflammation oculaire postopératoire

On ne dispose d'aucune donnée sur ACULAR car ce produit a été homologué dans le cadre d'une présentation de drogue nouvelle de renvoi et aucune donnée n'a été présentée.

Atténuation de la douleur oculaire et des symptômes oculaires tels qu'une sensation de corps étranger dans l'œil, des sensations de brûlure et de picotement, un larmoiement et une photophobie

Tableau 3 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques menées auprès de patients ayant subi une photokératectomie réfractive

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)		Âge moyen (plage)	Sexe
			N ^{bre} admis	N ^{bre} ayant terminé l'étude		
191578-002	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, en groupes parallèles, contrôlé par excipient	1 goutte dans l'œil à l'étude 4 fois par jour			39,9 (18 - 66) ans	H : 55,8 % (87/156) F : 44,2 % (69/156)
		Période maximale de 4 jours	156	147		
191578-003	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, en groupes parallèles, contrôlé par excipient	1 goutte dans l'œil à l'étude 4 fois par jour			38,9 (20 - 66) ans	H : 42,0 % (66/157) F : 58,0 % (91/157)
		Période maximale de 4 jours	157	157		

Dans deux études multicentriques, à double insu, menées en groupes parallèles, 313 patients ayant subi une photokératectomie réfractive ont reçu ACULAR LS (solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,4 %) ou son excipient quatre fois par jour durant une période maximale de 4 jours. Il y avait des différences significatives en faveur d'ACULAR LS pour le traitement de la douleur oculaire et des symptômes oculaires suivants : sensation de corps étranger dans l'œil, sensations de brûlure et de picotement, larmoiement et photophobie.

Résultats des études

La solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,4 % est sûre et efficace dans le traitement de la douleur oculaire lorsqu'elle est administrée 4 fois par jour pendant une période maximale de 4 jours après une photokératectomie réfractive.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Tableau 4 – Toxicité aiguë

Espèce Race Schéma posologique Taille du groupe Agent de conservation	Voie d'administration Concentration* (mg/mL)	Mortalité	Ophtalmologie clinique
Lapin Néo-zélandais	Oculaire		
Une dose dans l'œil droit suivie d'une période d'observation de 72 heures	2,5	0/3	AEM
	5,0	0/3	AEM
	10,0	0/3	AEM
	20,0	0/3	AEM
	40,0	0/3	AEM
3 femelles BAK à 0,01 %			
Lapin Néo-zélandais	Oculaire		
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.	Témoins sous solution saline	0/6	AEM
	Témoins sous excipient	0/6	
	5,0	0/6	
6 mâles BAK à 0,01 %			

* 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 133 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^e 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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrACULAR® et PrACULAR LS®

solution ophtalmique de kétorolac trométhamine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ACULAR** ou **ACULAR LS** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ACULAR** ou **ACULAR LS** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ACULAR ou ACULAR LS?

- ACULAR 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.
- ACULAR LS est utilisé pour atténuer la douleur oculaire et d'autres symptômes qui peuvent apparaître après une chirurgie de correction de la vue. Ces gouttes peuvent atténuer la douleur oculaire, les sensations de brûlure et de picotement, la sensibilité à la lumière et la sensation d'avoir quelque chose dans l'œil.

Comment ACULAR ou ACULAR LS agissent-ils?

ACULAR et ACULAR LS font 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 d'ACULAR et d'ACULAR LS?

Ingrédient médicamenteux : Kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicamenteux :

ACULAR : chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v comme agent de conservation, EDTA de disodium, octoxynol-40, eau purifiée, chlorure de sodium et solution d'hydroxyde de sodium et (ou) d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 7,4.

ACULAR LS : chlorure de benzalkonium à 0,006 % p/v comme agent de conservation, EDTA de disodium, octoxynol-40, eau purifiée, chlorure de sodium et hydroxyde de sodium et (ou) acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 7,4.

ACULAR et ACULAR LS se présentent sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

ACULAR : solution ophtalmique à 0,5 % p/v

ACULAR LS : solution ophtalmique à 0,4 % p/v

N'utilisez pas ACULAR ni ACULAR LS dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au kétorolac trométhamine ou à n'importe quel autre ingrédient (voir la section intitulée « **Quels sont les ingrédients d'ACULAR et d'ACULAR LS?** », ci-dessus).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ACULAR ou ACULAR LS, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin®) ou à tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS);
- vous avez déjà souffert d'asthme;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. L'administration d'ACULAR ou d'ACULAR LS n'est pas recommandée pendant la grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. L'administration d'ACULAR ou d'ACULAR LS n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent;
- vous avez subi récemment une intervention chirurgicale à l'œil ou planifiez en subir une;
- 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);
- vous avez des problèmes de saignement. ACULAR peut causer un saignement des yeux lorsqu'il est associé à une intervention chirurgicale à l'œil.

Autres mises en garde

ACULAR et ACULAR LS peuvent causer une vision floue. Ne conduisez pas un véhicule ou ne faites pas fonctionner de machine lourde jusqu'à ce que votre vision redevienne normale.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ACULAR ou ACULAR LS :

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

Comment ACULAR et ACULAR LS s'administrent-ils :

- Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation d'ACULAR ou d'ACULAR LS. Il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
- ACULAR et ACULAR LS contiennent tous deux du chlorure de benzalkonium qui peut teinter les lentilles de contact souples.
- Utilisez toujours ACULAR ou ACULAR LS en suivant à la lettre les directives de votre médecin.
- Si vous utilisez ACULAR ou ACULAR LS avec d'autres gouttes oculaires, laissez passer au moins cinq minutes entre l'application d'ACULAR ou d'ACULAR LS 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.
- ACULAR et ACULAR LS doivent être appliqués 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 ACULAR ou ACULAR LS.

- Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond. (Voir l'illustration 1.)
- Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche. (Voir l'illustration 2.)
- Retournez le flacon et pressez-le doucement pour faire tomber une goutte dans la poche. Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez. (Voir l'illustration 3.)
- Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes. (Voir l'illustration 4.)



Répétez les étapes 1 à 4 dans l'autre œil si les deux yeux doivent être traités.

Dose habituelle

ACULAR : 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.

ACULAR LS : Mettez une goutte dans l'œil ou les yeux à traiter quatre fois par jour pendant un maximum de quatre jours.

Surdose

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

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'ACULAR ou d'ACULAR LS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous omettez d'appliquer ACULAR ou ACULAR LS 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 ACULAR ou ACULAR LS?

Lorsque vous prenez ACULAR ou ACULAR LS, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires fréquents d'ACULAR :

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

Effet secondaire fréquent d'ACULAR LS :

- Douleur oculaire

Effet secondaire peu fréquent d'ACULAR LS :

- Mal de tête

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Retardent 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 aggravent ces troubles et peuvent affecter la vue		✓	
Bronchospasme (difficulté à respirer) et aggravation des symptômes de l'asthme		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

ACULAR et ACULAR LS doivent être conservés dans leur contenant original à température ambiante (15 – 30 °C) et à l'abri de la lumière. Jetez la solution inutilisée 28 jours après l'ouverture.

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

Pour en savoir plus sur ACULAR ou ACULAR LS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision le 8 novembre 2022

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

ACULAR et son identité graphique sont des marques de commerce d'Allergan, Inc., une société d'AbbVie, utilisées sous licence par Corporation AbbVie.

ACULAR LS et son identité graphique sont des marques de commerce d'Allergan, Inc., une société d'AbbVie, utilisées sous licence par Corporation AbbVie.