

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ACULAR^{MD}**

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

Pr **ACULAR LS^{MD}**

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

Anti-inflammatoire non stéroïdien topique

Allergan Inc.
Markham, ON
L6G 0B5

Date de révision :
28 août 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 216595

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	21
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SURE LE MÉDICAMENT	22

Pr **ACULAR^{MD}**

solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 % p/v

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

Pr **ACULAR LS^{MD}**

solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,4 % p/v

avec chlorure de benzalkonium à 0,006 % p/v comme agent de conservation

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Ophtalmique	Solution, kétorolac trométhamine, 0,5 % p/v	Chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v comme agent de conservation <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	Solution, kétorolac trométhamine, 0,4 % p/v	Chlorure de benzalkonium à 0,006 % p/v comme agent de conservation <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique **ACULAR^{MD}** (kétorolac trométhamine) à 0,5 % est indiquée 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.

La solution ophtalmique **ACULAR LS^{MD}** (kétorolac trométhamine) à 0,4 % est indiquée 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.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité des solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 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.

CONTRE-INDICATIONS

ACULAR^{MD} et **ACULAR LS^{MD}** sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

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^{MD}** ou d'**ACULAR LS^{MD}** auxquels ces médicaments ont peut-être contribué. La prudence est recommandée lorsqu'on utilise **ACULAR^{MD}** ou **ACULAR LS^{MD}** chez ces personnes.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Hématologique

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.

Risques professionnels

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.

Ophthalmologique

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.

ACULAR^{MD} et **ACULAR LS^{MD}** 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 d'**ACULAR^{MD}** ou d'**ACULAR LS^{MD}** et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Il faut informer les patients du fait qu'**ACULAR^{MD}** et **ACULAR LS^{MD}** contiennent tous deux du chlorure de benzalkonium qui peut teinter les lentilles de contact souples.

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.

Respiratoire

Depuis la commercialisation, on a signalé, chez des patients ayant une hypersensibilité connue à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS ou des antécédents médicaux d'asthme, des cas de bronchospasme ou d'exacerbation de l'asthme associés à l'administration d'**ACULAR^{MD}** ou d'**ACULAR LS^{MD}** auxquels ces médicaments ont peut-être contribué. La prudence est recommandée lorsqu'on utilise **ACULAR^{MD}** ou **ACULAR LS^{MD}** chez ces personnes (se reporter à la section intitulée *Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation*).

Populations particulières

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

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

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.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité des solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 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^{MD}** 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^{MD}** 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^{MD}** après une photokératectomie réfractive est présentée dans le tableau 1 ci-dessous, à l'aide de la classification par appareil et système de l'organisme de MedDRA.

Tableau 1 – 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		
Classification par appareil et système de l'organisme Terme privilégié^a	Kétorolac n = 156 (%)	Excipient n = 157 (%)
Troubles oculaires		
Douleur oculaire	2 (1,3 %)	4 (2,5 %)
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.

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Troubles digestifs : nausées, vomissements

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation d'**ACULAR^{MD}**. 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 et kératite ulcéreuse

Troubles respiratoires : bronchospasme ou exacerbation de l'asthme

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation d'**ACULAR LS^{MD}**. 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 et kératite ulcéreuse

Troubles respiratoires : bronchospasme ou exacerbation de l'asthme

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'**ACULAR^{MD}** est d'une à deux gouttes (0,2 mg - 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^{MD}** est d'une goutte quatre fois par jour pendant un maximum de quatre jours dans l'œil atteint.

Dose oubliée

REMARQUE : Si l'on oublie d'appliquer les gouttes oculaires au moment prévu, il suffit de les appliquer dès que l'on constate l'oubli. Puis, on applique la dose suivante au moment prévu, selon les directives du médecin. **Il ne faut pas essayer de compenser les gouttes oubliées en appliquant plus d'une dose à la fois.**

Administration

ACULAR^{MD} et **ACULAR LS^{MD}** 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^{MD} et **ACULAR LS^{MD}** 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^{MD}** et **ACULAR LS^{MD}** contiennent tous deux du chlorure de benzalkonium qui peut teinter les lentilles de contact souples (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Ophtalmologie).

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

SURDOSAGE

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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. À des concentrations de 0,02 à 0,5 %, la solution de kétorolac trométhamine n'a irrité ni les yeux de rats ni ceux de chiens ni ceux de singes. Des concentrations allant jusqu'à 4,0 % n'ont pas irrité les yeux de lapins albinos.

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*.

Des applications d'une solution de kétorolac à 0,5 % n'ont pas retardé la cicatrisation de lésions cornéennes expérimentales chez le lapin. Cette solution n'a pas favorisé la propagation d'infections oculaires expérimentales à la levure *Candida albicans*, au virus de l'herpès de type I ou à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* induites chez le lapin.

Pharmacodynamique

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.

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.

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.

Excrétion : 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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 son ouverture.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ACULAR^{MD} se présente dans un flacon de plastique opaque de couleur blanche muni d'un embout à débit réglé. **ACULAR^{MD}** est disponible en formats de 5 mL et de 10 mL.

ACULAR LS^{MD} se présente dans un flacon de plastique opaque de couleur blanche muni d'un embout à débit réglé. **ACULAR LS^{MD}** est disponible en format de 5 mL.

ACULAR^{MD} contient du kétorolac trométhamine à 0,5 % p/v comme principe actif et du chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v NF comme agent de conservation. Les ingrédients inactifs dans les flacons multidoses avec agent de conservation sont les suivants : chlorure de sodium, USP, EDTA de disodium, USP, octoxynol-40, solution d'hydroxyde de sodium et (ou) d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 7,4 et eau purifiée. Ce produit est stérile.

ACULAR LS^{MD} contient du kétorolac trométhamine à 0,4 % p/v comme principe actif et du chlorure de benzalkonium à 0,006 % p/v comme agent de conservation. Ses ingrédients inactifs sont les suivants : EDTA de disodium, octoxynol-40, eau purifiée, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et (ou) hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à 7,4. Ce produit est stérile.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

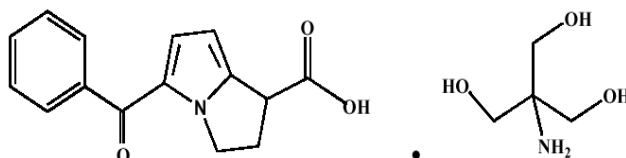
Substance pharmaceutique

Noms propres : kétorolac trométhamine (USAN)
kétorolac trométamol (BAN)
kétorolac (INN)

Nom chimique : (±)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-acide carboxylique, préparation de 2-amino-2-(hydroxyméthyle)-1,3-propanediol (1:1)
1H-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 : $C_{19}H_{24}N_2O_6$ et 376,41

Formule développée :



Poids moléculaire : 376,41

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 dans l'acétone, le dichlorométhane, le toluène, l'acétate d'éthyle, le dioxane, l'hexane, le butanol et l'acétonitrile.

ESSAIS CLINIQUES

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

Dans deux études multicentriques, à double insu, menées en groupes parallèles, 313 patients ayant subi une photokératectomie réfractive ont reçu la solution ophtalmique **ACULAR LS^{MD}** (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^{MD}** 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.

Données démographiques et plan des essais

Tableau 2 – Essais cliniques contrôlés de phase III sur la solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,4 % menés auprès de patients ayant subi une photokératectomie réfractive

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Participants (n = nombre)		Âge moyen (tranche)	Sexe
			N ^{bre} admis	N ^{bre} ayant terminé l'essai		
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		

Résultats des essais

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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Plusieurs études dans lesquelles on a utilisé de l'acide de kétorolac ou des solutions de kétorolac trométhamine ont été menées chez l'animal. Ces études ont montré que le kétorolac ne causait qu'une irritation oculaire minime, qu'il avait une activité anti-inflammatoire dans plusieurs modèles d'inflammation oculaire, qu'il prévenait l'augmentation de la pression intra-oculaire causée par l'acide arachidonique sans effet sur la pression intra-oculaire normale, qu'il ne nuisait pas à la cicatrisation des lésions cornéennes, qu'il n'augmentait pas le risque d'infection oculaire et qu'il n'avait aucun effet sur la prolifération des cellules endothéliales.

Métabolisme et pharmacocinétique

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 chlorure de benzalkonium (BKC). Le système à base de chlorure de benzalkonium 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.

Absorption oculaire et cinétique

Des études d'absorption oculaire ont été menées chez des lapines néo-zélandaises blanches. Chaque préparation topique (50 µL, 0,25 mg), contenant un système de conservation à base de BKC ou de THIM, a été appliquée dans les deux yeux de six lapines. Une dose équivalente (0,25 mg par œil) a été injectée par voie intracaméculaire dans les deux yeux de six autres lapines. Les lapines sont restées anesthésiées tout au long de l'étude.

Les concentrations maximales de kétorolac marqué au ¹⁴C étaient 100 fois plus élevées après l'injection par voie intracaméculaire qu'après l'administration par voie topique. L'absorption oculaire de la préparation avec BKC était de 93 % par rapport à celle de la préparation avec THIM. La biodisponibilité oculaire moyenne des préparations topiques était de 4 %.

La demi-vie de la radioactivité totale dans l'humeur aqueuse était plus longue après l'administration topique (de 3,8 à 6,4 heures) qu'après l'injection par voie intracaméculaire (2,1 heures) de doses oculaires de la préparation avec BKC, ce qui laisse entendre que l'administration topique peut provoquer un effet de « réservoir » dans l'épithélium cornéen et un flux continu de médicament du réservoir vers l'humeur aqueuse. Dans la chambre antérieure, la clairance moyenne du kétorolac marqué au ¹⁴C était de 11 µL/min tandis que le volume de distribution apparent moyen était de 1,93 mL.

Absorption générale

Le degré d'absorption générale de la dose oculaire chez le lapin a été estimé à l'aide des données sur l'ASC plasmatique et sur l'excrétion urinaire. Les concentrations plasmatiques de radioactivité totale et de kétorolac intact ont été mesurées chez le lapin après l'administration de kétorolac trométhamine marqué au ¹⁴C par voie topique (n = 6), intracaméculaire (n = 6) et intraveineuse (n = 3).

Après l'administration d'une dose ophtalmique unique (50 µL), le kétorolac intact a été absorbé rapidement dans la circulation générale des lapins (T_{max}, 15 minutes). La demi-vie plasmatique des doses a été plus longue après l'administration par voie ophtalmique (6,9 heures) qu'après

l'administration par voie intraveineuse (1,1 heure), ce qui laisse entendre que l'élimination du médicament de l'œil vers la circulation veineuse peut être cinétiquement limitante. La comparaison des concentrations de médicament dans l'humeur aqueuse après l'injection par voie intracaméculaire et des concentrations plasmatiques après l'administration par voie intraveineuse a montré que le kétorolac était éliminé plus rapidement dans le plasma (6 mL/min) que dans la chambre antérieure (11 μ L/min).

Dans une étude menée sur trois macaques de Buffon, une solution de kétorolac trométhamine marqué au 14 C a été administrée par voie intraveineuse et par voie oculaire topique. Les concentrations plasmatiques maximales de kétorolac ont été atteintes 1,1 heure après l'administration de la dose par voie ophtalmique. La demi-vie plasmatique du kétorolac était similaire après l'administration des doses par voie ophtalmique (1,8 heure) et par voie intraveineuse (1,6 heure).

La majeure partie de la dose administrée par voie ophtalmique a été excrétée dans l'urine (66 % chez le lapin [n = 24] et 75 % chez le macaque [n = 3]) et une petite partie, dans les fèces (11 % chez le lapin [n = 24] et 2 % chez le macaque [n = 3]). Le degré d'absorption générale moyen fondé sur les données relatives à l'excrétion urinaire après l'administration par voie ophtalmique était, en moyenne, de 73 % (n = 3) et de 74 % (n = 24) chez le lapin, et de 76 % (n = 3) chez le macaque de Buffon. L'absorption générale estimée à partir des données sur l'ASC était de 40 % (n = 3) et de 64 % (n = 24) chez le lapin, et de 73 % chez le macaque de Buffon.

Les concentrations de kétorolac trométhamine dans l'humeur aqueuse et le plasma ont été déterminées dans une étude de toxicité oculaire de six mois menée chez le macaque de Buffon. La solution ophtalmique a été administrée à des groupes de 12 macaques de Buffon à raison de deux gouttes (100 μ L) dans chaque œil 3, 6 et 9 fois par jour sur une période de 8 heures. Les concentrations plasmatiques de kétorolac trométhamine ont été déterminées le jour 1 et à la fin du 3^e et du 6^e mois. L'humeur aqueuse a aussi été analysée après 3 et 6 mois. Les concentrations de kétorolac dans l'humeur aqueuse ont permis de confirmer l'absorption du médicament dans l'œil des macaques et elles étaient directement proportionnelles à la dose administrée. Les concentrations de kétorolac dans l'humeur aqueuse étaient, en moyenne, 2,1 fois et 3,1 fois plus élevées, respectivement, à la fin du 3^e mois et 1,8 fois et 2,7 fois plus élevées, respectivement, à la fin du 6^e mois après l'administration de la dose 6 fois par jour et après l'administration de la dose 9 fois par jour qu'après l'administration de la dose 3 fois par jour. Une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations plasmatiques minimales a été démontrée à la fin du 6^e mois. Les concentrations plasmatiques moyennes de kétorolac étaient 2,2 fois plus élevées après l'administration de la dose 6 fois par jour et 3,3 fois plus élevées après l'administration de la dose 9 fois par jour qu'après l'administration de la dose 3 fois par jour. Les résultats indiquaient que l'administration de doses répétées par voie ophtalmique n'entraînait aucune accumulation des concentrations de médicament dans l'humeur aqueuse et le plasma.

Dans une étude similaire, la solution ophtalmique a été administrée pendant un mois à des groupes de 4 macaques de Buffon à raison de deux gouttes (100 µL) dans chaque œil 3 ou 9 fois par jour sur une période de 8 heures. Les concentrations plasmatiques ont été déterminées le jour 1 et à la fin de l'étude, et les concentrations de kétorolac dans l'humeur aqueuse ont été mesurées à 1 mois. Les concentrations de kétorolac dans l'humeur aqueuse étaient, en moyenne, 5,3 fois plus élevées à la fin du 1^{er} mois après l'administration de la dose 9 fois par jour qu'après l'administration de la dose 3 fois par jour. Les concentrations plasmatiques à 1 mois étaient 5 fois plus élevées après l'administration de la dose 9 fois par jour qu'après l'administration de la dose 3 fois par jour. Les résultats de l'étude d'un mois ont également montré un faible degré d'exposition générale et des concentrations relativement plus élevées de kétorolac dans l'humeur aqueuse que dans le plasma.

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 µL de solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 % marqué au ¹⁴C contenant du chlorure de benzalkonium 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 µg-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 animal

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.

Études cliniques

Pharmacocinétique

La pénétration de la solution ophtalmique de kétorolac dans la chambre antérieure de l'œil a été étudiée chez des patients subissant une extraction unilatérale de la cataracte suivie de l'implantation d'un cristallin artificiel. La concentration moyenne de kétorolac dans l'humeur aqueuse était de 95 ng/mL après l'instillation de deux gouttes de la solution à 0,5 % environ 12 heures et 1 heure avant l'intervention chirurgicale. La concentration de kétorolac dans l'humeur aqueuse se situait sous le seuil de détection du test (40 ng/mL) dans un autre groupe de patients subissant la même intervention chirurgicale et ayant reçu deux gouttes de solution à 0,1 % dans les yeux.

Les concentrations de PGE₂ dans l'humeur aqueuse ont diminué après l'instillation des solutions de kétorolac à 0,1 et à 0,5 %. Cependant, comparativement à ce qui a été observé dans le groupe recevant l'excipient, la diminution des concentrations de PGE n'était pas significative sur le plan statistique.

Dans une étude de 21 jours portant sur l'administration de doses multiples (3 f.p.j.) menée auprès de volontaires en santé, cinq des 26 sujets présentaient des concentrations décelables (> 10 ng/mL) de kétorolac dans le plasma (de 11 ng/mL à 22 ng/mL) après 10 jours d'instillation d'une solution ophtalmique de kétorolac à 0,5 %. Un sujet présentait des concentrations décelables avant l'administration de la première dose matinale le jour 10, et un test effectué 15 minutes après l'administration de la dose matinale le jour 10 a montré que les quatre autres sujets présentaient des concentrations décelables. Aucun des volontaires ne présentait de concentrations décelables le jour 24, trois jours après l'administration de la dernière dose.

Pour replacer ces concentrations plasmatiques dans leur contexte, il faut savoir que lorsque 10 mg de kétorolac étaient administrés en une dose unique par voie intramusculaire ou orale ou en plusieurs doses, les concentrations plasmatiques de kétorolac étaient d'environ 850 mg/mL 30 minutes après l'administration.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

* Volume = 0,1 mL/œil

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

BKC : 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 thimérosal, un agent de conservation. Cependant, dans les études où l'on utilisait la préparation contenant du

BKC (chlorure de benzalkonium), 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 BKC, 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 BKC à 0,01 % sont bien tolérées chez l'humain et sont approuvées comme médicaments ophtalmiques en vente libre.

RÉFÉRENCES

1. Cherng-Chyi FR et Lidgate DM. In vitro rabbit corneal permeability study of ketorolac tromethamine, a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Drug Dev & Ind Pharm* 1986; 12:2403-2430.
2. Mahoney JM et Waterbury LD. Drug effects on the neovascularization response to silver nitrate cauterization of the rat cornea. *Current Eye Research* 1985; 4(5):531-535.
3. Waterbury L, Kunysz EA et Beuerman R. Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents on corneal wound healing. *J Ocular Pharmacol* 1987; 3:43-54.
4. Fraser-Smith EB, Matthews TR. Effects of ketorolac on *Candida albicans* ocular infection in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:264-267.
5. Ling TL et Combs DL. Ocular bioavailability and tissue distribution of (¹⁴C) ketorolac tromethamine in rabbits. *J Pharm Sc* 1987; 76:(4)289-294.
6. Flach AJ, Kraff MC, Sanders DR et Tanenbaum L. The quantitative effect of 0.5% ketorolac tromethamine solution and 0.1% dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:480-483.
7. Flach AJ, Graham J, Kruger LP, Stegman RC et Tanenbaum L. Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood-aqueous barrier following administration of 0.5% ketorolac tromethamine solution A double-masked, paired comparison with vehicle-placebo solution study. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:344-347.
8. Flach AJ, Dolan BJ et Irvine AR. Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Amer J Ophthalmol* 1987; 103:479-486.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT****RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT****PrACULAR^{MD}****Kétorolac trométhamine à 0,5 % p/v****PrACULAR LS^{MD}****Kétorolac trométhamine à 0,4 % p/v**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser ACULAR^{MD} ou ACULAR LS^{MD} et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ACULAR^{MD} ou ACULAR LS^{MD}.

Pourquoi ACULAR^{MD} ou ACULAR LS^{MD} sont-ils utilisés ?

Les gouttes oculaires ACULAR^{MD} sont utilisées 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.

Les gouttes oculaires ACULAR LS^{MD} sont utilisées 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^{MD} ou ACULAR LS^{MD} agissent-ils?

ACULAR^{MD} et ACULAR LS^{MD} 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 de ACULAR^{MD} et ACULAR LS^{MD}?

Ingrédients médicinaux : Kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicinaux :

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

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

ACULAR^{MD} et ACULAR LS^{MD} sont offerts sous les formes posologiques qui suivent :

ACULAR^{MD} : solution ophtalmique à 0,5 % p/v

ACULAR LS^{MD} : solution ophtalmique à 0,4 % p/v

N'utiliser pas ACULAR^{MD} ni ACULAR LS^{MD} si:

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ACULAR^{MD} ou ACULAR LS^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:

- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin[®]) ou à tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
- vous avez déjà souffert d'asthme
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. L'administration d'ACULAR^{MD} ou d'ACULAR LS^{MD} n'est pas recommandée pendant la grossesse
- vous allaitez ou prévoyez le faire. L'administration d'ACULAR^{MD} ou d'ACULAR LS^{MD} 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^{MD} peut causer un saignement des yeux lorsqu'il est associé à une intervention chirurgicale à l'œil

Autres mises en garde à connaître :

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment utiliser ACULAR^{MD} ou ACULAR LS^{MD} :

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation d'ACULAR^{MD} ou d'ACULAR LS^{MD}. Il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

ACULAR^{MD} et ACULAR LS^{MD} contiennent tous deux du chlorure de benzalkonium qui peut teinter les lentilles de contact souples.

Utilisez toujours ACULAR^{MD} ou ACULAR LS^{MD} en suivant à la lettre les directives de votre médecin.

Si vous utilisez ACULAR^{MD} ou ACULAR LS^{MD} avec d'autres gouttes oculaires, laissez passer au moins cinq minutes entre l'application d'ACULAR^{MD} ou d'ACULAR LS^{MD} et l'application des autres gouttes.

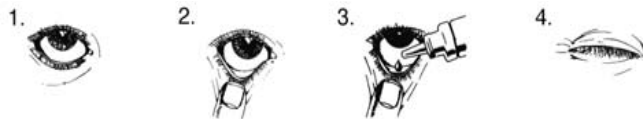
Pour aider à prévenir les infections, évitez que l'extrémité du compte-gouttes ne touche votre œil ou autre chose. Remettez le capuchon et fermez le flacon dès que vous avez terminé.

ACULAR^{MD} et ACULAR LS^{MD} 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 les étapes ci-dessous pour bien utiliser **ACULAR^{MD}** ou **ACULAR LS^{MD}**.

1. Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond.
2. Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche.
3. Retournez le flacon et pressez-le doucement pour faire tomber une goutte dans chaque œil qui doit être traité.
4. Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes.



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

Dose habituelle :

ACULAR^{MD}

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

ACULAR LS^{MD}

Mettez une goutte dans l'œil à traiter quatre fois par jour pendant un maximum de quatre jours.

Surdosage :

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

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer **ACULAR^{MD}** ou **ACULAR LS^{MD}** 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 oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACULAR^{MD} ou ACULAR LS^{MD} ?

En prenant **ACULAR^{MD}** ou **ACULAR LS^{MD}**, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires fréquents d'**ACULAR^{MD}** :

- 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^{MD}** :

- Douleur oculaire

Effet secondaire peu fréquent d'**ACULAR LS^{MD}** :

- Mal de tête

Effets secondaires graves et mesure à prendre

Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	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		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](#) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

ACULAR^{MD} et **ACULAR LS^{MD}** doivent être conservés dans leur contenant original à température ambiante (25 °C) et à l'abri de la lumière.

JETEZ la solution inutilisée 28 jours après l'ouverture.

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

Pour en savoir davantage au sujet de ACULAR^{MD} et ACULAR LS^{MD}, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada, le site Web du fabricant www.allergan.ca, ou en téléphonant le 1-800-668-6424.

Allergan Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 28 août 2018

© 2018, Allergan Inc., Markham (Ontario) L6G 0B5

* Marques déposées d'Allergan Inc. Tous droits réservés.