

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACULAR CMC SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,45%

ALLERGAN

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

ACULAR CMC Solución oftálmica 0,45%

Ketorolaco Trometamol

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de **ACULAR CMC** contiene ketorolaco trometamol 4,5 mg.

Excipientes: Carboximetilcelulosa sódica, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidratado, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar pH y agua purificada.

3. FORMA FARMACEUTICA Y PRESENTACION

Envases unidosis de polietileno de baja densidad que contienen 0,4 ml de solución estéril de **ACULAR CMC**

4. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

ACULAR CMC es una solución acuosa isotónica estéril de ketorolaco trometamol al 0,45%, sin conservantes, con pH de ~~aproximadamente 6,8~~ **6,2 a 7,2**. La solución de **ACULAR CMC** es una mezcla racémica de ketorolaco de trometamol D-(+) y L(-). El ketorolaco de trometamol pertenece al grupo de drogas antiinflamatorias no esteroidales pirrolo-pirrol para uso oftálmico, compuesto de ácido carboxílico (±) -5- bencil -2,3 dihidro - 1 H - pirrolizina - 1 con 2 - amino - 2 - (hidroximetil) - 1,3 - propanodiol (1:1).

Farmacodinamia

El ketorolaco de trometamol es una droga antiinflamatoria no esteroideal para la cual se demostró actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, cuando se administra por vía sistémica. Se cree que su mecanismo de acción se debe, en parte, a su capacidad de inhibir la biosíntesis de las



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ACULAR CMC
Solución Oftálmica 0,45%

Ref.: RF236735/10

Reg. I.S.P. N° F-18753/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACULAR CMC SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,45%

ALLERGAN

prostaglandinas. El ketorolaco de trometamol administrado por vía sistémica no produce constricción pupilar. Muchos modelos experimentales demostraron que las prostaglandinas son mediadores de determinados tipos de inflamación intraocular. Los estudios realizados en ojos de animales demostraron que las prostaglandinas producen ruptura de la barrera humor acuoso-sangre, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, leucocitosis y aumento de la presión intraocular. También parece que las prostaglandinas desempeñan algún papel en la respuesta miótica producida durante la cirugía ocular porque provoca constricción del iris independientemente del mecanismo colinérgico.

Farmacocinética

Dos gotas (0,1 ml) de la solución oftálmica de ketorolaco de trometamol al 0,5% instiladas en los ojos de los pacientes, 12 horas y 1 hora antes de la extracción de la catarata, alcanzaron niveles medibles en 8 de 9 ojos de los pacientes (promedio de concentración de ketorolaco en el humor acuoso de 95 ng/ml; variación de 40 a 170 ng/ml).

La administración ocular de ketorolaco de trometamol reduce los niveles de prostaglandina E₂ (PGE₂) en el humor acuoso. El promedio de concentración de PGE₂ fue de 80 pg/ml en el humor acuoso de los ojos que recibían el vehículo, y de 28 pg/ml en los ojos que recibían la solución oftálmica de ketorolaco de trometamol al 0,5%. La administración ocular de **ACULAR CMC** aumenta la biodisponibilidad relativa de ketorolaco en el humor acuoso de conejos en más del 200% y en el cuerpo ciliar - iris en aproximadamente el 300% en comparación con el ketorolaco de trometamol al 0,5% en solución oftálmica. Esta biodisponibilidad aumentada del ketorolaco permite una reducción de la frecuencia de la administración de 4 veces al día con la solución oftálmica de ketorolaco de trometamol al 0,5% a 2 veces al día con la solución de **ACULAR CMC**.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Se instiló una gota (0,05 ml) de la solución oftálmica de ketorolaco de trometamol al 0,5% en un ojo y una gota del vehículo en el otro, tres veces al día, en 26 sujetos normales. Solo 5 de los 26 sujetos presentaron cantidad detectable de ketorolaco en el plasma (variación de 10,7 a 22,5 ng/ml) en el décimo día, durante el tratamiento ocular por vía tópica. Cuando se administra 10 mg de ketorolaco de trometamol por vía sistémica cada 6 horas, los niveles plasmáticos máximos en estado de equilibrio quedan en alrededor de 960 ng/ml.

Los datos preclínicos indican que los niveles de exposición sistémica al ketorolaco alcanzados después de administración ocular de la solución de **ACULAR CMC** son comparables a los niveles alcanzados con la solución oftálmica de ketorolaco de trometamol al 0,5%.

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daños a la fertilidad

El ketorolaco de trometamol no fue carcinogénico en ratones que recibieron hasta 5 mg/kg/día por vía oral durante 24 meses ni en ratones que recibieron 2 mg/kg/día por vía oral durante 18 meses. Estas dosis son, respectivamente, 926 veces y 370 veces más elevadas que la típica dosis diaria oftálmica en humanos, de 0,324 mg administradas en dos veces al día en un ojo afectado basadas en mg/kg.

El ketorolaco de trometamol no fue mutagénico en la prueba de Ames *in vitro* o en pruebas de transmisión de mutación. Asimismo, no resultó en un aumento *in vitro* en la síntesis de ADN no programada o en un aumento *in vivo* en la ruptura cromosómica en ratones. Sin embargo, el ketorolaco de trometamol produjo una incidencia aumentada en las aberraciones cromosómicas en células de ovario de Hámster chino.

El ketorolaco de trometamol no alteró la fertilidad cuando se administró por vía oral en ratones machos y hembras con dosis de hasta 9 mg/kg/día y 16 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son, respectivamente, 1667 y 2963

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

ACULAR CMC
Solución Oftálmica 0,45%
Ref.: RF236735/10 **Reg. I.S.P. N° F-18753/11**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACULAR CMC SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,45%
ALLERGAN

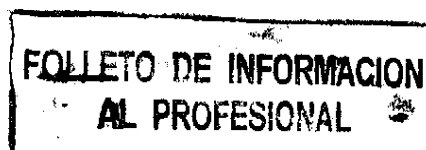
veces más elevadas que la típica dosis diaria oftálmica en humanos, de 0,324 mg administradas en dos veces al día en un ojo afectado basadas en mg/kg.

5. RESULTADOS DE EFICACIA

Se realizaron dos estudios clínicos multicéntricos, aleatorios, doble ciego, de grupos paralelos, comparativos, que incluía 511 pacientes, para evaluar los efectos de **ACULAR CMC** sobre la puntuación sumada de inflamación (SOIS) de la presencia de brillo y de células de la cámara anterior, y mejoría del dolor ocular después de la extracción de catarata con implantación de lente intraocular (LIO) en la cámara posterior. Los resultados de estos estudios indicaron que los pacientes que recibieron **ACULAR CMC** presentaron incidencia significativamente más elevada de desaparición de la inflamación de la cámara anterior (SOIS = 0 en el día 14) en comparación con el vehículo. El grupo tratado con **ACULAR CMC** presentó un porcentaje significativamente mayor de pacientes con una puntuación igual a 0 para células en la cámara anterior y brillo en la cámara anterior en comparación con el vehículo en los días 7 y 14.

ACULAR CMC también fue significativamente superior al vehículo con relación a la desaparición de dolor post-quirúrgico de catarata. El tiempo para la desaparición del dolor post-quirúrgico también fue significativamente más corto en los pacientes que recibieron **ACULAR CMC** en comparación con el vehículo.

Los resultados de los estudios clínicos indicaron que el ketorolaco de trometamol no presentó efecto significativo sobre la presión ocular, sin embargo, pueden ocurrir alteraciones en la presión intraocular después de la cirugía de catarata.



6. INDICACIONES

ACULAR CMC está indicado para el tratamiento de dolor e inflamación después de la cirugía de catarata.

7. CONTRAINDICACIONES

ACULAR CMC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula del producto.

8. MODO DE USO Y CUIDADOS DE CONSERVACION DESPUES DE ABIERTO

La solución contenida en el envase unidosis debe utilizarse inmediatamente después de abierto, aplicar la dosis recomendada en uno o ambos ojos. **ACULAR CMC** es un producto unidosis para una sola aplicación y no debe ser reutilizado; el envase unidosis debe desecharse después de usarlo, aún cuando le reste contenido.

No permita que la punta del envase toque su ojo durante la aplicación ni en cualquier otra superficie, para que no ocurra contaminación de la solución.

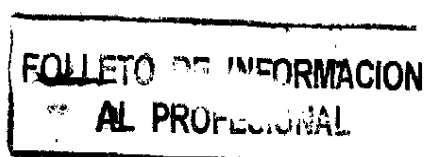
9. POSOLOGIA

Administración por el paciente

Aplique 1 gota de **ACULAR CMC** en el ojo afectado dos veces al día, comenzando 1 día antes de la cirugía de catarata. Continúe en el día de la cirugía y durante las 2 primeras semanas del período post-quirúrgico.

~~**Administración en el día de la cirugía por el equipo médico**~~

~~Aproximadamente 2 horas antes de la cirugía, el equipo médico debe aplicar 1 gota aproximadamente cada 20 minutos hasta un total de 3 gotas. Antes del alta, instile 1 gota más.~~



ACULAR CMC
Solución Oftálmica 0,45%

Ref.: RF236735/10

Reg. I.S.P. N° F-18753/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACULAR CMC SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,45%

ALLERGAN

10. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Potencial para sensibilidad cruzada

Existe potencial para sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros antiinflamatorios no esteroidales. Por lo tanto, se recomienda cautela al tratar sujetos que presentaron anteriormente sensibilidad a estas drogas.

Tiempo de sangrado aumentado

Con algunas sustancias antiinflamatorias no esteroidales, hay potencial para el tiempo de sangrado aumentado debido a la interferencia en la agregación de plaquetas. Hubo relatos de que antiinflamatorios administrados por vía ocular juntamente con la cirugía ocular pueden causar aumento del sangrado en los tejidos oculares (incluyendo hifemas). Se recomienda que se use la solución oftálmica **ACULAR CMC** con cautela en pacientes con conocidas tendencias hemorrágicas o que estén recibiendo otras drogas que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

Cicatrización retardada

Los antiinflamatorios no esteroidales tópicos pueden provocar retardo o retraso en la cicatrización. Los corticoesteroides tópicos también pueden producir el mismo efecto. El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroidales y de corticoesteroides tópicos puede aumentar el potencial para problemas de cicatrización.

Efectos sobre la córnea

El uso de antiinflamatorios no esteroidales tópicos puede causar queratitis. En algunos pacientes sensibles, el uso continuado de estas drogas puede resultar en daños epiteliales, y adelgazamiento, erosión, ulceración o perforación de la córnea. Estos eventos pueden comprometer la visión. Los pacientes con evidencia de daños epiteliales de la córnea deben discontinuar

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

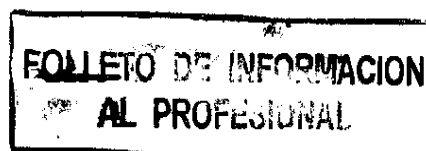
inmediatamente el tratamiento tópico con el antiinflamatorio no esterooidal y se deben monitorear rigurosamente en cuanto al estado de la córnea.

La experiencia post-comercialización con antiinflamatorios no esteroideos tópicos también sugiere que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación de la córnea, defectos epiteliales de la córnea, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ejemplo, síndrome del ojo seco), artritis reumatoídea, o cirugías oculares repetidas dentro de un corto período de tiempo, pueden presentar riesgo aumentado para que presenten eventos adversos de la córnea que pueden comprometer la visión. Los antiinflamatorios no esteroideos tópicos deben utilizarse con cautela en estos pacientes.

La experiencia post comercialización con antiinflamatorios no esteroideos tópicos también sugiere que su uso por más de 1 día antes de la cirugía, o el uso más allá de 14 días después de la cirugía, puede aumentar el riesgo del paciente para la ocurrencia y mayor gravedad de eventos adversos en la córnea.

Embarazo y Lactancia

Categoría de riesgo en el embarazo C: el ketorolaco trometamol administrado durante la organogénesis no fue teratogénico en conejos y ratones con dosis orales de 3,6 mg/kg/día y 10 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son, respectivamente, 667 veces y 1852 veces más elevadas que la típica dosis oftálmica tópica humana de 0,324 mg (4,5 mg/ml x 0,036 ml/gota, 2X al día) en un ojo afectado basadas en mg/kg. Además, cuando se administra en ratones después del 17º día de la gestación en dosis orales de hasta 1,5 mg/kg/día (278 veces mayor que la típica dosis oftálmica tópica humana basado en mg/kg), el ketorolaco de trometamol produjo distocia y mortalidad aumentada de las crías.



ACULAR CMC
Solución Oftálmica 0,45%

Ref.: RF236735/10

Reg. I.S.P. N° F-18753/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACULAR CMC SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,45%**

ALLERGAN

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **ACULAR CMC** debe usarse durante el embarazo exclusivamente si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos: considerando los conocidos efectos de las drogas inhibitoras de las prostaglandinas sobre el sistema cardiovascular del feto (cierre del ducto arterial), debe evitarse el uso de **ACULAR CMC** en solución durante la fase tardía de la gestación.

No debe utilizarse este medicamento en mujeres embarazadas sin orientación médica

Considerando que muchas drogas se excretan en la leche humana, se recomienda cautela cuando se administra **ACULAR CMC** a mujeres durante la lactancia.

Pacientes geriátricos

No se observaron diferencias clínicas en la seguridad y la eficacia entre pacientes mayores y otros pacientes adultos. La posología es la misma que la recomendada para los otros rangos de edad.

Pacientes pediátricos

No se estableció la seguridad y la eficacia de **ACULAR CMC** en pacientes pediátricos.

Uso de lentes de contacto:

ACULAR CMC no debe administrarse mientras se estén usando lentes de contacto.

11. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Se puede administrar **ACULAR CMC** con seguridad concomitantemente con otros colirios que contengan antibióticos, beta bloqueadores, ciclopléjicos y midriáticos, respetando un intervalo de por lo menos 5 minutos entre la administración de cada colirio.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACULAR CMC SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,45%**

ALLERGAN

12. REACCIONES ADVERSAS

Considerando que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variadas, no pueden compararse los índices de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento directamente con los índices de los estudios clínicos de otro medicamento, y puede que no reflejen los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes relatadas en $\geq 1\%$ de los pacientes y en frecuencia mayor que la del vehículo incluyeron:

Reacciones comunes (ocurren entre el 1% y el 10% de los pacientes que utilizan este medicamento): presión ocular aumentada (5,8%), hemorragia conjuntival (1,2%) y visión borrosa (1,2%), **hiperemia y/o hemorragia, edema corneal, dolor ocular, cefalea, lagrimeo.** ~~No hubo eventos relacionados con el tratamiento que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes y en frecuencia mayor que la del vehículo.~~ Algunas de estas reacciones pueden ser consecuencia del procedimiento quirúrgico de la catarata.

14. SOBREDOSIS

Es poco probable la ocurrencia de sobredosis con el producto. ~~En general, las sobredosis no provocan problemas agudos.~~ Si se ingiere de forma accidental o intencional, ~~beba bastante líquido para diluir~~ **se debe consultar al médico.**

15. ALMACENAMIENTO

Mantener el producto a temperatura ambiente, ~~entre 15 y~~ **a no más de** 30° C
No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

