

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrACUVAIL®**

solution ophtalmique de kétorolac trométhamine  
solution, 0,45 % p/v, pour usage ophtalmique

Anti-inflammatoire non stéroïdien (code ATC : S01BC05)

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

Date d'autorisation initiale :  
15 juin 2011

Date de révision :  
14 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 268574

## 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>5</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
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 .....	7
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>8</b>
8.1 Aperçu des 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 (≤ 1 %) 11	
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques,	

	données biochimiques et autres données quantitatives .....	12
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	12
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>12</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	12
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	14
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	14
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>16</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>17</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>18</b>
14.1	Étude clinique par indication.....	18
	Douleur et inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte.....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>20</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>23</b>

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

### **1 INDICATIONS**

ACUVAIL® (solution ophtalmique de kétorolac trométhamine) est indiquée pour :

- traiter la douleur et l'inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte.

#### **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)** : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées et les autres adultes.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- La solution ophtalmique de kétorolac trométhamine est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité au kétorolac, à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, à l'un des composants du contenant ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 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.
- Traitement oculaire topique concomitant : Si plus d'un médicament ophtalmique topique est administré, comme un antibiotique, un alphastimulant, un bêta-bloquant, un cycloplégique ou un mydriatique, il faut attendre au moins cinq minutes entre l'administration de chacun.
- Traitement oculaire topique concomitant : Comme l'administration d'ACUVAIL en association avec un analogue de la prostaglandine (p. ex., Lumigan®, Travatan®, Xalatan®) n'a fait l'objet d'aucune étude, ce médicament doit être administré seulement si les bienfaits l'emportent sur le risque potentiel.

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

- La dose recommandée d'ACUVAIL consiste à administrer une goutte dans l'œil atteint deux fois par jour. Il faut commencer le traitement 24 heures avant la chirurgie de la cataracte et le poursuivre le jour de l'intervention, puis pendant les deux premières semaines de la période postopératoire.
- Environ deux heures avant l'intervention, instiller une goutte toutes les 20 minutes environ, pour un total de trois gouttes. Avant le congé, instiller une goutte supplémentaire.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### 4.4 Administration

##### Fiole à usage unique

La solution contenue dans une fiole à usage unique doit être utilisée immédiatement après l'ouverture et être administrée dans l'œil ou les yeux atteints. La quantité restante doit être jetée immédiatement après l'administration car chaque fiole à usage unique est destinée à un traitement unique dans l'œil atteint. Afin d'éviter des blessures oculaires et la contamination du produit, l'embout de la fiole à dose unique ne doit pas entrer en contact avec l'œil ni avec toute autre surface.

##### Port de lentilles cornéennes

La solution ACUVAIL ne doit pas être administrée pendant que le patient porte des lentilles cornéennes.

Si le port de lentilles cornéennes est recommandé par le médecin, celles-ci doivent être enlevées avant l'instillation de la solution ACUVAIL; elles peuvent être portées de nouveau 15 minutes après l'instillation.

#### 4.5 Dose omise

Le patient qui omet une dose de ce médicament doit la prendre aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, la dose omise doit être sautée et il faut poursuivre selon la posologie habituelle. Il ne faut pas doubler la dose.

### 5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage par ACUVAIL ou le kétorolac trométhamine. En cas d'ingestion accidentelle d'ACUVAIL, 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 0,45 % p/v	Carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté et eau purifiée additionnée d'hydroxyde de sodium et (ou) d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH

ACUVAIL est disponible sous forme de solution stérile sans agent de conservation contenue dans des fioles à usage unique transparentes en polyéthylène basse densité et est offert dans le format suivant : 30 fioles à usage unique de 0,4 mL chacune.

La solution ACUVAIL a un pH d'environ 6,8 et une osmolalité d'environ 285 mOsm/kg.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Il existe un risque de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et aux autres AINS. Se reporter à la section 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ACUVAIL à des patients ayant déjà montré une sensibilité à ces médicaments.

Les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle). L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticostéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes liés à la cicatrisation.

### Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Selon 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 s'améliore avant de conduire ou d'utiliser des machines.

### Système sanguin et lymphatique

#### Saignements

Dans le cas de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (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.

Il est recommandé d'utiliser ACUVAIL avec prudence chez les patients connus comme étant sujets aux hémorragies ou qui reçoivent d'autres médicaments qui peuvent prolonger le temps de saignement.

### Fonction visuelle

#### Effets sur la cornée

L'administration d'un AINS topique peut entraîner une kératite. Chez certains patients sensibles, l'administration continue d'un AINS topique peut causer une dégradation de l'épithélium cornéen ou un amincissement, une érosion, une ulcération ou une perforation de la cornée, des effets qui peuvent provoquer la cécité. Les patients qui présentent des signes de dégradation de l'épithélium cornéen doivent cesser immédiatement l'utilisation d'AINS topiques et doivent faire l'objet d'un suivi étroit pour s'assurer du rétablissement de leur cornée.

Les AINS topiques doivent être administrés avec précaution aux patients qui ont subi une intervention chirurgicale oculaire compliquée, qui présentent une dénervation de la cornée, une anomalie de l'épithélium cornéen, un diabète de type II, une affection 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 car ils peuvent être exposés à un risque accru d'effets indésirables cornéens pouvant provoquer la cécité.

En outre, l'expérience acquise depuis la commercialisation des AINS topiques indique que l'administration de ces médicaments plus de 24 heures avant une intervention chirurgicale ou pendant une période de plus de 14 jours suivant une intervention chirurgicale peut augmenter le risque d'effets indésirables cornéens ainsi que leur gravité.

### ***Retard de la cicatrisation***

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude satisfaisante n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, ACUVAIL ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Le kétorolac trométhamine, administré par voie orale pendant l'organogenèse, n'a eu aucun effet tératogène chez le rat et le lapin à des doses qui représentaient respectivement environ 600 et 1 700 fois la dose quotidienne clinique d'ACUVAIL habituellement administrée. Le kétorolac trométhamine a entraîné une dystocie et une mortalité accrue des petits chez le rat lorsqu'il a été administré à des doses maximales représentant environ 300 fois la dose quotidienne clinique d'ACUVAIL habituellement administrée. Se reporter à la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

En raison des effets non tératogènes connus des inhibiteurs de la prostaglandine sur le système cardiovasculaire fœtal chez le rat (fermeture du canal artériel), il faut éviter d'administrer ACUVAIL pendant la grossesse.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Les solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine ne sont pas recommandées 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)** : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées et les autres adultes.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les deux études cliniques de phase III menées sur ACUVAIL, les effets indésirables du médicament qui se manifestaient le plus souvent étaient une augmentation de la PIO (5,8 %) et un Tyndall cellulaire en chambre antérieure (5,2 %). La plupart des effets indésirables liés au traitement étaient de nature oculaire et d'intensité légère ou modérée. Aucun des effets indésirables graves n'était de nature oculaire, et aucun n'était lié au traitement. Douze patients (3,6 %) ont abandonné l'une ou l'autre des études. L'effet indésirable le plus fréquent ayant mené à ces abandons était une inflammation de la chambre antérieure.

### 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.

Dans deux études de phase III à répartition aléatoire, à double insu et à méthodologie identique (191578-005 et 191578-006), on a évalué l'efficacité et l'innocuité d'ACUVAIL comparativement à celles d'un excipient dans le traitement de la douleur et de l'inflammation se manifestant après une chirurgie de la cataracte. Globalement, dans ces essais, 511 patients ont été répartis aléatoirement et seulement 493 ont reçu ACUVAIL (n = 330) ou l'excipient (n = 163) à compter de la veille de l'intervention. En tout, 309 patients ont été exposés à ACUVAIL deux fois par jour pendant 14 jours (93,6 % des 330 patients).

Dans l'ensemble, sur le plan statistique, l'incidence des effets indésirables était significativement plus élevée dans le groupe recevant l'excipient (48,5 %, 79/163) que dans le groupe recevant ACUVAIL (35,2 %, 116/330).

L'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) était l'effet indésirable signalé le plus souvent et elle était observée à une fréquence significativement plus élevée chez les patients traités à ACUVAIL (5,8 %) que chez les patients recevant l'excipient (1,8 %,  $p < 0,05$ ). Une hyperémie conjonctivale, une douleur oculaire, une photophobie et une inflammation de la chambre antérieure ont été signalées à une fréquence significativement plus élevée chez les patients recevant l'excipient ( $p < 0,05$ ).

Les mesures de la PIO effectuées pendant l'étude ont révélé que 32 patients traités à ACUVAIL ont présenté des augmentations de la PIO égales ou supérieures à 10 mm Hg (9,7 %), contre 7 patients traités par l'excipient (4,3 %). Ces augmentations ont été signalées principalement le jour 1 (ou le jour 3) et n'ont pas été observées par la suite puisqu'elles étaient réversibles spontanément ou à la suite d'un traitement médicamenteux. Aucune complication liée à l'augmentation de la PIO n'a été rapportée.

Certains des effets indésirables observés étaient peut-être causés directement par l'intervention chirurgicale de la cataracte. Par conséquent, les effets indésirables présentés dans le [Tableau 2](#) suivant peuvent être liés ou non à l'administration d'ACUVAIL.



**Tableau 2 – Effets indésirables (observés chez au moins 3 patients) par ordre décroissant de fréquence (n [%]) organisés selon la classification SOC (*System Organ Class*) de MedDRA**

	<b>ACUVAIL</b> <b>n = 330</b> <b>(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 163</b> <b>(%)*</b>
<b>Troubles oculaires</b>		
Tyndall cellulaire en chambre antérieure	17 (5,2)	10 (6,1)
Hyperémie conjonctivale	15 (4,5)	23 (14,1)*
Douleur oculaire	14 (4,2)	25 (15,3)*
Iritis	14 (4,2)	12 (7,4)
Tyndall protéique en chambre antérieure	12 (3,6)	8 (4,9)
Œdème cornéen	11 (3,3)	10 (6,1)
Sensation de corps étranger dans les yeux	11 (3,3)	9 (5,5)
Augmentation du larmoiement	4 (1,2)	4 (2,5)
Hémorragie conjonctivale	4 (1,2)	1 (0,6)
Vision trouble	4 (1,2)	1 (0,6)
Photophobie	3 (0,9)	16 (9,8)*
Œdème conjonctival	3 (0,9)	4 (2,5)
Irritation oculaire	3 (0,9)	4 (2,5)
Prurit oculaire	3 (0,9)	3 (1,8)
Décollement du vitré	3 (0,9)	1 (0,6)
Rupture de la capsule postérieure	3 (0,9)	0 (0,0)
Corps flottants vitréens	3 (0,9)	0 (0,0)
Fibrine en chambre antérieure	2 (0,6)	2 (1,2)
Œdème maculaire	2 (0,6)	1 (0,6)
Kératite ponctuée	2 (0,6)	1 (0,6)
Inflammation de la chambre antérieure	1 (0,3)	6 (3,7)*
Hémorragie irienne	1 (0,3)	2 (1,2)
Œdème palpébral	0 (0,0)	3 (1,8)*
Uvéite	0 (0,0)	3 (1,8)*
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	2 (0,6)	1 (0,6)
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'administration</b>		
Douleur faciale	0 (0,0)	3 (1,8)*
<b>Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales</b>		
Complication d'une intervention chirurgicale de la cataracte	3 (0,9)	1 (0,6)
Abrasion cornéenne	2 (0,6)	1 (0,6)
<b>Anomalies des résultats des examens</b>		
Augmentation de la PIO	19 (5,8)	3 (1,8)†

	<b>ACUVAIL</b> <b>n = 330</b> <b>(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 163</b> <b>(%)*</b>
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	10 (3,0)	6 (3,7)
* : taux significativement plus élevé sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ) dans le groupe recevant l'excipient		
† : taux significativement plus élevé sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ) dans le groupe recevant ACUVAIL		

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ( $\leq 1\%$ )

Les effets indésirables observés à une fréquence égale ou inférieure à 1 % dans les deux études de phase III regroupées sont présentés ci-dessous. Certains des effets indésirables observés étaient peut-être causés directement par l'intervention chirurgicale de la cataracte. Par conséquent, les effets indésirables présentés ci-dessous peuvent être liés ou non à l'administration d'ACUVAIL.

**Troubles cardiaques** : fibrillation auriculaire, angine instable, bradycardie, arrêt cardiaque, occlusion d'une artère coronaire

**Troubles oculaires** : photophobie, œdème conjonctival, irritation oculaire, prurit oculaire, décollement du vitré, rupture de la capsule postérieure, corps flottants vitréens, fibrine en chambre postérieure, œdème maculaire, kératite ponctuée, photopsie, trouble pupillaire, trouble de la vision, inflammation de la chambre antérieure, hémorragie irienne, érythème palpébral, maculopathie, asthénopie, conjunctivite allergique, trouble de la cornée, dellen, prurit palpébral, irritation au point d'instillation, kératoconjunctivite sèche, opacité du cristallin, hyperémie oculaire, déformation pupillaire, déchirure de la rétine, trichiasis, trouble du vitré, prolapsus vitréen

**Troubles gastro-intestinaux** : nausées

**Infections et infestations** : infection urinaire, bronchite, hypopyon, rhinopharyngite, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures

**Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales** : abrasion cornéenne, complication d'une intervention chirurgicale de la cataracte, chute consécutive à une complication d'une intervention chirurgicale oculaire, blessure à un membre consécutive à un hématome périorbitaire, hémorragie consécutive à une intervention, céphalée liée à une intervention, nausées liées à une intervention

**Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif** : dorsalgie, douleur dans les extrémités

**Troubles du système nerveux** : céphalée de la sinusite aiguë

**Troubles psychiatriques** : état confusionnel

**Troubles du système reproducteur et troubles mammaires** : douleur prostatique

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : rhinorrhée, éternuements

#### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Aucune évaluation en laboratoire clinique n'a été menée dans aucune des études cliniques. Aucun résultat d'analyse de laboratoire anormal n'a été signalé comme effet indésirable dans aucune des études cliniques.

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation du médicament mais, en raison de l'insuffisance prévue des déclarations spontanées, on n'en connaît pas la fréquence :

**Troubles oculaires:** gonflement des yeux, œdème oculaire

Une irritation oculaire liée au traitement a été observée à la suite de l'administration de ACULAR (kétorolac trométhamine à 0,5 %).

L'expérience acquise depuis la commercialisation de ACULAR (kétorolac trométhamine à 0,5 %) 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 de type II, une affection de la surface oculaire ou une polyarthrite rhumatoïde ou qui ont subi des interventions chirurgicales oculaires répétées sur une courte période de temps peuvent être exposés à un risque accru d'effets indésirables cornéens. Ces effets peuvent comprendre une kératite, une dégradation de l'épithélium cornéen ainsi qu'un amincissement, une érosion, une ulcération ou une perforation de la cornée. Des cas de kératite ulcéreuse, dont certains étaient graves, ont également été signalés chez des patients utilisant ACUVAIL.

En outre, l'expérience acquise depuis la commercialisation des AINS topiques indique que l'administration de ces médicaments plus de 24 heures avant une intervention chirurgicale ou pendant une période de plus de 14 jours suivant une intervention chirurgicale peut augmenter le risque d'effets indésirables cornéens ainsi que leur gravité.

Depuis la commercialisation du médicament, on a également signalé, chez des patients présentant une hypersensibilité connue à l'aspirine ou aux AINS ou des antécédents médicaux d'asthme, des cas de bronchospasme ou d'exacerbation de l'asthme associés à l'administration de ACULAR (kétorolac trométhamine à 0,5 %) auxquels le médicament a peut-être contribué (se reporter à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS dans la monographie de produit de ACULAR et ACULAR LS).

### **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

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

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicament-comportement.

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

Les médicaments énumérés dans ce tableau proviennent de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses ou y figurent en raison de l'ampleur ou de la gravité des interactions potentielles auxquelles ils sont associés (médicaments contre-indiqués).

**Tableau 3 – Résumé de l'effet des médicaments concomitants sur l'exposition à ACUVAIL**

Médicament concomitant	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique	T	Risque de sensibilité croisée	La prudence s'impose lorsqu'on administre du kétorolac trométhamine à des personnes ayant déjà présenté une sensibilité à ce médicament.
Dérivés de l'acide phénylacétique	T	Risque de sensibilité croisée	La prudence s'impose lorsqu'on administre du kétorolac trométhamine à des personnes ayant déjà présenté une sensibilité à ces médicaments.
Autres AINS	T	Risque de sensibilité croisée	La prudence s'impose lorsqu'on administre du kétorolac trométhamine à des personnes ayant déjà présenté une sensibilité à d'autres AINS.
Corticostéroïdes topiques	T	Risque de problèmes liés à la cicatrisation	L'administration concomitante d'AINS topiques et de corticostéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes liés à la cicatrisation. (Voir <u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle.</u> )
AINS	T	Risque d'allongement du temps de saignement en raison d'une entrave à l'agrégation plaquettaire.	Il est recommandé d'utiliser la solution ophtalmique de kétorolac trométhamine avec prudence chez les patients connus comme étant sujets aux hémorragies ou qui reçoivent d'autres médicaments qui peuvent prolonger le temps de saignement. (Voir <u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique.</u> )
AINS	T	Risque de saignement accru des tissus oculaires (y compris un hyphéma) dans le cadre d'une intervention chirurgicale oculaire	Il est recommandé d'utiliser la solution ophtalmique de kétorolac trométhamine avec prudence chez les patients connus comme étant sujets aux hémorragies ou qui reçoivent d'autres médicaments qui peuvent prolonger le temps de saignement. (Voir <u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique.</u> )
Légende : T = théorique			

Le kétorolac trométhamine peut être administré en association avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques comme les alphastimulants, les antibiotiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les cycloplégiques et les mydriatiques.

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

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

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

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

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

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **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. Son mécanisme d'action reposerait sur sa capacité à inhiber la biosynthèse de la prostaglandine. Le kétorolac trométhamine administré par voie générale ne cause aucune constriction pupillaire.

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 %, il 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 variant 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 lapin. Dans le même modèle, le kétorolac a également inhibé l'augmentation du taux de prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 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**

La solution ophtalmique de kétorolac trométhamine 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*.

La solution ophtalmique de kétorolac trométhamine n'a pas favorisé la propagation d'infections oculaires induites chez des lapins porteurs de la levure *Candida albicans*, du virus de l'herpès de type I ou de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

### **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 niveaux 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 PGE<sub>2</sub> 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 trois fois par jour 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 (intervalle 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.

Dans les études menées chez l'animal, les concentrations de kétorolac trométhamine dans le plasma ont été mesurées chez quatre lapins après l'administration, dans un œil, d'une goutte cinq fois par jour de kétorolac trométhamine à 0,45 % préparé dans une solution ophtalmique à base de CMC. Le kétorolac trométhamine était décelable dans le plasma à des concentrations relativement faibles (voir le [Tableau 4](#)).

**Tableau 4 – Caractéristiques pharmacocinétiques plasmatiques du kétorolac chez des lapins néo-zélandais blancs après l'administration unilatérale de kétorolac trométhamine à 0,45 % par voie oculaire topique (une goutte cinq fois par jour), rapport PK-07-090**

Espèce n/moment de l'évaluation	Jour de l'étude	Dose (% p/v)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (ng-hr/mL)
4 F	1	0,45	99,0 (15.0)	0,500	260 (46)
	28	0,45	111 (41)	0,500	372 (125)
C <sub>max</sub> : moyenne (± écart-type) ASC : Aire sous la courbe composite (± erreur-type) F : femelle					

D'après une comparaison indirecte, les taux d'exposition générale au kétorolac obtenus après l'administration de la solution ACUVAIL par voie oculaire ne sont probablement pas significativement différents des taux obtenus avec la solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 %.

Après une seule instillation par voie oculaire topique de kétorolac trométhamine à 0,45 % chez des lapins (n = 2/groupe), le kétorolac a été absorbé dans l'humeur aqueuse, la concentration maximale étant atteinte deux heures après l'administration de la dose (T<sub>max</sub>). La biodisponibilité du kétorolac a augmenté jusqu'à 200 % dans l'humeur aqueuse, comparativement à celle de ACULAR LS (kétorolac trométhamine à 0,4 %).

### 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.

## **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.

## **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 de l'iris.

## **Populations particulières et états pathologiques**

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.
- **Personnes âgées** : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées et les autres adultes.
- **Insuffisance hépatique** : Le kétorolac trométhamine n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Le kétorolac trométhamine n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

ACUVAIL doit être conservé à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Conserver les fioles dans leur sachet, à l'abri de la lumière. Replier l'extrémité du sachet pour le fermer.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il n'y a aucune particularité de manipulation du produit.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

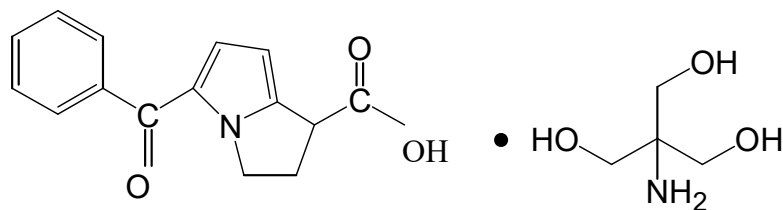
Dénomination commune : solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,45 %

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

2-amino-2-(hydroxyméthyle)propane-1,3-diol (1*RS*)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; 376,41

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le kétorolac de trométhamine peut se présenter sous trois formes de cristaux. Toutes les formes sont aussi hydrosolubles les unes que les autres. Le pKa du kétorolac est de 3,5. Cette substance cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé se décolore lorsqu'elle est exposée de façon prolongée à la lumière.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Étude clinique par indication

#### Douleur et inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte

Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement de la douleur et de l'inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (inscrits / ont terminé l'étude)	Âge moyen (plage)	Sexe (H/F)	Race
191578-005	Étude comparative multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu menée en groupes parallèles chez des patients ayant subi une chirurgie de la cataracte	<b>ACUVAIL</b> ophtalmique 2 f.p.j. excipient 2 f.p.j. 16 jours	248/201	68 (40 à 89)	107 (43 %) / 141 (57 %)	blanche : 220 (89 %) autre : 28 (11 %)
191578-006	Étude comparative multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu menée en groupes parallèles chez des patients ayant subi une chirurgie de la cataracte	<b>ACUVAIL</b> ophtalmique 2 f.p.j. excipient 2 f.p.j. 16 jours	263/222	68 (28 à 94)	111 (42 %) / 152 (58 %)	blanche : 216 (82 %) autre : 47 (18 %)

Dans deux essais comparatifs multicentriques à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles (191578-005 et 191578-006) et à méthodologie identique menés auprès de 511 patients, on a évalué les effets d'ACUVAIL sur le SOIS (*Summed Ocular Inflammation Score*), un score d'inflammation oculaire englobant le Tyndall cellulaire et le Tyndall protéique en chambre antérieure (paramètre d'efficacité primaire), le soulagement de la douleur oculaire et l'analyse de la taille de la pupille (paramètres d'efficacité secondaires) à la suite d'une extraction de cataracte avec implantation d'une lentille intra-oculaire (LIO) de chambre postérieure. Tous les patients ont subi, en une seule intervention, une extraction extracapsulaire planifiée, unilatérale et non compliquée de la cataracte par phacoémulsification avec implantation d'une LIO de chambre postérieure, sous anesthésie topique ou intracaméculaire pratiquée au début de l'intervention, sans coloration de la capsule pendant la phacoémulsification.

Une goutte a été instillée deux fois par jour la veille de la chirurgie de la cataracte, puis le jour de l'intervention et pendant les deux semaines suivantes. Le jour de l'intervention, deux heures avant l'intervention, une goutte a été instillée toutes les 20 minutes, pour un total de trois gouttes. Avant le congé du patient, une goutte supplémentaire a été instillée.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients étaient similaires d'une étude à l'autre et n'étaient pas significativement différentes d'un groupe de traitement à l'autre en ce qui concerne l'âge, le sexe ou la race (Tableau 5).

**Tableau 6 – Résultats des études 191579-005 et 191578-006 sur le traitement de la douleur et de l'inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte (population en intention de traiter modifiée)**

Étude	Groupe de traitement <i>p</i>	N <sup>bre</sup> sélectionnés / ayant terminé	Paramètre d'évaluation primaire	Paramètres d'évaluation secondaires	
			Jour 14 SOIS = 0	Jour 1 Score de douleur = 0 <sup>(b)</sup>	Aire moyenne de la pupille après l'irrigation et l'aspiration <sup>(b)</sup>
191578-005	Kétorolac à 0,45 % 2 f.p.j. Excipient 2 f.p.j. <i>p</i> <sup>(a)</sup>	155/144 79/57 —	69/149 (46,3 %)	114/152 (75,0 %)	41,8 mm <sup>2</sup>
			20/78 (25,6 %)	32/78 (41,0 %)	41,1 mm <sup>2</sup>
			0,002	< 0,001	0,706
191578-006	Kétorolac à 0,45 % 2 f.p.j. Excipient 2 f.p.j. <i>p</i> <sup>(a)</sup>	173/163 82/59 —	98/169 (58,0 %)	119/170 (70,0 %)	37,9 mm <sup>2</sup>
			21/77 (27,3 %)	30/78 (38,5 %)	36,5 mm <sup>2</sup>
			< 0,001	< 0,001	0,413

2 f.p.j. = deux fois par jour; SOIS = *Summed Ocular Inflammation Score*.

(a) Les valeurs de *p* pour le SOIS et le score de douleur ont été obtenues au moyen d'un test du chi carré de Pearson bilatéral. Les valeurs de *p* pour l'aire de la pupille ont été obtenues au moyen d'un modèle d'analyse de variance à un critère de classification.

(b) Dans le cas des variables d'efficacité secondaires, la méthode du « gatekeeping » a été utilisée pour la prise en compte des tests multiples.

Globalement, dans ces essais, 511 patients ont été répartis aléatoirement et seulement 493 ont reçu ACUVAIL (n = 330) ou l'excipient (n = 163) à compter de la veille de l'intervention. En tout, 309 patients ont été exposés à ACUVAIL deux fois par jour pendant 14 jours (93,6 % des 330 patients).

En ce qui concerne le paramètre d'efficacité primaire dans les deux études, l'incidence de la disparition de l'inflammation dans la chambre antérieure (SOIS = 0 au jour 14) était significativement plus élevée sur le plan statistique chez les patients recevant ACUVAIL (de 46,3 % à 58,0 %) que chez les patients recevant l'excipient (de 25,6 % à 27,3 %). En ce qui concerne les paramètres d'efficacité secondaires, ACUVAIL s'est montré significativement supérieur à l'excipient, sur le plan statistique, pour ce qui est de soulager la douleur oculaire au jour 1 suivant la chirurgie de la cataracte dans les deux études.

Aucune différence significative n'a été observée dans les deux études entre ACUVAIL et l'excipient en ce qui concerne l'inhibition du myosis provoqué par l'intervention après l'irrigation et l'aspiration.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicité aiguë :** Dans deux études d'une journée menées sur des lapins néo-zélandais blancs (NZW), les animaux ont été traités par une goutte de kétorolac trométhamine à 0,45 % ou de son excipient administrée par voie oculaire topique, pour un total de six gouttes en une journée. Dans l'une des études, aucun effet oculaire lié au médicament n'a été observé. Dans l'autre étude, de légers effets sur la gêne oculaire liés au médicament et au pH ont été observés, mais aucun effet significatif lié au médicament ou à l'excipient n'ont été notés.

Les résultats d'autres études menées sur d'autres solutions ophtalmiques de kétorolac pour appuyer la solution ophtalmique ACULAR à 0,5 % sont présentés ci-dessous.

**Tableau 7 – Toxicité aiguë**

Espèce, souche, 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 %	<b>Oculaire</b>		
	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
Lapin néo-zélandais  Une dose toutes les 30 min. 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 %	<b>Oculaire</b>		
	Témoins sous solution saline	0/6	AEM
	Témoins sous excipient	0/6	
	5,0	0/6	
*Volume = 0,1 mL/œil			
AEM : Aucun effet du médicament (aucune indication d'irritation ni de toxicité)			
BAK : Chlorure de benzalkonium			

**Toxicité subchronique :** Dans une étude d'un mois, des lapins NZW ont reçu du kétorolac trométhamine à 0,45 % ou l'excipient dans l'œil gauche à raison de 5 gouttes par jour pendant 28 jours (9 gouttes par jour les jours 2 et 3). Aucun effet significatif lié au traitement n'a été noté à la suite des observations cliniques, de la tonométrie, des examens ophtalmiques et des examens anatomopathologiques (étude TX07042).

Dans une étude de 6 jours sur la cicatrisation de lésions oculaires (n = 10 par groupe), après une kératectomie antérieure, on a administré à des lapins NZW une solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,45 % ou à 0,35 % ou ACULAR LS à 0,40 %, jusqu'à 4 fois par jour. La solution de kétorolac trométhamine à 0,45 % et ACULAR LS ont également entraîné un retard de cicatrisation de la lésion cornéenne significatif sur le plan statistique, comparativement à ce qui a été observé chez les témoins. Le jour 6, la superficie de la lésion était de 1,3 mm<sup>2</sup> chez les témoins (2 % de sa taille initiale), contre 6 mm<sup>2</sup> chez les lapins ayant reçu la préparation à 0,45 % (11 % de sa taille initiale). Des retards comparables ont été observés chez les animaux ayant reçu ACULAR LS et la préparation de kétorolac trométhamine à 0,35 % (étude TX07062).

**Toxicité à long terme :** Les études suivantes ont été menées avec d'autres solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine pour appuyer la solution ophtalmique ACULAR à 0,5 %. Veuillez noter que certaines de ces solutions contenaient du chlorure de benzalkonium (BAK).

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 6 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 thimérosal, 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 en raison de la vitesse de clignement plus grande et de 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 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 ni chez les souris ayant reçu par voie orale une dose de 2 mg/kg/jour pendant 18 mois. Ces doses sont respectivement 900 et 300 fois plus élevées que la dose quotidienne habituelle de 0,324 mg administrée 2 fois par jour chez l'humain par voie ophtalmique topique dans l'œil atteint, en fonction du poids corporel (mg/kg).

**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 n'a pas altéré la fertilité lorsqu'il a été administré par voie orale à des rats et des rates à des doses allant jusqu'à 9 mg/kg/jour et 16 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont respectivement 1 500 et 2 700 fois plus élevées que la dose quotidienne habituelle administrée chez l'humain par voie ophtalmique topique.

Le kétorolac trométhamine, administré par voie orale pendant l'organogenèse, n'a eu aucun effet tératogène à des doses de 3,6 mg/kg/jour chez le lapin et de 10 mg/kg/jour chez le rat, c'est-à-dire à des doses environ 600 et 1 700 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne habituelle administrée chez l'humain par voie ophtalmique topique. Lorsqu'il a été administré à des rates après le 17<sup>e</sup> jour de gestation à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 1,5 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose quotidienne administrée chez l'humain par voie ophtalmique topique), le kétorolac trométhamine a entraîné une dystocie et une mortalité accrue des petits.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **ACUVAIL**®

#### Solution ophtalmique de kétorolac trométhamine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **ACUVAIL** 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 **ACUVAIL** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on ACUVAIL?

- ACUVAIL est utilisé pour soulager la douleur et l'inflammation (enflure et rougeur) consécutives à une chirurgie de la cataracte.

#### Comment ACUVAIL agit-il?

ACUVAIL est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il agit en diminuant la libération de substances appelées prostaglandines à l'origine de l'inflammation et de la douleur.

#### Quels sont les ingrédients d'ACUVAIL?

Ingrédient médicamenteux : kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicinaux : carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium et eau purifiée additionnée d'hydroxyde de sodium et (ou) d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

#### ACUVAIL se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ophtalmique à 0,45 % p/v

#### N'utilisez pas ACUVAIL dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au kétorolac trométhamine ou à l'un des autres ingrédients (consultez la section intitulée **Quels sont les ingrédients d'ACUVAIL?**);
- si vous êtes allergique à l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens suivants : acide acétylsalicylique, diflunisal, fénoprophène, flurbiprofène, kétoprofène, indométacine, acide méfénamique, piroxicam, sulindac, acide tiaprofénique ou tolmétine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ACUVAIL, 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 :**

- si vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou si vous avez eu une crise d'asthme après avoir utilisé un AINS;
- si vous faites des ecchymoses facilement, avez un trouble hémorragique ou prenez un anticoagulant. ACUVAIL peut causer des saignements dans les yeux lors d'une chirurgie oculaire;
- si vous êtes atteint(e) d'un trouble médical, par exemple de diabète sucré, de sécheresse oculaire, de polyarthrite rhumatoïde ou d'un trouble de la cornée (la partie avant de l'œil);
- si vous avez subi dernièrement une intervention chirurgicale à l'œil ou prévoyez en subir une;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire.

#### **Autres mises en garde**

PENDANT le traitement par ACUVAIL, consultez votre professionnel de la santé si vous n'obtenez aucun soulagement, si vos symptômes s'aggravent ou si de nouveaux troubles oculaires se manifestent.

N'utilisez pas ACUVAIL pendant plus de deux semaines sauf indication contraire de votre médecin. Des troubles de la cornée peuvent survenir si vous utilisez des solutions ophtalmiques à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme ACUVAIL, au-delà de 14 jours après la chirurgie.

Les gouttes ophtalmiques ACUVAIL peuvent ralentir ou retarder la guérison des yeux.

#### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :**

ACUVAIL peut troubler la vision. Vous ne devez pas conduire un véhicule ni utiliser une machine lourde jusqu'à ce que votre vision redevienne claire.

**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 ACUVAIL :**

- un anticoagulant tel que la warfarine.

#### **Comment ACUVAIL s'administre-t-il?**

- Si vous utilisez ACUVAIL en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, laissez s'écouler cinq minutes entre l'utilisation d'ACUVAIL et celle des autres gouttes.
- Utilisez la fiole d'ACUVAIL à usage unique tout de suite après son ouverture.
  - Jetez immédiatement tout produit restant.
- Veillez à ce que l'extrémité de la fiole ne touche pas l'œil, la paupière, les cils, les doigts, le comptoir ni aucune autre surface.
  - Un contact avec une surface quelconque pourrait contaminer le produit et entraîner une infection des yeux.



- Enlevez vos lentilles cornéennes avant d'utiliser ACUVAIL. Vous pouvez les remettre 15 minutes après avoir utilisé ACUVAIL.

Suivez les étapes suivantes pour vous aider à utiliser ACUVAIL correctement :

- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon avant de commencer.
- Inclinez la tête vers l'arrière ou allongez-vous.
- Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit être déposée.
- Tenez la fiole à usage unique pointée vers le bas. Tout en regardant vers le haut, pressez légèrement la fiole pour faire tomber une seule goutte dans l'œil qui doit être traité.
- Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant au moins 30 secondes, idéalement plus longtemps (jusqu'à 5 minutes). Essayez de ne pas cligner de l'œil ni serrer les paupières.

### **Dose habituelle**

Administration par le patient (âgé de 18 ans ou plus) :

Le jour précédant la chirurgie de la cataracte, instillez une goutte d'ACUVAIL dans l'œil atteint à raison de deux fois par jour. Continuez à administrer une goutte dans l'œil atteint à raison de deux fois par jour le jour de la chirurgie, puis aussi longtemps que le médecin vous le recommandera. Cela pourrait aller jusqu'à 2 semaines après l'opération.

Administration par le professionnel de la santé le jour de la chirurgie :

Administrer une goutte deux heures avant la chirurgie, ensuite toutes les 20 minutes environ, pour un total de trois gouttes. Avant le congé, administrer une goutte supplémentaire.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez utilisé une trop grande quantité d'ACUVAIL, 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.

Si vous avez accidentellement les gouttes pour les yeux ACUVAIL, buvez du liquide pour diluer le produit et communiquez avec le centre antipoison de votre région ou un médecin.

### **Dose omise**

Si vous avez omis une dose, utilisez la dose omise dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose omise et poursuivez selon la posologie habituelle. Il ne faut pas prendre de double dose.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACUVAIL?

Lorsque vous utilisez ACUVAIL, 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.

Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par ACUVAIL sont les suivants : douleur oculaire, sensation anormale dans l'œil, augmentation de la pression intraoculaire et troubles de la pupille.

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	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Kératite ulcéreuse</b> (plaies ouvertes et enflure de la cornée [la partie transparente à l'avant de l'œil]) : sensation de corps étranger dans l'œil, vision trouble, baisse de la vision, larmoiement excessif, douleur oculaire, rougeur oculaire, sensibilité accrue à la lumière			✓
<b>Perforation de la cornée</b> (trou dans la cornée) : baisse de la vision, douleur oculaire, larmoiement excessif, sensibilité accrue à la lumière			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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 (<https://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**

Conservez à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Conservez les fioles dans leur sachet et à l'abri de la lumière.

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

## **Pour en savoir plus sur ACUVAIL :**

- 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 (<https://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](http://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 14 novembre 2022.

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

ACUVAIL et son identité graphique sont des marques de commerce de Corporation AbbVie.