



**ACULAR<sup>®</sup>**

**SOLUÇÃO OFTÁLMICA**

**CETOROLACO  
TROMETAMOL 0.5%**



# **acular<sup>®</sup>**

## **cetorolaco trometamol 0,5%**

### **APRESENTAÇÃO**

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml de solução oftálmica estéril de cetorolaco trometamol (5 mg/ml).

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada 1 ml (33 gotas) contém: 5 mg de cetorolaco trometamol (0,151 mg/gota).

Veículo: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico, octoxinol 40, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajuste do pH e água purificada.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

ACULAR<sup>®</sup> é indicado para alívio dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica, para tratamento e/ou profilaxia da inflamação em pacientes que submeteram-se à cirurgias oculares e cirurgias de extração de catarata e tratamento da dor ocular.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Três estudos clínicos controlados demonstraram que ACULAR<sup>®</sup> foi significativamente mais eficaz que seu veículo no alívio dos sinais e sintomas incluindo prurido, lacrimejamento, secreção, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia e eritema causado pela conjuntivite alérgica sazonal.<sup>1-6</sup>

Em dois estudos clínicos duplos-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, 206 pacientes com inflamação ocular moderada a grave receberam cetorolaco trometamol ou seu veículo, sem esteróides concomitantes, quatro vezes ao dia por duas semanas, tendo início um dia após a facoemulsificação e implantação de lentes intra-oculares. Pacientes tratados com ACULAR<sup>®</sup> tiveram significativamente menos eritema conjuntival, erupção ciliar, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia e dor quando comparados aos pacientes tratados com o veículo ( $p < 0.05$ ).<sup>7-8</sup>



Em três outros estudos clínicos randomizados, duplos-cegos, de grupos paralelos, 392 pacientes receberam cetorolaco 0,5%, dexametasona 1,0% ou prednisolona 1,0% três vezes ao dia por 3 semanas tendo início um dia antes da cirurgia de catarata para avaliar a ruptura da barreira hemato-aquosa, como medido pela fluorofotometria da câmara anterior. Diferenças estatisticamente significativas na ruptura da barreira hemato-aquosa favoreceram o cetorolaco trometamol em relação a dexametasona e prednisolona em dois dos estudos de 2 semanas.<sup>9-11</sup>

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, 200 pacientes receberam cetorolaco 0,5% ou veículo quatro vezes ao dia imediatamente após cirurgia refrativa por 3 dias seguintes ao procedimento. Quando comparado ao veículo, cetorolaco reduziu significativamente a intensidade da dor. O alívio da dor também foi significativamente melhor para o grupo tratado com cetorolaco. Os pacientes tratados com cetorolaco tiveram incidência significativamente reduzida nas dificuldades em dormir, dificuldade significativamente menor na abertura do olho operado, e nos sintomas de desconforto ocular tais como sensação de corpo estranho nos olhos e fotofobia.

<sup>1</sup> Allergan IAWaFG. A double-blind, paired comparison of ketorolac tromethamine 0.5% and placebo in reducing signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis presumed to be from pollen. Final Report ICM1476, February, 1990, Syntax Research CL5157. 1990. Ref Type: Data File

<sup>2</sup> Allergan Inc.Akers WA and C Du Mond. A double-blinded, paired comparison of ketorolac tromethamine solution 0.5% and placebo in treating seasonal allergic conjunctivitis. Final Report ICM1626, November, 1989, Syntex Research CL5144. 1989. Ref Type: Data File

<sup>3</sup> Allergan I. Final Report of Study NSAC-103-8344, dated November 16, 1995. A clinical study comparing the ocular safety and efficacy of Acular with Livostin and vehicle in patients with seasonal allergic conjunctivitis. 11-16-1995. Ref Type: Data File

<sup>4</sup> Rupp G. Ketorolac tromethamine: A nonsteroidal anti-inflammatory agent for ophthalmic use in the management of ocular itching associated with seasonal allergic conjunctivitis. Allergan Technical Report, June, 1993. 1993. Ref Type: Data File

<sup>5</sup> Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG, Kriz R, Rupp G. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Survey of Ophthalmology* 38(SUPPL )(pp 141-148), 1993. Date of Publication: 1993 1993;(SUPPL.):141-8.

<sup>6</sup> Tinkelman DG, Rupp G, Kaufman H, Pugely J, Schultz N. Double-masked, paired-comparison clinical study of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution compared with placebo eyedrops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Survey of Ophthalmology* 38(SUPPL )(pp 133-140), 1993 Date of Publication: 1993 1993;(SUPPL.):133-40.

<sup>7</sup> Allergan I. Final Report of Study KETO-107-8344, dated April 1996. A vehiclecontrolled study evaluating the ocular safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in subjects with inflammation following cataract surgery. 1996. Ref Type: Data File



<sup>8</sup> Allergan Inc. Final Report of Study KETO-108-8344, dated April 1996. A vehicle-controlled study evaluating the ocular safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in subjects with inflammation following cataract surgery. 1996. Ref Type: Data File

<sup>9</sup> Allergan ISSea. Evaluation of ketorolac ophthalmic (0.5% solution), Pred Forte (prednisolone acetate 1% sterile ophthalmic suspension), and dexamethasone sodium phosphate (0.1% solution) in reducing postoperative inflammation in patients undergoing cataract extraction. Final Report LAB/KETd001/USA, October 1990, Syntex Research CL5452. 1990. Ref Type: Data File

<sup>10</sup> Flach AJ, Jaffe NS, Akers WA. The effect of ketorolac tromethamine in reducing postoperative inflammation: double-mask parallel comparison with dexamethasone. *Annals of ophthalmology* 1989 November;21(11):407-11.

<sup>11</sup> Flach AJ, Kraff MC, Sanders DR, Tanenbaum L. The quantitative effect of 0.5% ketorolac tromethamine solution and 0.1% dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier. *Archives of Ophthalmology* 1988;106(4):480-3.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cetorolaco trometamol é uma droga anti-inflamatória não-esteróide que, quando administrada por via sistêmica, tem demonstrado atividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética.

#### Farmacodinâmica

Acredita-se que seu mecanismo de ação está relacionado à sua capacidade de inibir a biossíntese das prostaglandinas. O cetorolaco trometamol administrado por via sistêmica não causa constrição da pupila.

Em diversos modelos animais, as prostaglandinas demonstraram ser mediadoras de determinados tipos de inflamação intraocular. Estudos experimentais demonstraram que as prostaglandinas produzem ruptura da barreira humor aquoso-sangue, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, leucocitose e aumento da pressão intraocular. As prostaglandinas também parecem atuar na resposta miótica produzida durante a cirurgia ocular pela constrição do esfíncter da íris independentemente dos mecanismos colinérgicos.

#### Farmacocinética

**Absorção:** Em estudos humanos, a penetração do fármaco é rápida logo após a aplicação nos olhos. A relação entre as concentrações da solução administrada e da quantidade de fármaco que penetra na córnea é praticamente linear. Duas gotas de solução oftálmica de cetorolaco trometamol a 0,5% foram instiladas nos olhos dos indivíduos, 12 horas e 1 hora antes da extração de catarata atingir concentrações mensuráveis em 8 dos 9 olhos dos indivíduos (concentração média de 95 ng/mL no humor aquoso, na faixa de 40 a 170 ng/mL).

A administração ocular do cetorolaco trometamol reduz os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) no humor aquoso. A concentração média de PGE<sub>2</sub> foi 80 pg/mL no humor aquoso dos olhos que



recebiam veículo, e 28 pg/mL nos olhos que receberam solução oftálmica de cetorolaco trometamol a 0,5%. Uma gota de solução oftálmica de cetorolaco trometamol a 0,5% foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de cetorolaco no plasma (faixa de 10,7 a 22,5 ng/mL) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o cetorolaco trometamol 10 mg é administrado por via sistêmica a cada 6 horas, os níveis plasmáticos máximos ficaram em torno de 960 ng/mL.

*Distribuição:* Uma solução oftálmica de cetorolaco trometamol a 0,5% marcado com  $^{14}\text{C}$  foi estudada e descobriu-se que é amplamente distribuída nos tecidos oculares com maior retenção na córnea e na esclera. As concentrações máximas no tecido foram encontradas em 0,5 a 1,0 hora após a administração, exceto no corpo ciliar - íris, o qual levou 4,0 horas até o  $T_{\text{máx}}$ . O pico de concentração do fármaco ( $C_{\text{máx}}$ ) na córnea foi de 6,06  $\mu\text{g Eq/g}$  e na esclera 1,73  $\mu\text{g Eq/g}$ . O pico de concentração no humor aquoso foi de 0,22  $\mu\text{g Eq/mL}$ .

*Metabolismo:* Embora não foram conduzidos estudos em relação aos locais de metabolismo do cetorolaco trometamol de uso oftálmico, estudos da administração sistêmica mostraram que o fármaco é metabolizado no fígado. Os metabólitos de cetorolaco trometamol são para-hidróxi-cetorolaco, metabólitos polares, possivelmente o conjugado glicurônico de cetorolaco, e outros componentes desconhecidos. O para-hidróxi-cetorolaco é considerado o mais fraco dos compostos relacionados tanto na atividade antiinflamatória (20% de atividade relativa ao cetorolaco) e atividade analgésica (1% de atividade relativa ao cetorolaco). O para-hidróxi-cetorolaco é considerado biologicamente inativo visto que sua concentração plasmática é de aproximadamente 100 vezes inferior a de cetorolaco após administração sistêmica.

*Eliminação:* Os resultados dos estudos em coelhos e macacos *Cynomolgus* sugerem que a maior via de eliminação do fármaco a partir dos olhos é provavelmente através do fluxo sanguíneo intra-ocular após a distribuição desde o humor aquoso até o corpo ciliar – íris.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ACULAR® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade anteriormente demonstrada a qualquer um dos componentes da fórmula.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Gravidez e Lactação**

Categoria de risco na gravidez: C (FDA – USA).

##### Gravidez



Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. ACULAR® deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

*Efeitos não-teratogênicos:* Em virtude dos reconhecidos efeitos dos fármacos inibidores de prostaglandina sobre o sistema cardiovascular fetal em ratos (fechamento do canal arterial), o uso de ACULAR® deve ser evitado durante a gravidez avançada.

#### Lactação

Muitas drogas são excretadas pelo leite humano, portanto, deve-se ter cautela ao administrar ACULAR® a mulheres que estejam amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia de ACULAR® não foram estabelecidas em crianças.

#### **Pacientes idosos**

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e mais jovens.

#### **Pacientes que utilizam lentes de contato**

ACULAR® não deve ser utilizado durante o uso de lentes de contato.

O cloreto de benzalcônio presente no ACULAR® pode ser absorvido pelas lentes de contato hidrofílicas e ocasionar a descoloração das mesmas.

As lentes de contato devem ser retiradas antes da instilação de ACULAR® em um ou ambos os olhos, e podem ser recolocadas depois de 15 minutos após a administração do colírio.

#### **Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico**

Quando mais de um colírio estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos cinco minutos entre a administração dos medicamentos.

#### **Pacientes com insuficiência renal ou hepática**

Não há dados de estudo suficientes para esta população e portanto, não podem ser feitas recomendações específicas de dosagem.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

Nenhum efeito é esperado com formulações oftálmicas, entretanto, os pacientes devem ser advertidos do potencial de virem a experimentar visão borrada usando ACULAR®, o qual pode temporariamente prejudicar a capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

#### **Efeitos sobre a córnea**

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais tópicos (AINEs) pode resultar em ceratite. Em alguns pacientes suscetíveis, o uso continuado de AINEs tópicos pode resultar no rompimento do epitélio, estreitamento da córnea, erosão da córnea, ulceração da córnea ou perfuração da córnea. Estes



eventos podem comprometer a visão. Os pacientes com evidência de rompimento de epitélio da córnea devem imediatamente interromper o uso dos AINEs e devem ser cuidadosamente monitorados quanto à integridade da córnea.

AINEs tópicos devem ser usados com cautela em pacientes que passaram por cirurgias nos olhos complicadas ou repetidas em um curto intervalo de tempo, que possuem denervação da córnea, defeitos do epitélio da córnea, *diabetes mellitus*, doenças da superfície ocular (por exemplo, síndrome do olho seco) ou artrite reumatóide. Pacientes com estes quadros podem ter risco maior para apresentar eventos adversos na córnea que podem comprometer a visão.

Experiências pós-comercialização com AINEs tópicos também sugerem que o uso por mais de 24 horas antes da cirurgia ou por mais de 14 dias após a cirurgia podem aumentar o risco do paciente para a ocorrência e severidade de eventos adversos na córnea.

#### **Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade:**

O ceterolaco trometamol não foi carcinogênico em ratos tratados com até 5 mg/kg/dia por via oral durante 24 meses (151 vezes a dose oftálmica tópica humana máxima recomendada, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção em homens e animais), nem em camundongos tratados com 2 mg/kg/dia por via oral durante 18 meses (60 vezes a dose oftálmica tópica humana recomendada, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção no homem e em animais).

O ceterolaco trometamol não foi mutagênico in vitro no teste de Ames ou nos testes de mutação anterógrada. Do mesmo modo, não resultou em aumento in vitro da síntese de DNA não programada ou no aumento in vivo da quebra de cromossomos em camundongos. Entretanto, o ceterolaco trometamol resultou em aumento de incidência de aberrações cromossômicas nas células de ovário do hamster chinês.

O ceterolaco trometamol não prejudicou a fertilidade quando administrado por via oral a ratos machos e fêmeas em doses de até 272 e 484 vezes a dose oftálmica tópica humana máxima recomendada, respectivamente, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção no homem e nos animais.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram relatados interações de ceterolaco trometamol 0,5% com drogas tópicas ou injetáveis utilizadas em oftalmologia para pré, intra ou pós operatórios, incluindo antibióticos (por exemplo, gentamicina, tobramicina, neomicina, polimixina), sedativos (por exemplo, diazepam, hidroxizina, lorazepam, cloridrato de prometazina), mióticos, midríáticos, cicloplégicos (por exemplo, acetilcolina, atropina, epinefrina, fisostigmina, fenilefrina, maleato de timolol), hialuronidase, anestésicos locais (por exemplo, cloridrato de bupivacaína, cloridrato de ciclopentolato, cloridrato de lidocaína, tetracaína) ou corticosteróides.

#### **Sensibilidade cruzada**



Há um potencial para sensibilidade cruzada com o ácido acetilsalicílico, derivados do ácido fenilacético e outros agentes anti-inflamatórios não esteroides. Portanto, recomenda-se cautela no uso de ACULAR® em pacientes que apresentaram sensibilidade anterior a estas drogas.

Foram relatados casos de broncoespasmo ou exacerbação da asma em pacientes que possuem conhecida hipersensibilidade à anti-inflamatórios não esteroidais/aspirina ou histórico de asma associado ao uso de ACULAR®. Recomenda-se cautela no uso de ACULAR® nestes pacientes.

### **Sangramento**

Com algumas drogas anti-inflamatórias não esteroidais, há o potencial para aumento do tempo de sangramento devido à interferência com a agregação de trombócitos. Existem relatos que AINEs aplicados nos olhos podem causar aumento no sangramento de tecidos oculares (incluindo hifemas) em conjunto com cirurgias.

É recomendável que ACULAR® seja usado com cautela em pacientes com conhecida tendência de sangramento ou que estão recebendo outros medicamentos que prolongam o tempo de sangramento.

### **Cicatrização**

Todos os AINEs tópicos podem deixar mais lento ou retardar a cicatrização (restauração de integridade do tecido lesado). O uso simultâneo dos AINEs tópicos e dos esteróides tópicos pode aumentar o potencial para os problemas de cicatrização.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ACULAR® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

O prazo de validade é de 18 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, válido por 60 dias.**

ACULAR® é uma solução estéril límpida, incolor a levemente amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A solução já vem pronta para uso. Este medicamento é de uso tópico ocular. Os pacientes devem ser orientados a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.

Para alívio dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica, a dose recomendada usualmente é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), quatro vezes ao dia.





Para profilaxia e redução da inflamação após cirurgias oculares e cirurgias de extração de catarata, a dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), três ou quatro vezes ao dia, iniciando 1 dia antes da cirurgia e continuando por 3 a 4 semanas após a cirurgia.

Para tratamento da dor ocular, a dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s) quatro vezes ao dia, até que a dor pare ou por até 5 dias.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de ACULAR®.

Reação muito comum ( $>1/10$ ): dor e irritação passageiras nos olhos, após a aplicação do medicamento.

Reação comum ( $>1/100$  e  $<1/10$ ): visão borrada, conjuntivite, irite, precipitados ceráticos, hemorragia retinal, edema macular cistoide, sensação de ardor nos olhos, prurido ocular, trauma ocular, pressão intraocular, dor de cabeça. Outras reações foram observadas durante a pós comercialização de ACULAR® e podem potencialmente ocorrer: irritação ocular e ceratite ulcerativa. Também foram relatados casos de broncoespasmo ou exacerbação da asma em pacientes com hipersensibilidade conhecida a anti-inflamatórios não esteroidais/aspirina, ou histórico de asma associado ao uso de ACULAR®.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Em geral, superdoses não provocam problemas agudos. Se, acidentalmente, for ingerido, oriente o paciente a beber bastante líquido e procurar orientação médica.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0046

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

**Registrado por:** Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

**Fabricado por:** Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

® Marca Registrada de Allergan, Inc.

**Serviço de Atendimento ao Consumidor:**

**0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita**



Papel Reciclável

© 2013 Allergan, Inc

CCDS V3.0 – Jul 2012



**ACULAR<sup>®</sup> LS**

**SOLUÇÃO OFTÁLMICA**

**CETOROLACO  
TROMETAMOL 0.4%**



## **ACULAR<sup>®</sup> LS**

**cetorolaco  
trometamol 0,4%**

### **APRESENTAÇÃO**

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml ou 10 ml de solução oftálmica estéril de cetorolaco trometamol (4 mg/ml).

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada 1 ml (27 gotas) contém: 4 mg de cetorolaco trometamol (0,148 mg/gota).

Veículo: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico, octoxinol 40, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajuste do pH e água purificada.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

ACULAR<sup>®</sup> LS é indicado no tratamento para redução da dor, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia, ardência e lacrimejamento dos olhos após cirurgia refrativa da córnea.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplamente mascarados, veículo controlado, de grupos paralelos, envolvendo 313 pacientes, ACULAR<sup>®</sup> LS foi efetivo no tratamento da dor ocular e sintomas oculares de sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia, ardência e lacrimejamento quando utilizado 4 vezes ao dia, por até quatro dias após cirurgia de ceratectomia fotorefrativa.



Diferenças significantes favoreceram ACULAR® LS para a redução da dor ocular e ardência após cirurgia de ceratectomia fotorrefrativa. Os resultados dos estudos clínicos indicam que o ceterolaco trometamol não apresenta efeito significativo sobre a pressão intra-ocular.

Nenhuma diferença clínica ou estatisticamente significativa foi encontrada entre a solução oftálmica de ceterolaco trometamol a 0,4% e placebo na frequência, tipo, intensidade ou causalidade de eventos adversos.

Em estudos de tolerância e de segurança, nas quais voluntários saudáveis receberam uma única gota de solução oftálmica ceterolaco trometamol em um olho e solução salina no outro, 5 de 10 indivíduos relataram irritação leve e transitória no olho tratado com ceterolaco. Exames em 1 hora e uma semana após a administração não revelaram eventos adversos significativos.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Allergan Inc. Final Report of Study 191578-002. A multi-center, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study evaluating the safety and analgesic efficacy of ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.4% in postphthorefractive keratectomy patients. 2002.

Ref Type: Data File

<sup>2</sup> Allergan Inc. Final Report of Study 191578-003. A multi-center, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study evaluating the safety and analgesic efficacy of ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.4% in postphthorefractive keratectomy patients. 2002.

Ref Type: Data File

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O ceterolaco trometamol é uma droga anti-inflamatória não-esteróide que, quando administrada por via sistêmica, tem demonstrado atividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética.

#### **Farmacodinâmica**

Acredita-se que seu mecanismo de ação está relacionado à sua capacidade de inibir a biossíntese das prostaglandinas. O ceterolaco trometamol administrado por via sistêmica não causa constrição da pupila. Em diversos modelos animais, as prostaglandinas demonstraram ser mediadoras de determinados tipos de inflamação intra-ocular. Estudos experimentais demonstraram que as prostaglandinas produzem ruptura da barreira humor aquoso-sangue, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, leucocitose e aumento da pressão intra-ocular. As prostaglandinas também parecem atuar na resposta miótica produzida durante a cirurgia ocular pela constrição do esfíncter da íris independentemente dos mecanismos colinérgicos.

#### **Farmacocinética**



*Absorção:* Em estudos humanos, a penetração do fármaco é rápida logo após a aplicação nos olhos. A relação entre as concentrações da solução administrada e da quantidade de fármaco que penetra na córnea é praticamente linear. Duas gotas de solução oftálmica de ceterolaco trometamol a 0,5% foram instiladas nos olhos dos indivíduos, 12 horas e 1 hora antes da extração de catarata atingir concentrações mensuráveis em 8 dos 9 olhos dos indivíduos (concentração média de 95 ng/mL no humor aquoso, na faixa de 40 a 170 ng/mL).

A administração ocular do ceterolaco trometamol reduz os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) no humor aquoso. A concentração média de PGE<sub>2</sub> foi 80 pg/mL no humor aquoso dos olhos que recebiam veículo, e 28 pg/mL nos olhos que receberam solução oftálmica de ceterolaco trometamol a 0,5%. Uma gota de solução oftálmica de ceterolaco trometamol a 0,5% foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de ceterolaco no plasma (faixa de 10,7 a 22,5 ng/mL) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o ceterolaco trometamol 10 mg é administrado por via sistêmica a cada 6 horas, os níveis plasmáticos máximos ficaram em torno de 960 ng/mL.

*Distribuição:* Uma solução oftálmica de ceterolaco trometamol a 0,5% marcado com <sup>14</sup>C foi estudada e descobriu-se que é amplamente distribuída nos tecidos oculares com maior retenção na córnea e na esclera. As concentrações máximas no tecido foram encontradas em 0,5 a 1,0 hora após a administração, exceto no corpo ciliar - íris, o qual levou 4,0 horas até o T<sub>máx</sub>. O pico de concentração do fármaco (C<sub>máx</sub>) na córnea foi de 6,06 µg Eq/g e na esclera 1,73 µg Eq/g. O pico de concentração no humor aquoso foi de 0,22 µg Eq/mL.

*Metabolismo:* Embora não foram conduzidos estudos em relação aos locais de metabolismo do ceterolaco trometamol de uso oftálmico, estudos da administração sistêmica mostraram que o fármaco é metabolizado no fígado. Os metabólitos de ceterolaco trometamol são para-hidróxi-ceterolaco, metabólitos polares, possivelmente o conjugado glicurônico de ceterolaco, e outros componentes desconhecidos. O para-hidróxi-ceterolaco é considerado o mais fraco dos compostos relacionados tanto na atividade antiinflamatória (20% de atividade relativa ao ceterolaco) e atividade analgésica (1% de atividade relativa ao ceterolaco). O para-hidróxi-ceterolaco é considerado biologicamente inativo visto que sua concentração plasmática é de aproximadamente 100 vezes inferior a de ceterolaco após administração sistêmica.

*Eliminação:* Os resultados dos estudos em coelhos e macacos *Cynomolgus* sugerem que a maior via de eliminação do fármaco a partir dos olhos é provavelmente através do fluxo sanguíneo intra-ocular após a distribuição desde o humor aquoso até o corpo ciliar – íris.



#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ACULAR® LS é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade anteriormente demonstrada a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos de idade.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Gravidez e Lactação**

Categoria de risco na gravidez: C (FDA – USA).

##### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. ACULAR® LS deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

*Efeitos não-teratogênicos:* Em virtude dos reconhecidos efeitos dos fármacos inibidores de prostaglandina sobre o sistema cardiovascular fetal em ratos (fechamento do canal arterial), o uso de ACULAR® LS deve ser evitado durante a gravidez avançada.

##### Lactação

Muitas drogas são excretadas pelo leite humano, portanto, deve-se ter cautela ao administrar ACULAR® LS a mulheres que estejam amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia de ACULAR® LS não foram estabelecidas em crianças menores de 3 anos de idade.

##### **Pacientes idosos**

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e mais jovens.

##### **Pacientes que utilizam lentes de contato**

ACULAR® LS não deve ser utilizado durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes. Por este motivo, os pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las após a administração de ACULAR® LS.

##### **Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico**



Quando mais de um colírio estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos cinco minutos entre a administração dos medicamentos.

#### **Pacientes com insuficiência renal ou hepática**

Não há dados de estudo suficientes para esta população e portanto, não podem ser feitas recomendações específicas de dosagem.

#### **Efeitos sobre a córnea**

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais tópicos (AINEs) pode resultar em ceratite. Em alguns pacientes suscetíveis, o uso continuado de AINEs tópicos pode resultar no rompimento do epitélio, estreitamento da córnea, erosão da córnea, ulceração da córnea ou perfuração da córnea. Estes eventos podem comprometer a visão. Os pacientes com evidência de rompimento de epitélio da córnea devem imediatamente interromper o uso dos AINEs e devem ser cuidadosamente monitorados quanto à integridade da córnea.

AINEs tópicos devem ser usados com cautela em pacientes que passaram por cirurgias nos olhos complicadas ou repetidas em um curto intervalo de tempo, que possuem denervação da córnea, defeitos do epitélio da córnea, *diabetes mellitus*, doenças da superfície ocular (por exemplo, síndrome do olho seco) ou artrite reumatóide. Pacientes com estes quadros podem ter risco maior para apresentar eventos adversos na córnea que podem comprometer a visão.

Experiências pós-comercialização com AINEs tópicos também sugerem que o uso por mais de 24 horas antes da cirurgia ou por mais de 14 dias após a cirurgia podem aumentar o risco do paciente para a ocorrência e severidade de eventos adversos na córnea.

#### **Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade:**

O ceterolaco trometamol não foi carcinogênico em ratos tratados com até 5 mg/kg/dia por via oral durante 24 meses (151 vezes a dose oftálmica tópica humana máxima recomendada, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção em homens e animais), nem em camundongos tratados com 2 mg/kg/dia por via oral durante 18 meses (60 vezes a dose oftálmica tópica humana recomendada, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção no homem e em animais).

O ceterolaco trometamol não foi mutagênico *in vitro* no teste de Ames ou nos testes de mutação anterógrada. Do mesmo modo, não resultou em aumento *in vitro* da síntese de DNA não programada ou no aumento *in vivo* da quebra de cromossomos em camundongos. Entretanto, o ceterolaco trometamol resultou em aumento de incidência de aberrações cromossômicas nas células de ovário do hamster chinês.





O cetorolaco trometamol não prejudicou a fertilidade quando administrado por via oral a ratos machos e fêmeas em doses de até 272 e 484 vezes a dose oftálmica tópica humana máxima recomendada, respectivamente, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção no homem e nos animais.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram relatados interações de cetorolaco trometamol 0,5% com drogas tópicas ou injetáveis utilizadas em oftalmologia para pré, intra ou pós operatórios, incluindo antibióticos (por exemplo, gentamicina, tobramicina, neomicina, polimixina), sedativos (por exemplo, diazepam, hidroxizina, lorazepam, cloridrato de prometazina), mióticos, midríáticos, cicloplégicos (por exemplo, acetilcolina, atropina, epinefrina, fisostigmina, fenilefrina, maleato de timolol), hialuronidase, anestésicos locais (por exemplo, cloridrato de bupivacaína, cloridrato de ciclopentolato, cloridrato de lidocaína, tetracaína) ou corticosteróides.

### **Sensibilidade cruzada**

Há um potencial para sensibilidade cruzada com o ácido acetilsalicílico, derivados do ácido fenilacético e outros agentes anti-inflamatórios não esteroides. Portanto, recomenda-se cautela no uso de ACULAR® LS em pacientes que apresentaram sensibilidade anterior a estas drogas.

Foram relatados casos de broncoespasmo ou exacerbação da asma em pacientes que possuem conhecida hipersensibilidade à anti-inflamatórios não esteroidais/aspirina ou histórico de asma associado ao uso de ACULAR® LS. Recomenda-se cautela no uso de ACULAR® LS nestes pacientes.

### **Sangramento**

Com algumas drogas anti-inflamatórias não esteroidais, há o potencial para aumento do tempo de sangramento devido à interferência com a agregação de trombócitos. Existem relatos que AINEs aplicados nos olhos podem causar aumento no sangramento de tecidos oculares (incluindo hifemas) em conjunto com cirurgias.

É recomendável que ACULAR® LS seja usado com cautela em pacientes com conhecida tendência de sangramento ou que estão recebendo outros medicamentos que prolongam o tempo de sangramento.

### **Cicatrização**

Todos os AINEs tópicos podem deixar mais lento ou retardar a cicatrização (restauração de integridade do tecido lesado). O uso simultâneo dos AINEs tópicos e dos esteróides tópicos pode aumentar o potencial para os problemas de cicatrização.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**



ACULAR® LS não requer condições especiais para armazenamento. Antes ou depois de aberto, deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, válido por 30 dias.**

ACULAR® LS é uma solução estéril límpida e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A solução já vem pronta para uso. Este medicamento é de uso tópico ocular. Os pacientes devem ser orientados a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.

A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), quatro vezes ao dia por até quatro dias, ou a critério médico.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de ACULAR® LS.

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): hiperemia conjuntival, infiltrados corneanos, edema ocular, dor ocular.

Outras reações foram observadas durante a pós comercialização de ACULAR® LS e podem potencialmente ocorrer: ceratite ulcerativa.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Em geral, superdoses não provocam problemas agudos. Se, acidentalmente, for ingerido, oriente o paciente a beber bastante líquido e procurar orientação médica.



**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0046

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

**Registrado por:** Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

**Fabricado por:** Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

® Marca Registrada de Allergan, Inc.

**Serviço de Atendimento ao Consumidor:**

**0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita**



Papel Reciclável

© 2013 Allergan, Inc

CCDS V3.0 – Jul 2012



**ACULAR<sup>®</sup> CMC**

**SOLUÇÃO OFTÁLMICA**

**CETOROLACO  
TROMETAMOL 0.45%**



**ACULAR® CMC**  
cetorolaco trometamol 0,45% 

## **APRESENTAÇÕES**

Solução Oftálmica Estéril

Caixa contendo 10, 20 ou 30 flaconetes de dose única com 0,4 ml de solução oftálmica estéril de cetorolaco trometamol (4,5 mg/ml), sem conservante.

## **VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR**

### **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada ml contém: 4,5 mg de cetorolaco trometamol.

Veículo: carmelose sódica, cloreto de sódio, citrato de sódio diidratado, ácido clorídrico, hidróxido de sódio para ajuste do pH e água purificada q.s.p.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

ACULAR® CMC é indicado para o tratamento da dor e inflamação após cirurgia de catarata.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Foram realizados dois estudos clínicos multicêntricos, randomizados duplo-mascarados, de grupos paralelos, comparativos, incluindo 511 pacientes, para avaliar os efeitos de ACULAR® CMC sobre o escore somado de inflamação (*SOIS*) da presença de brilho e de células da câmara anterior, e melhora da dor ocular após extração de catarata com implantação de lente intraocular (LIO) na câmara posterior. Os resultados de eficácia agrupados dos dois estudos apresentados indicaram que os pacientes que receberam ACULAR® CMC apresentaram incidência de 52,5% para o desaparecimento da inflamação da câmara anterior (*SOIS* = 0 no dia 14), que foi estatisticamente significativamente maior ( $p < 0,001$ ) em comparação com os pacientes tratados com o veículo (26,5%). ACULAR® CMC também foi estatisticamente significativamente superior ( $p < 0,001$ ) ao veículo, no desaparecimento da dor ocular no



dia 1 pós cirurgia de catarata, apresentando incidência de 72,4% e 39,7%, respectivamente. O tempo médio para resolução da dor ocular foi de um dia para os pacientes que receberam ACULAR® CMC e de dois dias para os pacientes tratados com veículo ( $p < 0,001$ ). A porcentagem de pacientes que receberam ACULAR® CMC e veículo que tiveram melhora de +3-linhas ou mais na correção da acuidade visual foi de 60,5% versus 44,0% no dia 14 ( $p = 0,002$ ). Os resultados indicaram que ACULAR® CMC foi bem tolerado e efetivo no tratamento da dor e inflamação no pós-operatório da cirurgia de catarata. O grupo tratado com ACULAR® CMC apresentou uma porcentagem significativamente maior de pacientes com um escore igual a 0 para células na câmara anterior e brilho na câmara anterior em comparação com o veículo nos dias 7 e 14. O ceterolaco de trometamina não apresentou efeito significativo sobre a pressão ocular; entretanto, podem ocorrer alterações na pressão intraocular após cirurgia de catarata. Os resultados indicaram que ACULAR® CMC foi bem tolerado e efetivo no tratamento da dor e inflamação no pós-operatório da cirurgia de catarata.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Kenneth Sall, MD. A multicenter, double-masked, randomized, parallel group study evaluating the safety and efficacy of a new formulation of ketorolac tromethamine 0,45% ophthalmic solution compared with vehicle administered preoperatively and twice-daily postoperatively for two weeks for the treatment of anterior segment inflammation, pain and inhibition of surgically induced miosis following cataract extraction with posterior chamber intraocular lens (IOL) implantation. Phase 3 Study Report 191578-005. Dated 27 August 2008. Data on File Allergan.

<sup>2</sup>Michael S. Korenfeld, MD. A multicenter, double-masked, randomized, parallel group study evaluating the safety and efficacy of a new formulation of ketorolac tromethamine 0,45% ophthalmic solution compared with vehicle administered preoperatively and twice-daily postoperatively for two weeks for the treatment of anterior segment inflammation, pain and inhibition of surgically induced miosis following cataract extraction with posterior chamber intraocular lens (IOL) implantation. Phase 3 Study Report 191578-006. Dated 27 August 2008. Data on File Allergan.

<sup>3</sup>Eric D. Donnenfeld, Louis D. Nichamin, David R. Hardten, Michael B. Raizman, William Trattler, Rajesh K. Rajpal, Louis M. Alpern, Carlos Felix, Ronald R. Bradford, Linda Villanueva, David A. Hollander, Rhett M. Schiffman. Twice-daily, preservative-free ketorolac 0.45% for treatment of inflammation and pain after cataract surgery. *American Journal of Ophthalmology*, In Press, Corrected Proof, Available online 9 December 2010.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACULAR® CMC é uma solução aquosa isotônica estéril de ceterolaco trometamol (trometamina) a 0,45%, sem conservantes, com pH de aproximadamente 6,8. ACULAR® CMC solução é uma mistura racêmica do ceterolaco de trometamina D-(+) e L-(-). O ceterolaco de trometamina pertence ao grupo de fármacos anti-inflamatórios não esteroides pirrolo-pirrol para uso oftálmico, composto de ácido



carboxílico ( $\pm$ ) -5- benzoil -2,3 diidro - 1 H - pirrolizina - 1 com 2 - amino - 2 - (hidroximetil) - 1,3 - propanediol (1:1).

### **Farmacodinâmica**

O cetorolaco de trometamina é uma droga anti-inflamatória não-esteróide para a qual foi demonstrada atividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética, quando administrada por via sistêmica. Acredita-se que seu mecanismo de ação seja devido, em parte, à sua capacidade de inibir a biossíntese das prostaglandinas. O cetorolaco de trometamina administrado por via sistêmica não produz constrição pupilar. Muitos modelos experimentais demonstraram que as prostaglandinas são mediadores de determinados tipos de inflamação intraocular. Estudos realizados em olhos de animais demonstraram que as prostaglandinas produzem ruptura da barreira humor aquoso-sangue, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, leucocitose e aumento da pressão intraocular. As prostaglandinas também parecem desempenhar algum papel na resposta miótica produzida durante cirurgia ocular porque provoca constrição do esfíncter da íris independentemente de mecanismo colinérgico.

### **Farmacocinética**

Duas gotas (0,1 ml) de cetorolaco de trometamina solução oftálmica a 0,5% instiladas nos olhos dos pacientes, 12 horas e 1 hora antes da extração de catarata, alcançaram níveis mensuráveis em 8 de 9 olhos de pacientes (concentração média de cetorolaco no humor aquoso 95 ng/ml, variação de 40 a 170 ng/ml). A administração ocular do cetorolaco de trometamina reduz os níveis de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) no humor aquoso. A concentração média de  $PGE_2$  foi 80 pg/ml no humor aquoso dos olhos que recebiam veículo, e 28 pg/ml nos olhos que recebiam cetorolaco de trometamina solução oftálmica a 0,5%. A administração ocular de ACULAR<sup>®</sup> CMC (cetorolaco de trometamina 0,45%) aumenta a biodisponibilidade relativa do cetorolaco no humor aquoso de coelhos em mais de 200% e no corpo ciliar-íris em aproximadamente 300% em comparação com o cetorolaco de trometamina 0,5% em solução oftálmica. Esta biodisponibilidade aumentada do cetorolaco permite uma redução da frequência da administração de 4 vezes ao dia com a solução oftálmica de cetorolaco de trometamina 0,5% para 2 vezes ao dia com a solução de ACULAR<sup>®</sup> CMC.

Uma gota (0,05 ml) de cetorolaco de trometamina solução oftálmica a 0,5% foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de cetorolaco no plasma (variação de 10,7 a 22,5 ng/ml) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o cetorolaco de trometamina 10 mg é administrado por via sistêmica a cada 6 horas, os níveis plasmáticos máximos em estado de equilíbrio ficam em torno de 960 ng/ml.



Os dados pré-clínicos indicam que os níveis de exposição sistêmica ao ceterolaco atingidos após administração ocular da solução de ACULAR® CMC são comparáveis aos níveis atingidos com a solução oftálmica de ceterolaco de trometamina a 0,5%.

#### **Toxicologia não clínica**

##### **Carcinogênese, Mutagênese e Danos à fertilidade**

O ceterolaco de trometamina não foi carcinogênico em ratos que receberam até 5 mg/kg/dia por via oral durante 24 meses nem em camundongos que receberam 2mg/kg/dia por via oral durante 18 meses. Essas doses são, respectivamente 926 vezes e 370 vezes mais elevadas do que a típica dose diária tópica oftálmica em humanos, de 0,324mg administrada em duas vezes ao dia a um olho afetado na base de mg/kg.

O ceterolaco de trometamina não foi mutagênico no teste de *Ames in vitro* ou em testes de transmissão de mutação. Da mesma forma, ele não resultou em um aumento *in vitro* na síntese de DNA não programada ou em um aumento *in vivo* na ruptura cromossômica em camundongos. Entretanto, o ceterolaco de trometamina produziu uma incidência aumentada nas aberrações cromossômicas em células de ovário de Hamster chinês.

O ceterolaco de trometamina não alterou a fertilidade quando administrado por via oral a ratos machos e fêmeas com doses de até 9mg/kg/dia e 16mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são, respectivamente, 1667 e 2963 vezes mais elevadas do que a típica dose diária tópica oftálmica em humanos, de 0,324mg administrada em duas vezes ao dia a um olho afetado na base de mg/kg.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ACULAR® CMC é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade anteriormente demonstrada a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentam alergia a anti-inflamatórios não esteroides.**

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Potencial para sensibilidade cruzada**

Existe potencial para sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico, derivados do ácido fenilacético e outros anti-inflamatórios não esteroides. Portanto, recomenda-se cautela ao tratar pacientes que previamente apresentaram sensibilidade a essas drogas.





Foram relatados casos de broncoespasmo ou exacerbação da asma em pacientes que possuem conhecida hipersensibilidade à anti-inflamatórios não esteroidais/aspirina ou histórico de asma associado ao uso de ACULAR® CMC, portanto recomenda-se cautela no tratamento destes pacientes.

#### **Tempo de sangramento aumentado**

Com algumas substâncias anti-inflamatórias não esteroides, há o potencial para aumento do tempo de sangramento devido à interferência com a agregação de trombócitos. Existem relatos de que anti-inflamatórios não esteroidais administrados por via ocular podem causar aumento do sangramento nos tecidos oculares (incluindo hifemas) em conjunto com cirurgias. Recomenda-se que ACULAR® CMC solução oftálmica seja usado com cautela em pacientes com conhecidas tendências de sangramento ou que estejam recebendo outros medicamentos que possam prolongar o tempo de sangramento.

#### **Cicatrização retardada**

Os anti-inflamatórios não esteróides tópicos podem provocar demora ou atraso na cicatrização. O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides e de corticosteróides tópicos pode aumentar o potencial para problemas de cicatrização.

#### **Efeitos sobre a córnea**

O uso de anti-inflamatórios não esteróides tópicos pode causar ceratite. Em alguns pacientes suscetíveis, o uso continuado desses medicamentos pode resultar em danos epiteliais, e estreitamento, erosão, ulceração ou perfuração da córnea. Esses eventos podem comprometer a visão. Os pacientes com evidência de danos epiteliais da córnea devem descontinuar imediatamente o tratamento tópico com o anti-inflamatório não esteróide e devem ser rigorosamente monitorados quanto à integridade da córnea.

AINEs tópicos devem ser usados com cautela em pacientes que passaram por cirurgias nos olhos complicadas ou repetidas em um curto intervalo de tempo, que possuem denervação da córnea, defeitos do epitélio da córnea, *diabetes mellitus*, doenças da superfície ocular (por exemplo, síndrome do olho seco) ou artrite reumatóide. Pacientes com estes quadros podem ter risco maior para apresentar eventos adversos na córnea que podem comprometer a visão.

Experiências pós-comercialização com AINEs tópicos também sugerem que o uso por mais de 24 horas antes da cirurgia ou por mais de 14 dias após a cirurgia podem aumentar o risco do paciente para a ocorrência e severidade de eventos adversos na córnea.

#### **Gestação e Lactação**

Categoria de risco na gravidez C.

#### Gravidez



Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. ACULAR® CMC deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Efeitos não teratogênicos: considerando os conhecidos efeitos das drogas inibidoras das prostaglandinas sobre o sistema cardiovascular fetal (fechamento do ducto arterial), o uso de ACULAR® CMC em solução durante a fase tardia da gestação deve ser evitado.

#### Lactação

Considerando que muitas drogas são excretadas no leite humano, recomenda-se cautela quando ACULAR® CMC é administrado a mulheres que estejam amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

#### **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de ACULAR® CMC não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

#### **Pacientes idosos**

Não foram observadas diferenças clínicas na segurança e eficácia entre pacientes idosos e outros pacientes adultos.

#### **Pacientes que utilizam lentes de contato**

ACULAR® CMC não deve ser aplicado durante o uso de lentes de contato.

#### **Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico**

Quando mais de um colírio estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos cinco minutos entre a administração dos medicamentos.

#### **Pacientes com insuficiência renal ou hepática**

Não há dados de estudo suficientes para esta população e portanto, não podem ser feitas recomendações específicas de dosagem.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

Nenhum efeito é esperado com formulações oftálmicas, entretanto, os pacientes devem ser advertidos do potencial de virem a experimentar visão borrada usando ACULAR® CMC, o qual pode temporariamente prejudicar a capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

#### **Pacientes submetidos à cirurgia de extração de catarata**

Os pacientes submetidos à cirurgia de extração de catarata devem ser monitorados durante o dia após a cirurgia com relação à evidência de pressão intraocular aumentada. Nos estudos clínicos realizados com o produto, observou-se que ocorreu pressão intraocular aumentada em 5% a 10% dos casos como resultado



direto da cirurgia. A pressão intraocular aumentada no dia após a cirurgia pode ser manejada por observação, ou tratada com medicamentos e/ou paracentese.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

ACULAR® CMC pode ser administrado com segurança concomitantemente com outros colírios como alfa-agonistas, antibióticos, beta bloqueadores, inibidores da anidrase carbônica, cicloplégicos e midríáticos, respeitando um intervalo de pelo menos 5 minutos entre a administração de cada colírio.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ACULAR® CMC deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e ao abrigo da luz.

O prazo de validade é de 24 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, deve ser utilizado imediatamente.**

ACULAR® CMC é uma solução incolor levemente amarela pálida embalada em flaconetes estéreis de uso único, descartáveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O paciente deve ser orientado a ter certeza que o flaconete está intacto antes de usar. Para abrir, deve girar totalmente a ponteira; esta não deve ser puxada. O colírio deve ser aplicado imediatamente após a abertura do flaconete. O flaconete que foi aberto não deve ser reutilizado; este deve ser descartado. A fim de se evitar contaminação, não tocar a ponta do flaconete nos dedos nem em qualquer outra superfície. O paciente deve ser alertado a usar este medicamento exclusivamente nos olhos.

### **Administração pelo paciente**

A dose usual é de 1 gota de ACULAR® CMC aplicada no olho afetado duas vezes ao dia, com intervalo de aproximadamente 12 horas entre as doses, iniciando 1 dia antes da cirurgia de catarata. Continuar no dia da cirurgia e durante as primeiras 2 semanas do período pós-cirúrgico.

O limite máximo diário de administração da dose usual recomendada do medicamento é de 2 gotas em cada olho (0,33 mg/olho de cetorolaco trometamol em cada olho).

### **Administração no dia da cirurgia pela equipe médica**



Aproximadamente 2 horas antes da cirurgia, a equipe médica deve aplicar 1 gota aproximadamente a cada 20 minutos até completar o total de 3 gotas. Antes da alta, aplicar mais 1 gota.

O limite máximo diário de administração do medicamento no dia da cirurgia de catarata é de 3 gotas em cada olho (0,5 mg de cetorolaco trometamol em cada olho).

**O uso de soluções contaminadas pode resultar em graves danos ao olho e subsequente perda da visão.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de ACULAR® CMC:

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): aumento da pressão intraocular, hiperemia e/ ou hemorragia conjuntival, edema (inchaço) no olho, dor ocular, dor de cabeça, lacrimejamento, visão borrada, célula na câmara anterior, irite, brilho na câmara anterior, ceratite puntiforme e sensação de corpo estranho no olho. Algumas dessas reações podem ser consequência do procedimento cirúrgico da catarata.

Reação incomum ( $> 1/1000$  e  $< 1/100$ ): fotofobia, edema conjuntival, irritação ocular, prurido ocular, abrasão da córnea, descolamento do vítreo, ruptura da cápsula posterior, flutuações vítreas, fibrina na câmara anterior, complicações da cirurgia de catarata, edema macular, náusea, inflamação na câmara anterior e hemorragia na íris.

Outras reações foram observadas durante a pós comercialização de ACULAR® CMC e podem potencialmente ocorrer: ceratite ulcerativa.

**Este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."**

## 10. SUPERDOSE

É pouco provável a ocorrência de superdose com o produto. O produto ACULAR® CMC se destina apenas a uso tópico oftálmico. Devido às baixas concentrações sistêmicas dos princípios ativos após administração tópica oftálmica, a probabilidade de intoxicação a partir de superdose tópica oftálmica é remota. Além disso, é pouco provável a ocorrência de superdose com o uso de ACULAR® CMC já que um flaconete contém 0,4 ml de solução a 0,45% [correspondendo a 1,8 mg]. Ou seja, ACULAR® CMC



solução oftálmica contém uma quantidade de ceterolaco trometamol significativamente menor que a dose diária indicada para o composto administrado por via injetável intravenosa [10 a 30 mg até 3 vezes ao dia, com dose total diária máxima de 90mg]. Em geral, superdoses não provocam problemas agudos. Se for ingerido acidentalmente ou intencionalmente, beber bastante líquido para diluir.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0046

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



### **Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia**

#### **Fabricado por:**

Allergan Sales, LLC – Waco - Texas – EUA

#### **Registrado por:**

Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

#### **Importado e Distribuído por:**

Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

® Marca Registrada de Allergan, Inc.

#### **Serviço de Atendimento ao Consumidor:**

**0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita**



Papel Reciclável

© 2013 Allergan, Inc

CCDS V3.0 – Jul 2012

**ANEXO B**  
**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
08/04/2013	0263885131	10458 Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Atualização dos dizeres legais quanto ao nome do Responsável Técnico.	VP e VPS	5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 05 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 10 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 20 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 30 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML
n/a	n/a	10451 Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2012	1018804125	10218 Ampliação do prazo de validade	13/10/2014	Atualização do prazo de validade na bula para o Profissional de Saúde.	VPS	4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML