



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5981-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 25 de Julio de 2019

Referencia: 1-47-0000-006185-18-5

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-006185-18-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACULAR / KETOROLAC TROMETAMINA y ACULAR LS / KETOROLAC TROMETAMINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, KETOROLAC TROMETAMINA 0,5% y SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, KETOROLAC TROMETAMINA 0,4 %; aprobada por Certificado N° 43.809.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A.

propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ACULAR / KETOROLAC TROMETAMINA y ACULAR LS / KETOROLAC TROMETAMINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, KETOROLAC TROMETAMINA 0,5% y SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, KETOROLAC TROMETAMINA 0,4 %; los nuevos rótulos obrantes en los documentos IF-2019-56006879-APN-DERM#ANMAT (ACULAR) y IF-2019-56007157-APN-DERM#ANMAT (ACULAR LS), los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos IF-2019-56004429-APN-DERM#ANMAT (ACULAR), IF-2019-56005211-APN-DERM#ANMAT (ACULAR LS) y nuevas informaciones para el paciente obrante en los documentos IF-2019-56006328-APN-DERM#ANMAT (ACULAR), IF-2019-56006679-APN-DERM#ANMAT (ACULAR LS).

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.809, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006185-18-5

mb

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.25 12:39:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT.30715117564
Date: 2019.07.25 12:39:07 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO

ACULAR® KETOROLAC TROMETAMINA 0,5% Solución oftálmica estéril

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100mL contiene:

Principio Activo Ketorolac trometamina 500 mg

Excipientes: Cloruro de benzalconio, Edetato disódico, Octoxinol 40 (solución acuosa al 70%), Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio, Agua purificada c.s.p. 100 ml.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases en frasco plástico gotero con 5 ml

Conservación: mantener a temperaturas entre 15° y 30°C.
Proteger de la exposición de la luz

Lote N°

Vencimiento:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE 0-800-999-6300**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 43.809

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)
Director Técnico: Sergio Germán Shiroma – Farmacéutico


Sergio Germán Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.925

IF-2019-56006879-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56006879-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2019

Referencia: 6185-18-5 ROTULO prod. ACULAR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:37:32 -0300

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:37:33 -0300



PROYECTO DE ROTULO

ACULAR LS® KETOROLAC TROMETAMINA 0,4% Solución oftálmica estéril

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100mL contiene:

Principio Activo Ketorolac trometamina 400 mg

Excipientes: Cloruro de benzalconio, Edetato disódico, Octoxinol 40 (solución acuosa al 70%), Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio, Agua purificada c.s.p. 100 ml.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases en frasco plástico gotero con 5 ml

Conservación: mantener a temperaturas entre 15° y 25°C.
Proteger de la exposición de la luz

Lote N°

Vencimiento:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE 0-800-999-6300**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 43.809

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)
Director Técnico: Sergio Germán Shiroma – Farmacéutico


Sergio Germán Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.925

IF-2019-56007157-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56007157-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2019

Referencia: 6185-18-5 ROTULO prod. ACULAR LS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:37:55 -0300

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:37:57 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

**ACULAR®
KETOROLAC TROMETAMINA
Solución oftálmica estéril**

Industria Brasileña

Venta bajo receta

1. COMPOSICIÓN.

Cada 100mL contiene:

Ketorolac trometamina	500 mg
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato disódico	100 mg
Octoxinol 40 (solución acuosa al 70%)	10 mg
Cloruro de sodio	790 mg
Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio c.s.p.	ajustar pH
Agua purificada c.s.p.	100 ml

2. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroides.

Código ATC: S01B C05

3. INDICACIONES.

ACULAR® está indicado en las siguientes condiciones:

- Alivio temporal de la irritación provocada por la conjuntivitis alérgica estacional.
- Tratamiento de la inflamación post quirúrgica en aquellos pacientes sometidos a cirugía de catarata.

4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Clase Farmacológica/Terapéutica: Derivado del ácido propiónico / Agente inflamatorio no esteroide.

Ketorolac trometamina es un antiinflamatorio no esteroide que, administrado sistemáticamente, ha demostrado poseer actividad analgésica, antiinflamatoria u antipirética, sin causar constricción de la pupila.

4.1 Mecanismo de Acción.

Se postula que el mecanismo de acción de debe en parte a su capacidad de inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas.

En muchos de los modelos animales, las prostaglandinas han demostrado se mediadores de cierta clase de procesos inflamatorios intraoculares. En estudios realizados en ojos de animales, las prostaglandinas han demostrado que producen ruptura de la barrera sangre-humor acuoso, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, leucocitosis y mayor presión intraocular. Además, las prostaglandinas parecen tener una participación en la respuesta miótica producida durante la cirugía ocular al contraer el esfínter del iris independientemente de los mecanismos colinérgicos.

4.2 Seguridad y Eficacia.

a) Estudios In Vivo.

La solución oftálmica de Ketorolac Trometamina (Trometamol) evitó el aumento de presión intraocular, en conejos, inducida por ácido araquidónico aplicado tópicamente. Ketorolac

Trometamina (Trometamol), tampoco inhibió la aldosa reductasa del cristalino *in vitro*, ni produjo deterioro significativo en la cicatrización de la herida, medida por la fuerza corneal de tracción.

b) Estudios clínicos.

Tres estudios clínicos controlados mostraron que **ACULAR®** Solución oftálmica resultó significativamente más efectivo que el vehículo en el alivio de signos y síntomas causados por la conjuntivitis estacional incluyendo ardor, lagrimeo, descarga, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y eritema.

En dos grupos de estudios, paralelos, multicéntricos, doble ciego, 206 pacientes con inflamación ocular de moderada a severa, recibieron ketorolac o su vehículo sin esteroides concomitantes, 4 veces al día durante dos semanas comenzando un día después de la faqueomulsificación e implantación de la lente intraocular (LIO). Los pacientes tratados con **ACULAR®** Solución oftálmica tuvieron significativamente menos células en cámara anterior y destellos, eritema conjuntival, derrame ciliar, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y dolor en comparación con los pacientes que fueron tratados con el vehículo ($p < 0.05\%$).

En otros 3 estudios randomizados, doble ciego de grupos paralelos, 392 pacientes recibieron 0.5% ketorolac, 1.0% dexametasona o 1.0% Prednisolona tres veces por día durante 3 semanas, comenzando un día antes de la cirugía de cataratas para evaluar la ruptura de la barrera hematoacuosa, medida por fluorofotometría autorizada de la cámara anterior. Diferencia estadísticamente significativa en la ruptura de la barrera hematoacuosa favorecieron al ketorolac en comparación con la dexametasona y Prednisolona en dos estudios a las 2 semanas.

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, 200 pacientes recibieron ketorolac 0.5% o vehículo cuatro veces al día inmediatamente después de la PRK y durante 3 días posteriores al procedimiento. Ketorolac redujo significativamente la intensidad del dolor en comparación con el vehículo. El alivio del dolor también fue significativamente mayor en el grupo de ketorolac. Los pacientes tratados con ketorolac tuvieron una incidencia significativamente reducida de dificultades del sueño, significativamente menor dificultad para abrir el ojo operado, e incidencia reducida de síntomas de incomodidad ocular como sensación de cuerpo extraño y fotofobia.

Se postula que las prostaglandinas, junto con otros mediadores inflamatorios, tiene un rol en el desarrollo de edema macular cistoide después de la cirugía intraocular. Se han encontrado mayores concentraciones de prostaglandinas en el humor acuoso de ojos con edema macular cistoide.

En dos estudios randomizados, doble ciego, 149 pacientes con edema macular cistoide crónico, recibieron ketorolac 0.5% o vehículo cuatro veces por día hasta 3 meses. Ketorolac fue superior al vehículo al mejorar significativamente la agudeza visual.

En un ensayo randomizado doble ciego, 176 pacientes sometidos a cirugía de cataratas recibieron cuatro gotas de ketorolac o vehículo antes de la cirugía (sin epinefrina en la solución de irrigación). Ketorolac redujo significativamente la miosis intraoperatoria comparado con el vehículo.

Ketorolac trometamina administrado sistemáticamente no causa constricción pupilar.

Resultados provenientes de estudios clínicos indican que **ACULAR®** Solución oftálmica no tiene efecto significativo sobre la presión intraocular.

No obstante, pueden producirse cambios en la presión intraocular durante la cirugía de cataratas.

c) Toxicología Humana.

Estudios de tolerancia y seguridad en voluntarios sanos a los que se les administró una sola gota de solución oftálmica de Ketorolac Trometamina (Trometamol) en un ojo, y solución salina en el otro, 5 de 10 sujetos informaron irritación leve y transitoria en el ojo tratado con Ketorolac. Los controles realizados una hora y una semana después de la dosificación, no revelaron efectos adversos clínicamente significativos. De manera similar, un estudio doble ciego de dosis múltiple de 21 días de duración, 11 de 18 sujetos tratados con solución oftálmica de Ketorolac 0,5% y 4 de 18 sujetos tratados con solución al 0,1%, TID, informaron síntomas de irritación ocular, pero estos fueron leve a moderado, intermitente y transitorio. Otro estudio de 21 días de duración

vehículo controlado, no reveló diferencias estadísticamente significativas en los signos o síntomas de irritación en los ojos tratados con Ketorolac y el vehículo.

4.3 Farmacocinética

a) *Absorción.*

En estudios con humanos, la penetración del fármaco es rápida después de la aplicación en el ojo. La relación entre las concentraciones de la solución administrada y la cantidad de fármaco que penetra en la córnea es básicamente lineal.

Dos gotas (0.1 mL) de **ACULAR**[®] Solución oftálmica instilada en los ojos de pacientes 12 horas y 1 hora antes de la extracción de cataratas se alcanzan niveles oculares medibles en 8 de 9 pacientes (concentración media de ketorolac 95 mg/mL en humor acuoso, rango 40 a 170 ng/mL).

La administración ocular de ketorolac trometamina reduce los niveles de prostaglandina E2 en humor acuoso. La concentración media de PGE₂ fue de 80 pg/mL en humor acuoso de ojos que recibieron vehículo y 28 pg/mL en ojos tratados con **ACULAR**[®].

En 26 sujetos normales, se instiló una gota (0.05mL) de **ACULAR**[®] en un ojo y una gota de vehículo en el otro ojo. En solo 5 de los 26 individuos pudo ser detectada alguna concentración plasmática de ketorolac (rango 10.7 a 22.5 ng/mL) al décimo día, durante el tratamiento tópico ocular.

b) *Distribución.*

Se encontró que la solución oftálmica de ketorolac trometamina (trometamol) 0.5% (con conservante) marcada con Carbono 14 estaba extensamente distribuida en los tejidos oculares con grandes porciones retenida en la córnea y esclera.

Se encontraron las máximas concentraciones de 0.5 a 1 hora después de la administración, excepto en el cuerpo ciliar e iris, que requirieron 4.0 horas antes de T_{max}. La concentración de droga pico (C_{max}) en la córnea fue 6.06 µg Eq/mL.

c) *Metabolismo.*

Si bien no se han realizado estudios respecto de los sitios de metabolismo para ketorolac oftálmico, los estudios de administración sistémica han demostrado que el fármaco se metaboliza en el hígado. Los metabolitos de ketorolac trometamina (trometamol) son p-hidroxi ketorolac, metabolitos polares, posiblemente el conjugado glucurónico de ketorolac y otros componentes desconocidos. p-hidroxi ketorolac se considera más débil que el compuesto original tanto en la actividad antiinflamatoria (20% de la actividad de ketorolac) como analgésica (1% de la actividad de ketorolac).

Debido a que la concentración en sangre de p-hidroxi ketorolac es aproximadamente 100 veces menor que la de ketorolac después de la administración sistémica, se considera biológicamente inactivo.

d) *Eliminación.*

Los resultados de estudios en conejos y monos cynomolgus surgieron que la principal vía de eliminación del fármaco del ojo probablemente sea a través del flujo sanguíneo intraocular después de la distribución desde el humor acuoso hacia el iris y cuerpo ciliar.

Ketorolac trometamina (trometamol) intacto representa hasta 92.2% de la radiactividad en el plasma de conejos que recibieron dosis tópica de ketorolac marcado con Carbono 14 y 81.9% del plasma de los que recibieron administración endovenosa (IV). La excreción urinaria en conejos representó solo el 65.5% del ketorolac marcado radiactivamente y con administración ocular a diferencia de 89.7% en los que recibieron la dosis endovenosa. En orina, la dosificación ocular resultó en 71.7% de ketorolac intacto, 17.1% p-hidroxi ketorolac trometamina (trometamol), y 5.8% metabolitos polares; la administración endovenosa resultó en 6.4% ketorolac intacto, 68.2% p-hidroxi metabolitos, y 21.5% metabolitos polares. La excreción fecal representó 11% del fármaco recuperado en conejos con administración tópica y 1.5% en conejos con administración endovenosa.

En monos cynomolgus, ketorolac trometamina (trometamol) representó casi toda la radiactividad en plasma después de ambas vías de administración (96%). Ketorolac trometamina (trometamol) sin cambio en las muestras combinadas de orina en el intervalo de 0 a 24 horas fue 49.8% en animales con administración endovenosa y 32.3% en los que recibieron dosis oftálmica; mientras que un metabolito, posiblemente el conjugado glucurónico de ketorolac, representó 48.5% y 64.5% en dosis endovenosa y oftálmica, respectivamente. La mayor parte del fármaco marcado (0.93.7% de IV y 74.5% de tópico) se excretó en la orina; mientras que solo una pequeña cantidad (0.5% IV y 1.6% tópico) se excretó por heces.

5. POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

ACULAR® se administra tópicamente en el ojo. Si se está usando más de una medicación oftálmica tópica, se deberán administrar separadas por al menos 5 minutos.

Las dosis usualmente recomendadas son:

- **Inflamación post-quirúrgica:** Para el tratamiento de la inflamación postoperatoria en pacientes sometidos a extracción de cataratas se deberá aplicar una gota de **ACULAR®** al ojo(s) afectado(s) cuatro veces por día comenzando 24 horas después de la cirugía de cataratas y continuando durante las 2 primeras semanas del período posoperatorio.
Opcionalmente, para la profilaxis y reducción de la inflamación posoperatoria en pacientes sometidos a extracción de cataratas se deberá aplicar una gota de **ACULAR®** a ojo(s) afectado(s) 3 o 4 veces por día comenzando un día antes de la cirugía de cataratas y continuando durante 3 a 4 semanas.
- **Conjuntivitis alérgica Estacional:** 1 gota, 4 veces al día.
- **Trastorno renal:** No existen datos específicos para esta población de pacientes y por ende no se pueden hacer recomendaciones sobre las dosis específicas.
- **Trastorno hepático:** No existen datos suficientes para esta población de pacientes y por ende no se pueden hacer recomendaciones sobre las dosis específicas.

Forma de administración: Inclinar hacia abajo el frasco y apretando suavemente, instilar la dosis en la conjuntiva.

6. CONTRAINDICACIONES.

ACULAR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ketorolac o a algún otro componente de la formulación.

7. ADVERTENCIAS.

7.1 Sensibilidad Cruzada.

Existen riesgo potencial de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y de otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se traten individuos que tengan antecedentes de sensibilidad a alguna de estas drogas.

Ha habido informes post-marketing de broncoespasmos o exacerbación de asma en pacientes con hipersensibilidad conocida a aspirinas/AINES o antecedentes médicos de asma asociada al uso de **ACULAR®**, que puede contribuir. Se recomienda cautela en el uso de **ACULAR®** en dichos individuos.

7.2 Cicatrización Retardada.

Todos los AINES tópicos pueden enlentecer o retardar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos pueden aumentar los problemas de cicatrización. El uso concomitante de AINE's y esteroides tópicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

7.3 Efectos Corneales.

El uso de AINES tópicos puede provocar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso

continuado de AINES tópicos puede provocar daño epitelial, adelgazamiento corneal, e rosión corneal, úlceras corneales o perforación corneal. Estos eventos pueden resultar peligrosos para la vista. Los pacientes con evidencia de deterioro del epitelio corneal deberán interrumpir de inmediato el uso de AINES tópicos y se deberá monitorear cuidadosamente su integridad corneal. Los AINES tópicos se deben usar con cautela en pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, cuadro de la superficie ocular (por ejemplo, síndrome de ojo seco), artritis reumatoidea, o cirugías oculares repetidas en un periodo breve ya que pueden presentar mayor riesgo de eventos corneales adversos y su gravedad.

Con algunas drogas antiinflamatorias no esteroides, existe el riesgo potencial de incremento del tiempo de sangrado debido a la interferencia que produce la droga en la agregación trombolítica.

7.4 Sangramiento.

Con algunos antiinflamatorios no esteroidales existe la posibilidad que aumente el tiempo de sangrado debido a que interfiere con la agregación de trombocitos. Ha sido reportado que la aplicación ocular de drogas antiinflamatorias no esteroides pueden causar un incremento de sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas) concomitante con la cirugía ocular.

7.5 Uso de Lentes de Contacto.

ACULAR® Solución oftálmica no debe ser administrado mientras las lentes de contacto estén colocadas en el ojo.

Se recomienda que **ACULAR®** Solución oftálmica sea utilizado con precaución en pacientes con conocida tendencia al sangrado o en aquellas que han estado recibiendo otras medicaciones que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

ACULAR® contiene el conservante cloruro de benzalconio, que se puede absorber y puede decolorar las lentes de contacto blandas. Se deberán quitar las lentes de contacto antes de administrar **ACULAR®** y se pueden volver a colocar 15 minutos después de la administración.

7.6 Posible Lesión Ocular o Contaminación.

Se deberá instruir a los pacientes para que eviten que la punta del frasco gotero contacte con el ojo o las estructuras circundantes para impedir una lesión y la contaminación de las gotas oculares.

8. PRECAUCIONES.

8.1 Generales.

Se recomienda que **ACULAR®** Solución oftálmica sea utilizado con precaución en pacientes con conocida tendencia a hemorragias o que estuvieran recibiendo otras medicaciones que pudieran prolongar el tiempo de sangrado.

8.2 Mutagenicidad.

Ketorolac trometamina no fue mutagénico in vitro en el ensayo Ames o en ensayos de mutación directa. Asimismo, no resultó en un aumento in vitro de la síntesis no programada de ADN o un aumento in vivo de rotura de cromosomas en ratones. Sin embargo, ketorolac trometamina resultó en una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas en las células ováricas de hamsters chinos.

8.3 Carcinogénesis.

Ketorolac trometamina (trometamol) no fue carcinogénico en ratas que recibieron hasta 5 mg/kg/día por vía oral durante 24 meses (151 veces la dosis oftálmica tópica máxima recomendada en humanos, sobre la base de mg/kg, asumiendo 100% de absorción en humanos y animales) ni en ratones que recibieron 2 mg/kg/día por vía oral durante 18 meses (60 veces la dosis oftálmica tópica máxima recomendada en humanos, sobre la base de mg/kg, asumiendo 100% de absorción en humanos y animales).

8.4 Deterioro de la Fertilidad.

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

IF 2019536004429-1 AIN DERMA
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.923

Ketorolac trometamina (trometamol) no afectó la fertilidad cuando se administró por vía oral a ratas macho y hembra en dosis de hasta 272 y 484 veces el máximo recomendado para dosis oftálmicas tópicas en humanos, respectivamente, sobre la base de mg/kg, asumiendo 100% de absorción en humanos y animales.

8.5 Embarazo.

Categoría C.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

ACULAR® solución oftálmica se usará durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

8.6 Efectos no teratogénicos.

Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de prostaglandina sobre el sistema cardiovascular fetal de ratas (cierre del ductus arteriosus), se deberá evitar el uso de **ACULAR®** durante la etapa final del embarazo.

8.7 Lactancia.

Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se deberá ser cauto al administrar **ACULAR®** a una mujer en período de lactancia.

8.8 Uso en Pacientes Pediátricos:

No se han definido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 3 años.

8.9 Uso en Pacientes Geriátricos.

No han sido observadas diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

8.10 Efectos Sobre la Capacidad Para Conducir Vehículos y Utilizar Máquinas:

No se esperan efectos con las formulaciones oftálmicas, aunque se deberá advertir a los pacientes sobre la posibilidad de visión borrosa al usar **ACULAR®**, que podría comprometer el desempeño al conducir y la capacidad de usar maquinaria. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

8.11 Interacciones.

No ha habido reportes de interacciones de solución oftálmica de ketorolac trometamina (trometamol) 0,5% con fármacos tópicos o inyectables usados en oftalmología pre-, intra- o post-cirugía ente ellos antibióticos (por ejemplo, gentamicina, tobramicina, neomicina polimixina), sedantes (por ejemplo diazepam, hidroxicina, lorazepam, prometacina HCl), mióticos, midriáticos, cicloplégicos (por ejemplo acetilcolina, atropina, epinefrina, fisostigmina, fenilefrina, maleato de timolol), hialuronidasa, anestesia local (por ejemplo, bupivacaína HCl, ciclopentolato HCl, lidocaína HCl, tetracaina), o corticoides.

El uso concomitante de AINES y corticoides tópicos puede aumentar los problemas de cicatrización.

9. REACCIONES ADVERSAS.

9.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejen los índices que se observan en la práctica.

Para las indicaciones, a continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos que se define de la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy rara ($< 1/10.000$).

En hasta 40% de pacientes que participan en ensayos clínicos para la indicación de conjuntivitis

alérgica estacional, ocurrieron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos oculares:

- **Muy común:** Dolor e irritación ocular a la instilación transitorio (entre 9,7 y 49%)
- **Común:** Visión borrosa (1-3%), conjuntivitis (1-3%).

Las reacciones adversas más comunes reportadas en ensayos clínicos por inflamación posoperatoria (en pacientes sometidos a extracción de cataratas) son las siguientes:

Trastornos oculares:

- **Común:** iritis (1%), precipitados queráticos (1%), hemorragia retinal (1%), edema macular cistoide (1%), ardor ocular (1%), prurito ocular (1%), trauma ocular (1%), presión intraocular (2%)

Trastornos del sistema nervioso

- **Común:** Cefaleas (3,9%)

Nota: la frecuencia de 1% sólo representa 1 paciente.

No se reportaron reacciones adversas significativas en pacientes tratados para las indicaciones de miosis intraoperatoria (en pacientes sometidos a extracción de cataratas) y edema macular cistoide en ojos afáquicos o pseudoafáquicos. Las reacciones adversas en los ensayos clínicos para estas indicaciones fueron comparables entre el grupo tratado y el de placebo.

9.2 Experiencia Post Comercialización.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post comercialización de **ACULAR®**. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente y se desconoce el tamaño de la población, no siempre resulta posible estimar confiablemente su frecuencia o definir una relación causal con la exposición al fármaco.

Desde que **ACULAR®** es comercializado, se han observado las siguientes reacciones adversas: Irritación ocular, edema de párpado, edema ocular, hiperemia ocular, hiperemia conjuntival, hinchazón ocular, dolor ocular, prurito ocular y queratitis ulcerosa.

Ha habido informes post comercialización de broncoespasmo o exacerbación de asma en pacientes con hipersensibilidad conocida a aspirina/AINES o antecedentes médicos de asma asociada al uso de **ACULAR®**, que puede contribuir.

10. SOBREDOSIFICACIÓN.

La sobredosificación comúnmente no provocará problemas agudos. Si se ingiere accidentalmente, beber líquidos para diluir.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648

11. PRESENTACIÓN.

Frasco gotero plástico conteniendo 5 mL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NOTA: Almacenar entre 15° y 30° C

Proteger de la exposición a la luz y el calor excesivos

No utilice **ACULAR®** después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 43.809

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400



Sergio Germán Simeoni
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.003
APN-DEMA-ANMAT
Página 7 de 8



Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires.
Director Técnico: Sergio Germán Shiroma, Farmacéutico

Fecha de última revisión del prospecto:

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

IF-2019-56004429-APN-~~DERM~~#ANMAT
~~Sergio Germán Shiroma~~
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.923
Página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56004429-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2019

Referencia: 6185-18-5 PROSPECTO prod. ACULAR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:33:36 -0300

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:33:37 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

**ACULAR LS®
KETOROLAC TROMETAMINA
Solución oftálmica estéril**

Industria Brasileña

Venta bajo receta

1. COMPOSICIÓN.

Cada 100mL contiene:

Ketorolac trometamina 400 mg

Cloruro de benzalconio, Edetato disódico, Octoxinol 40 (solución acuosa al 70%), Cloruro de sodio, Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio, Agua purificada c.s.

2. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroides.

Código ATC: SO1B C05

3. INDICACIONES.

ACULAR LS® está indicado para la reducción del dolor ocular y ardor/picazón luego de una cirugía refractiva de la córnea.

4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Clase Farmacológica/Terapéutica: Derivado del ácido propiónico / Agente inflamatorio no esteroide.

Ketorolac trometamina es un antiinflamatorio no esteroide que, administrado sistemáticamente, ha demostrado poseer actividad analgésica, antiinflamatoria u antipirética.

4.1 Mecanismo de acción

Se postula que el mecanismo de acción de debe en parte a su capacidad de inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas.

Al ser administrado en forma sistémica, ketorolac trometamina no causa constricción pupilar.

En diversos modelos animales se ha mostrado que las prostaglandinas son mediadoras de ciertas clases de inflamación intraocular. En estudios efectuados en ojos animales, se ha mostrado que las prostaglandinas producen disrupción de la barrera sangre-humor acuoso, vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, leucocitosis, e incremento de la presión intraocular. También se cree que las prostaglandinas desempeñan un rol en la respuesta miótica producida durante la cirugía ocular al contraer el esfínter del iris independientemente de los mecanismos colinérgicos.

4.2 Seguridad y Eficacia.

a) Estudios In Vivo.

La solución oftálmica de Ketorolac Trometamina (Trometamol) evitó el aumento de presión intraocular, en conejos, inducida por ácido araquidónico aplicado tópicamente. Ketorolac Trometamina (Trometamol), tampoco inhibió la aldosa reductasa del cristalino *in vitro*, ni produjo deterioro significativo en la cicatrización de la herida, medida por la fuerza corneal de tracción.

b) Estudios Clínicos.

En dos estudios multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, con vehículo controlado y grupos paralelos en los que participaron 313 pacientes, ACULAR LS® fue efectivo en el tratamiento del dolor ocular y de los síntomas oculares de sensación de cuerpo extraño, fotofobia, quemazón, picazón y lagrimeo cuando se lo usó cuatro veces al día durante hasta 4 días con posterioridad

a cirugía de queratectomía fotorrefractiva (PRK).

- Intensidad del Dolor: Análisis Combinado.

El número de pacientes en cada categoría de intensidad del dolor y las puntuaciones de intensidad media y promedio del dolor por grupo de tratamiento durante el primer período de 12 horas después de la cirugía PRK se resumen en la siguiente tabla para la población ITT agrupada:

Tabla 1. Intensidad del Dolor Durante el Primer Período de 12 Horas Después de Queratectomía Fotorrefractiva en Estudios de Fase 3 Agrupados (Intención de Tratar):

	Ketorolac (N=156)	Vehículo (N=157)
Categoría de Intensidad del Dolor		
N	154	155
Sin Dolor	19(12,3%)	1 (0,6%)
Dolor Leve	44 (28,6%)	5 (3,2%)
Dolor Moderado	27 (17,5%)	18 (11,6%)
Dolor Severo	52 (33,8%)	98 (63,2%)
Dolor Intolerable	12 (7,8%)	33 (21,3%)
Valor p	p < 0.001 ^a	
Puntuaciones de Intensidad del Dolor		
Mediana	2,0	3,0
Media	2,0	3,0
SD	1,20	0,72

^a P < 0,001 para la diferencia entre los grupos de tratamiento, calculada a partir de la prueba CMH para las diferencias de puntaje promedio con Ridits modificados, estratificados por el investigador.

En la tabla se puede observar que hubo significativamente menos pacientes en las categorías de "dolor severo" y "dolor intolerable" en el grupo de Ketorolac (41,6%, 64/154) que en el grupo del vehículo (84,5%, 131/155).

Las puntuaciones promedio de intensidad del dolor durante el segundo, tercero y cuarto período de 12 horas post-cirugía PRK fueron más bajas en el grupo Ketorolac (2,0; 2,0 y 1,5, respectivamente) que en el grupo vehículo (3,0; 3,0 y 2,0, respectivamente). Hubo una diferencia significativa en la distribución de los pacientes por intensidad del dolor durante estos períodos a favor del grupo de Ketorolac (p ≤ 0,001) con menos pacientes en las categorías de "dolor severo" e "intolerable" en el grupo de Ketorolac que en el grupo del vehículo.

La incidencia general de todos los eventos adversos (independiente de la causalidad) con Ketorolac (10,3%) fue numéricamente menor que con el vehículo (14,6%). La variación de los valores basales de agudeza visual y hallazgos biomicroscópicos, estuvieron dentro de los resultados postoperatorios esperados asociados al procedimiento PRK. Para los hallazgos biomicroscópicos en la evaluación final, el grupo de Ketorolac tendió a tener porcentajes más bajos de pacientes que mostraban aumentar al menos en un 1 grado la gravedad del valor basal.

En general, los resultados de los análisis de las poblaciones de seguridad agrupadas de los estudios clínicos muestran que Ketorolac fue efectivo en el tratamiento del dolor ocular cuando fue utilizado 4 veces al día hasta por 4 días después de la cirugía de PRK.

- Síntomas Oculares.

En el estudio clínico 191578-002, las puntuaciones de severidad promedio para sensación de cuerpo extraño y ardor/picazón en el día 1 (aproximadamente 24 horas después de la PRK), fueron más bajas en el grupo de Ketorolac (2,0 y 1,0, respectivamente) en comparación con las del grupo del vehículo (3,0 y 2,0, respectivamente). Para los síntomas oculares de sensación de cuerpo extraño, fotofobia, ardor/picazón y lagrimeo en el día 1, hubo una diferencia significativa en la distribución de los pacientes en las diferentes categorías de gravedad de los síntomas a

favor del grupo de Ketorolac ($p \leq 0,018$). Hubo menos pacientes en las categorías "moderado" a "severo" en el grupo de Ketorolac en comparación con el grupo de vehículo. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para estos síntomas oculares en las otras visitas ($p \geq 0,076$).

En el día 1 (aproximadamente 24 horas después de la PRK), las puntuaciones de gravedad promedio, para sensación de cuerpo extraño, fotofobia, ardor/picazón y lagrimeo fueron menores en el grupo Ketorolac (2,0; 2,0; 1,0 y 2,0, respectivamente) en comparación con aquellos en el grupo del vehículo (3,0; 3,0; 3,0 y 3,0, respectivamente) en el estudio clínico 191578-003.³⁴ Para estos síntomas oculares en el día 1, hubo una diferencia significativa en la distribución de pacientes en la categoría de gravedad de los distintos síntomas oculares a favor del grupo Ketorolac ($p \leq 0,005$). Hubo menos pacientes en las categorías "moderado" a "severo" en el grupo Ketorolac en comparación con el grupo vehículo. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para estos síntomas oculares en las otras visitas ($p \geq 0,073$).

c) Toxicología Humana.

Estudios de tolerancia y seguridad en voluntarios sanos a los que se les administró una sola gota de solución oftálmica de Ketorolac Trometamina (Trometamol) en un ojo, y solución salina en el otro, 5 de 10 sujetos informaron irritación leve y transitoria en el ojo tratado con Ketorolac. Los controles realizados una hora y una semana después de la dosificación, no revelaron efectos adversos clínicamente significativos. De manera similar, un estudio doble ciego de dosis múltiple de 21 días de duración, 11 de 18 sujetos tratados con solución oftálmica de Ketorolac 0,5% y 4 de 18 sujetos tratados con solución al 0,1%, TID, informaron síntomas de irritación ocular, pero estos fueron leve a moderado, intermitente y transitorio. Otro estudio de 21 días de duración vehículo controlado, no reveló diferencias estadísticamente significativas en los signos o síntomas de irritación en los ojos tratados con Ketorolac y el vehículo.

4.3 Farmacocinética.

a) Absorción.

En estudios con humanos, la penetración del fármaco es rápida después de la aplicación en el ojo. La relación entre las concentraciones de la solución administrada y la cantidad de fármaco que penetra en la córnea es básicamente lineal.

Dos gotas (0.1 mL) de ACULAR[®]LS Solución oftálmica instilada en los ojos de pacientes 12 horas y 1 hora antes de la extracción de cataratas se alcanzan niveles oculares medibles en 8 de 9 pacientes (concentración media de ketorolac 95 mg/mL en humor acuoso, rango 40 a 170 ng/mL).

La administración ocular de ketorolac trometamina reduce los niveles de prostaglandina E2 (PGE₂) en humor acuoso. La concentración media de PGE₂ fue de 80 pg/mL en humor acuoso de ojos que recibieron vehículo y 28 pg/ml en ojos que recibieron la solución oftálmica de ketorolac trometamina 0.5%.

Se instiló una gota (0.05 mL) de solución oftálmica de ketorolac trometamina 0.5% en un ojo y una gota de vehículo en el otro ojo, 3 veces al día en 26 sujetos normales. Solo 5 de los 26 sujetos tuvieron cantidad detectable de ketorolac en su plasma (rango 10.7 a 22.5 ng/mL) al décimo día, durante el tratamiento tópico ocular.

Cuando se administra ketorolac trometamina 10 mg sistémicamente durante 6 horas, los niveles plasmáticos pico en estado estacionario están en el orden de 960 ng/mL.

b) Distribución.

Se encontró que la solución oftálmica de ketorolac trometamina (trometamol) 0.5% (con conservante) marcada con Carbono 14 estaba extensamente distribuida en los tejidos oculares con grandes porciones retenida en la córnea y en la esclerótica. Las concentraciones tisulares máximas se observaron a la 0.5 a 1 hora después de la administración, salvo en el iris-cuerpo ciliar, donde el tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{máx}) fue de 4.0 horas. La concentración máxima de medicamento (C_{máx}) en la córnea fue 6.06 µg Eq/g y en la esclerótica fue de 1.73 µg Eq/g. La concentración máxima en el humor acuoso fue de 0.22 µg Eq/mL.

c) Metabolismo.

Aunque no se han llevado a cabo estudios con respecto a los sitios de metabolización concernientes a ketorolac oftálmico, los estudios de administración sistémica han mostrado que la droga se metaboliza en el hígado. Los metabolitos del ketorolac trometamina (trometamol) son los p-hidroxilados de ketorolac, los metabolitos polares, posiblemente el conjugado de ácido glucurónico de ketorolac, y otros componentes desconocidos. Se considera que el p-hidroxilado de ketorolac es más débil que el compuesto padre tanto en la actividad antiinflamatoria (20% de la actividad de ketorolac) como en la actividad analgésica (1% de la actividad de ketorolac). Dado que la concentración en sangre del p-hidroxilado de ketorolac es aproximadamente 100 veces menor que la del ketorolac después de la administración sistémica, se considera biológicamente inactivo.

d) Eliminación.

Los resultados de estudios en conejos y monos cynomolgus surgieron que la principal vía de eliminación del fármaco del ojo probablemente sea a través del flujo sanguíneo intraocular después de la distribución desde el humor acuoso hacia el iris y cuerpo ciliar.

Ketorolac trometamina (trometamol) intacto representa hasta 92.2% de la radiactividad en el plasma de conejos que recibieron dosis tópica de ketorolac marcado con Carbono 14 y 81.9% del plasma de los que recibieron administración endovenosa (IV). La excreción urinaria en conejos representó solo el 65.5% del ketorolac marcado radiactivamente y con administración ocular a diferencia de 89.7% en los que recibieron la dosis endovenosa. En orina, la dosificación ocular resultó en 71.7% de ketorolac intacto, 17.1% p-hidroxi ketorolac trometamina (trometamol), y 5.8% metabolitos polares; la administración endovenosa resultó en 6.4% ketorolac intacto, 68.2% p-hidroxi metabolitos, y 21.5% metabolitos polares. La excreción fecal representó 11% del fármaco recuperado en conejos con administración tópica y 1.5% en conejos con administración endovenosa.

5. POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ACULAR LS® se administra en forma tópica oftálmica.

De usarse un medicamento oftálmico tóxico, se debe dejar como mínimo 5 minutos entre la aplicación de uno y otro medicamento.

La dosis recomendada de **ACULAR LS®** es una gota 4 veces al día en el ojo operado.

Disfunción renal: No existen datos específicos para esta población de pacientes y por ende no se pueden hacer recomendaciones sobre las dosis específicas.

Disfunción hepática: No existen datos suficientes para esta población de pacientes y por ende no se pueden hacer recomendaciones sobre las dosis específicas.

Forma de administración: Inclinar hacia abajo el frasco gotero y apretando suavemente, instilar la dosis en la conjuntiva.

6. CONTRAINDICACIONES

ACULAR LS® solución oftálmica se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a cualquiera de los componentes de la fórmula.

7. ADVERTENCIAS.

7.1 Sensibilidad Cruzada.

Existe una posibilidad de sensibilidad cruzada al ácido acetilsalicílico, a los derivados del ácido fenilacético y a otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. Por lo tanto, debe tenerse cuidado al tratar a los individuos que previamente exhibieron sensibilidad a estas drogas.

Hubo informes posteriores a la comercialización de broncoespasmo o exacerbación de asma en pacientes que presentan hipersensibilidad conocida a la aspirina/medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o historia clínica de asma asociada al uso de **ACULAR®**, que puede ser concurrente. Se recomienda cautela al usar **ACULAR LS®** en estas personas.

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

IF 301957600521 FABN-DERM#ANMAT

Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

Página 4 de 7



7.2 Sangrado.

Con algunas drogas antiinflamatorias no esteroides existe la posibilidad de aumento de la duración del sangrado debido a la interferencia con la agregación de trombocitos. Se informó que las drogas antiinflamatorias no esteroides aplicadas en forma ocular pueden causar un aumento en el sangrado de los tejidos oculares (incluso hifemas) junto con la cirugía ocular. Se recomienda que **ACULAR LS**® solución oftálmica sea utilizado con precaución en pacientes con conocida tendencia al sangrado

7.3 Retardo en la Cicatrización.

Todos los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) tópicos pueden enlentecer o demorar la cicatrización. El uso concomitante de AINE tópicos y esteroides tópicos pueden incrementar el potencial de problemas de cicatrización.

7.4 Efectos Corneales.

El uso de los AINES tópicos puede producir queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuo de AINES puede producir colapso epitelial, adelgazamiento, erosión, ulceración o perforación de la córnea. Estos hechos pueden poner en peligro la visión. Los pacientes que demuestren colapso epitelial de la córnea deberían discontinuar inmediatamente el uso de AINES tópicos y su salud corneal debería ser controlada de cerca

Los AINES tópicos sugieren que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos epiteliales corneales, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ejemplo, síndrome de ojo seco), artritis reumatoidea o cirugías oculares reiteradas en un período breve pueden tener riesgo mayor de efectos adversos corneales que pueden afectar la visión. Los AINES tópicos deberían utilizarse con precaución en dichos pacientes.

La experiencia post marketing con los AINES tópicos también sugiere que utilizarlos más de 24 horas antes de la cirugía o después de los 14 días posteriores a la misma puede aumentar el riesgo de que el paciente sufra efectos adversos corneales severos.

7.5 Uso de Lentes de Contacto.

ACULAR LS® solución oftálmica no debe ser utilizado mientras se están usando lentes de contacto.

ACULAR LS® contiene el conservante cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido y provocar decoloración en las lentes de contacto blandas. Se deben retirar las lentes de contacto antes de la administración de **ACULAR LS**®. Se pueden volver a colocar las lentes de contacto 15 minutos después de la administración.

8. PRECAUCIONES

8.1 Lesiones y Contaminación Ocular.

Se deben impartir instrucciones a los pacientes para que eviten que el inserto gotero entre en contacto con el ojo o las estructuras circundantes para evitar lesiones y contaminación de las gotas oculares.

9.1 Mutagenicidad.

Ketorolac trometamina no fue mutagénico in vitro en el ensayo Ames o en ensayos de mutación directa. Asimismo, no resultó en un aumento in vitro de la síntesis no programada de ADN o un aumento in vivo de rotura de cromosomas en ratones. Sin embargo, ketorolac trometamina resultó en una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas en las células ováricas de hamsters chinos.

8.2 Carcinogénesis.

Ketorolac trometamina (trometamol) no fue carcinogénico en ratas que recibieron hasta 5 mg/kg/día por vía oral durante 24 meses (151 veces la dosis oftálmica tópica máxima recomendada en humanos, sobre la base de mg/kg, asumiendo 100% de absorción en humanos y animales) ni en ratones que recibieron 2 mg/kg/día por vía oral durante 18 meses (60 veces la dosis oftálmica tópica máxima recomendada en humanos, sobre la base de mg/kg, asumiendo

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

IF 2019-56005211-APN-DEPM#ANMAT
Sergio German Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.923
Página 5 de 7

100% de absorción en humanos y animales).

8.3 Deterioro de la Fertilidad.

Ketorolac trometamina (trometamol) no afectó la fertilidad cuando se administró por vía oral a ratas macho y hembra en dosis de hasta 272 y 484 veces el máximo recomendado para dosis oftálmicas tópicas en humanos, respectivamente, sobre la base de mg/kg, asumiendo 100% de absorción en humanos y animales

8.4 Embarazo.

Categoría C.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

ACULAR LS® solución oftálmica se usará durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

8.5 Efectos No Teratogénicos

Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de prostaglandina sobre el sistema cardiovascular fetal de ratas (cierre del ductus arteriosus), se deberá evitar el uso de **ACULAR LS®** durante la etapa final del embarazo.

8.6 Lactancia.

Debe tenerse cuidado al administrar **ACULAR LS®** solución oftálmica a madres que estén amamantando.

8.7 Uso en Pacientes Pediátricos.

No han sido establecidas la seguridad y eficacia de ketorolac trometamina en pacientes pediátricos menores de 3 años.

8.8 Uso en Pacientes Geriátricos.

No han sido observadas diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

8.9 Efectos Sobre la Capacidad Para Conducir Vehículos y Utilizar Máquinas.

No existen teóricamente efecto con las formulaciones oftálmicas, aunque es preciso advertirles a los pacientes sobre la posibilidad que experimente visión borrosa cuando usen **ACULAR LS®** y que ello podría complicar la forma en que conducen y su capacidad de usar máquinas. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

8.10 Interacciones.

No se han registrado informes de interacción de la solución oftálmica de ketorolac trometamina (trometamol) al 0,5% con medicamentos tópicos o inyectables usados en oftalmología con anterioridad, durante o con posterioridad a la cirugía incluyendo antibióticos (p. ej., gentamicina, tobramicina, neomicina, polimixina), sedantes (p. ej., diazepam, hidroxizina, lorazepam, clorhidrato de prometazina), mióticos, midriáticos y cicloplégicos (p. ej., acetilcolina, atropina, epinefrina, fisostigmina, fenilefrina, maleato de timolol), hialuronidasa, anestésicos locales (p. ej., bupivacaína clorhidrato, clorhidrato de ciclopentolato, clorhidrato de lidocaína, tetracaína), ni corticoesteroides. El uso concomitante de AINES tópicos y corticoesteroides tópicos puede incrementar el potencial de problemas de cicatrización.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones de diversa naturaleza, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y puede suceder también que no se reflejen las tasas observadas en la práctica.

A continuación, se consignan y definen, para las indicaciones, la frecuencia de reacciones adversas documentadas durante los estudios clínicos: Muy comunes ($\geq 1/10$); Comunes ($\geq 1/100$)

a $<1/10$); No comunes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); Infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); Muy infrecuentes ($<1/10.000$).

A continuación, se consigna la frecuencia de las reacciones adversas observadas durante dos estudios multicéntricos, aleatorizados, de doble máscara, con vehículo controlado y grupos paralelos sobre pacientes tratados con solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0,4% con posterioridad a la queratectomía fotorrefractiva:

Trastornos oculares.

- **Comunes:** Hiperemia conjuntival (1,3%), infiltrados corneales (1,3%), edema del ojo (1,3%), dolor ocular (3,8-5,2%).

9.2 Experiencia Posterior a la Comercialización.

Se ha identificado la siguiente reacción adversa durante el uso posterior a la comercialización. Teniendo en cuenta que estas reacciones son informadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga en forma confiable.

Queratitis ulcerativa, hinchazón ocular, dolor ocular, edema de párpado e hiperemia ocular.

10. SOBREDOSIFICACIÓN.

La sobredosis no provoca comúnmente problemas agudos. Si se ingiere accidentalmente, beber líquidos para diluirla.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648

11. PRESENTACIÓN.

Frasco gotero plástico conteniendo 5 mL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NOTA: Almacenar entre 15° y 25° C

Proteger de la exposición a la luz y el calor excesivos

SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 43.809

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires.
Director Técnico: Sergio Germán Shiroma, Farmacéutico

Fecha de última revisión del prospecto:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56005211-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2019

Referencia: 6185-18-5 PROSPECTO prod. ACULAR LS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:34:54 -0300

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:34:57 -0300

posibilidad de problemas de cicatrización.

Si tiene alguna duda sobre el uso de ACULAR® consulte a su médico o químico farmacéutico.

5. ¿Qué precauciones debe tener al usar ACULAR®?

Existe la posibilidad que se produzca sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros agentes antiinflamatorios no esteroidales (AINE's). Por lo tanto, **ACULAR®** debe ser utilizado con precaución en pacientes que han presentado Alergia (hipersensibilidad) a los medicamentos mencionados anteriormente.

Se han notificado casos post-comercialización de broncoespasmo o exacerbación del asma en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Aspirina y/o AINE's, o con antecedentes de asma asociado al uso de **ACULAR®**, por lo que se recomienda precaución en el uso de **ACULAR®** en estos pacientes.

- Los medicamentos antiinflamatorios no esteroidales tópicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización de heridas. El uso concomitante de AINE's y esteroides tópicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

- **Alteraciones de la Córnea:** El uso de AINE's por vía tópica podría provocar queratitis. En algunos pacientes, su uso continuado podría provocar rotura epitelial, adelgazamiento de la córnea, y erosión, ulceración o perforación de la córnea, los cuales pueden ser peligrosos para la visión. Pacientes con evidencia de rotura del epitelio corneal deben suspender inmediatamente el uso de AINE's tópicos y deben ser vigilados de cerca para asegurar la integridad de la córnea.

Los AINE's deben ser utilizados con precaución en pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (Ej. Síndrome del ojo seco), artritis reumatoidea o si se repiten cirugías oculares dentro de un período corto, ya que puede aumentar el riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a ser una amenaza para su visión.

La experiencia post-comercialización con AINE's tópicos sugiere que su uso antes de 24 horas de la cirugía o más de 14 días posteriores a la cirugía puede aumentar el riesgo de aparición y gravedad de los eventos adversos corneales en el paciente.

- **Uso de lentes de contacto:** **ACULAR®** no se debe administrar con lentes de contacto puestos

ACULAR® contiene Cloruro de Benzalconio (preservante), que puede dañar las lentes de contacto blandas, por lo que si usted usa lentes de contacto, se los debe retirar antes de la aplicación y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlos.

- **Posible daño ocular o contaminación:** Para prevenir lesiones oculares y/o la contaminación del producto, no permita que la punta del frasco (gotario) toque el(los) ojo(s), estructuras circundantes o cualquier otra superficie.

- Se recomienda que **ACULAR®** sea utilizado con precaución en pacientes con tendencia conocida a **hemorragias** o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Esto se debe a que los medicamentos antiinflamatorios no esteroidales podrían aumentar el tiempo de sangrado debido a la interferencia con la agregación de trombocitos; Se ha reportado que aplicados ocularmente pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hifema) junto con la cirugía.

- Se recomienda no conducir ni manejar herramientas o maquinarias si está utilizando **ACULAR®**, ya que, como cualquier medicación ocular, puede causar visión borrosa transitoria. Si esto ocurre, debe esperar hasta que estos síntomas hayan desaparecido antes de conducir o usar maquinaria.

Si tiene alguna duda sobre el uso de ACULAR® consulte a su médico o químico farmacéutico.

6. ¿Cualquier persona puede utilizar ACULAR®?

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

IF-2019-56006328-APN-DERM#ANMAT

Sergio Germán Shiroma

Director Técnico y Apoderado

Página 2 de 5 M.N. 15.923

- **Embarazo:** Categoría en el embarazo: C.
No se dispone de información de estudios específicos en mujeres embarazadas con **ACULAR®**. Debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.
Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la prostaglandina en el sistema cardiovascular fetal en estudios pre-clínicos, debe evitarse el uso de **ACULAR®** durante el último período del embarazo.
- **Lactancia:** No se dispone de estudios con **ACULAR®** en mujeres que se encuentran en periodo de lactancia.
- **Uso Pediátrico:** La seguridad y eficacia de **ACULAR®** no ha sido demostrada en niños menores de 3 años.
- **Uso Geriátrico:** En general no se han observado diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes ancianos y pacientes adultos jóvenes.
- **Pacientes con Insuficiencia Renal:** no se dispone de información adecuada para este tipo de pacientes, de modo que no se pueden realizar recomendaciones específicas de dosificación.
- **Pacientes con Insuficiencia Hepática:** no se dispone de información adecuada para este tipo de pacientes, de modo que no se pueden realizar recomendaciones específicas de dosificación.

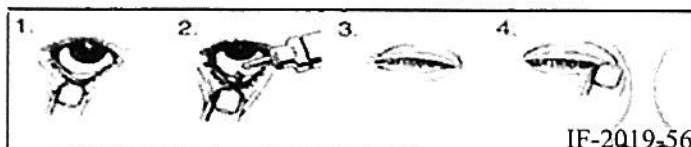
7. ¿Cómo se utiliza ACULAR®?

ACULAR® es sólo para uso oftálmico tópico.

- Dosis:

El médico debe indicar la dosis y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, las dosis usualmente recomendadas son:

- **Inflamación post-quirúrgica:** Para el tratamiento de la inflamación postoperatoria en pacientes sometidos a extracción de cataratas se deberá aplicar una gota de **ACULAR®** al ojo(s) afectado(s) cuatro veces por día comenzando 24 horas después de la cirugía de cataratas y continuando durante las 2 primeras semanas del período posoperatorio.
Opcionalmente, para la profilaxis y reducción de la inflamación posoperatoria en pacientes sometidos a extracción de cataratas se deberá aplicar una gota de **ACULAR®** a ojo(s) afectado(s) 3 o 4 veces por día comenzando un día antes de la cirugía de cataratas y continuando durante 3 a 4 semanas.
- **Conjuntivitis alérgica Estacional:** 1 gota, 4 veces al día.
- **Trastorno renal:** No existen datos específicos para esta población de pacientes y por ende no se pueden hacer recomendaciones sobre las dosis específicas.
- **Trastorno hepático:** No existen datos suficientes para esta población de pacientes y por ende no se pueden hacer recomendaciones sobre las dosis específicas.
- **Administración.**
 - Primero, lave sus manos.
 - Incline la cabeza hacia atrás, presione con su dedo sobre la piel justo debajo de la parte inferior del párpado y empuje suavemente hacia abajo para crear un espacio (1).
 - Deje caer la gota del medicamento dentro de este espacio (2).
 - Suelte el párpado y cierre suavemente los ojos (3).
 - No pestañee. Mantenga los ojos cerrados y aplique una pequeña presión con el dedo a la altura del lagrimal, por 1 ó 2 minutos, para permitir que el medicamento se absorba en el ojo (4).



IF-2019-56006328-APN-DERM-ANMAT
Sergio Germán Sutilini
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.923

- Posteriormente, lave sus manos para remover cualquier resto del medicamento adherido. No use este producto en mayor cantidad o con mayor frecuencia que la que su médico le indique. Si está utilizando más de un medicamento oftálmico, se recomienda esperar al menos 5 minutos entre la aplicación de **ACULAR**[®] y su medicamento.

8. ¿Qué Efectos Adversos podría presentar con el uso de **ACULAR**[®]?

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretenden obtener. Algunos de estos efectos pueden requerir atención médica.

En los estudios clínicos realizados con **ACULAR**[®], en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional, hasta en un 40% de los pacientes se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Alteraciones Oculares:

- **Muy frecuentes ($\geq 1/10$):** Dolor ocular e irritación ocular transitorios luego de la instilación (entre 9,7 y 49%).
- **Comunes ($\geq 1 / 100$ a $<1/10$):** Visión borrosa (1-3%), conjuntivitis (1-3%).

Las reacciones adversas más comunes informadas en ensayos clínicos de inflamación post-operatoria (en pacientes que se han sometido a extracción de cataratas) son las siguientes:

Alteraciones Oculares:

- **Comunes ($\geq 1 / 100$ a $<1/10$):** iritis (1%), precipitados queráticos (1%), hemorragia retiniana (1%), edema macular cistoide (1%), ardor ocular (1%), prurito ocular (1%), traumatismo ocular (1%), presión intraocular aumentada (2%).

Alteraciones del Sistema Nervioso:

- **Comunes ($\geq 1 / 100$ a $<1/10$):** Dolor de cabeza (3.9%).

Durante la comercialización de **ACULAR**[®] se ha identificado un grupo de reacciones adversas que han sido reportadas en forma voluntaria por los pacientes, por lo que no se puede establecer una relación causal al uso del medicamento. Los efectos adversos reportados fueron los siguientes:

Irritación ocular, edema de párpado, edema ocular, hiperemia ocular, hiperemia conjuntival, hinchazón ocular, dolor ocular, prurito ocular y queratitis ulcerosa.

Ha habido reportes post-comercialización de broncoespasmo o exacerbación de asma, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la aspirina y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o antecedentes de asma, asociado con el uso de **ACULAR**[®].

Si Usted nota cualquier otro efecto molesto no mencionado, consulte con su médico.

9. ¿Qué debe hacer en caso de sobredosis?

No se espera que se produzcan problemas agudos en caso de sobredosis. En caso de ingestión accidental, beber líquidos para diluir.

No obstante, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658- 7777; 4654-6648

10 ¿En qué presentaciones se encuentra disponible **ACULAR**[®]?

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

IF-2019-56006328-APN-DERM-ANMAT

Sergio Belmán Sironi
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.923



Envases en frasco plástico gotero con 5 mL

11. ¿Como debe almacenar ACULAR®?


Mantener a temperaturas entre 15° y 30° C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

IF-2019-56006328-APN-DERM-ANMAT


Sergio German Shironi
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.923

Página 5 de 5



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56006328-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2019

Referencia: 6185-18-5 INF. PACIENTE prod. ACULAR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:36:36 -0300

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:36:37 -0300

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ACULAR LS® KETOROLAC TROMETAMINA Solución Oftálmica Estéril.

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico-farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

Verifique que este medicamento corresponde exactamente al indicado por su médico.

1. ¿Qué es ACULAR LS®?

ACULAR LS® es una solución oftálmica estéril de Ketorolaco Trometamol al 0,5%.

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:

Ingrediente Activo: Ketorolac Trometamol 400 mg

Excipientes: Cloruro de Benzalconio Edetato Disódico, Octoxinol 40, Cloruro de Sodio, Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio (para ajustar el pH) y Agua Purificada c.s.p. 100 mL

2. ¿Para qué está indicado ACULAR LS®?

ACULAR® LS está indicado para la reducción del dolor, ardor y/o picazón posterior a la cirugía refractiva de córnea.

3. ¿Quiénes NO deben usar ACULAR LS®?

ACULAR® LS está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad (alergia) demostrada a cualquiera de los componentes del producto.

4. ¿Qué debe informar a su médico antes de usar ACULAR LS®?

- **Alergias:** Usted debe comunicar a su médico si ha presentado alguna reacción alérgica a éste medicamento o a otra sustancia, ya sea alimentos, preservantes, colorantes, saborizantes u otros medicamentos.
- **Embarazo y Lactancia:** Debe informar a su médico si está embarazada o en período de lactancia. El uso de éste medicamento en embarazo sólo se debe considerar en casos estrictamente necesarios y debe ser usado con precaución en mujeres que se encuentren amamantando.
- Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso aquellos adquiridos sin receta médica antes de usar este medicamento.

El efecto de un medicamento puede ser modificado si se administra junto a otros (interacciones). Usted debe informar a su médico de todos los medicamentos que esté usando, ya sea con o sin receta médica antes de usar este fármaco. Sin embargo, no se han reportado interacciones de Ketorolac Trometamol 0,5% con medicamentos tópicos o inyectables usados en oftalmología pre, intra o post-operatoria, incluyendo antibióticos (Ej. Gentamicina, Tobramicina, Neomicina, Polimixina), sedantes (Ej. Diazepam, Hidroxicina, Lorazepam, Prometazina Clorhidrato), mióticos, midriáticos, ciclopléjicos (Ej. Acetilcolina, Atropina, Epinefrina, Fisostigmina, Fenilefrina, Timolol Maleato), Hialuronidasa, anestésicos locales (Ej. Bupivacaína Clorhidrato, Ciclopentolato Clorhidrato, lidocaína Clorhidrato, Tetracaína) o corticosteroides.

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

IF-2019-56006679-APN-DERMA#ANMAT
Sergio Germán Shironi
Director Técnico y Apoderado
Página 1 de 1 M.N. 15.923

El uso concomitante de AINE's tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar la posibilidad de problemas de cicatrización.

*Si tiene alguna duda sobre el uso de **ACULAR LS®** consulte a su médico o químico farmacéutico.*

5. ¿Qué precauciones debe tener al usar **ACULAR LS®**?

- Existe la posibilidad que se produzca sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE's). Por lo tanto, **ACULAR LS®** debe ser utilizado con precaución en pacientes que han presentado Alergia (hipersensibilidad) a los medicamentos mencionados anteriormente.

Se han notificado casos post-comercialización de broncoespasmo o exacerbación del asma en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Aspirina y/o AINE's, o con antecedentes de asma asociado al uso de **ACULAR®**, por lo que se recomienda precaución en el uso de **ACULAR LS®** en estos pacientes.

- Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos tópicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización de heridas. El uso concomitante de AINE's y esteroides tópicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

- **Alteraciones de la Córnea:** El uso de AINE's por vía tópica podría provocar queratitis. En algunos pacientes, su uso continuado podría provocar rotura epitelial, adelgazamiento de la córnea, y erosión, ulceración o perforación de la córnea, los cuales pueden ser peligrosos para la visión. Pacientes con evidencia de rotura del epitelio corneal deben suspender inmediatamente el uso de AINE's tópicos y deben ser vigilados de cerca para asegurar la integridad de la córnea.

- Los AINE's deben ser utilizados con precaución en pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (Ej. Síndrome del ojo seco), artritis reumatoidea o si se repiten cirugías oculares dentro de un período corto, ya que puede aumentar el riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a ser una amenaza para su visión.

La experiencia post-comercialización con AINE's tópicos sugiere que su uso antes de 24 horas de la cirugía o más de 14 días posteriores a la cirugía puede aumentar el riesgo de aparición y gravedad de los eventos adversos corneales en el paciente.

- Se recomienda que **ACULAR LS®** sea utilizado con precaución en pacientes con tendencia conocida a **hemorragias** o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Esto se debe a que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos podrían aumentar el tiempo de sangrado debido a la interferencia con la agregación de trombocitos; Se ha reportado que aplicados ocularmente pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hifema) junto con la cirugía.

- Uso de lentes de contacto: **ACULAR LS®** no se debe administrar con lentes de contacto puestos.

ACULAR LS® contiene Cloruro de Benzalconio (preservante), que puede dañar las lentes de contacto blandas, por lo que si usted usa lentes de contacto, se los debe retirar antes de la aplicación y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlos.

- **Posible daño ocular o contaminación:** Para prevenir lesiones oculares y/o la contaminación del producto, no permita que la punta del frasco (gotario) toque el(los) ojo(s), estructuras circundantes o cualquier otra superficie.

- Se recomienda no conducir ni manejar herramientas o maquinarias si está utilizando **ACULAR LS®**, ya que, como cualquier medicación ocular, puede causar visión borrosa transitoria. Si esto ocurre, debe esperar hasta que estos síntomas hayan desaparecido antes de conducir o usar maquinaria.

*Si tiene alguna duda sobre el uso de **ACULAR LS®** consulte a su médico o químico farmacéutico.*

6. ¿Cualquier persona puede utilizar ACULAR LS®?

- **Embarazo:** Categoría en el embarazo: C.

No se dispone de información de estudios específicos en mujeres embarazadas con **ACULAR LS®**. Debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la prostaglandina en el sistema cardiovascular fetal en estudios pre-clínicos, debe evitarse el uso de **ACULAR LS®** durante el último período del embarazo.

- **Lactancia:** No se dispone de estudios con **ACULAR LS®** en mujeres que se encuentran en período de lactancia.
- **Uso Pediátrico:** La seguridad y eficacia de **ACULAR LS®** no ha sido demostrada en niños menores de 3 años.
- **Uso Geriátrico:** En general no se han observado diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes ancianos y pacientes adultos jóvenes.
- **Pacientes con Insuficiencia Renal:** no se dispone de información adecuada para este tipo de pacientes, de modo que no se pueden realizar recomendaciones específicas de dosificación.
- **Pacientes con Insuficiencia Hepática:** no se dispone de información adecuada para este tipo de pacientes, de modo que no se pueden realizar recomendaciones específicas de dosificación.

7. ¿Cómo se utiliza ACULAR LS®?

ACULAR LS® es sólo para uso oftálmico tópico.

- **Dosis:**

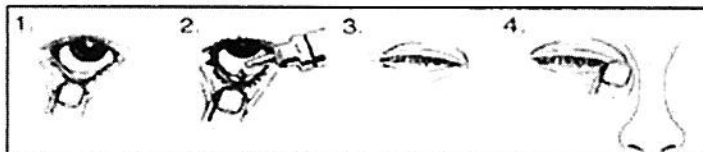
El médico debe indicar la dosis y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, las dosis usualmente recomendadas son:

La dosis recomendada de **ACULAR LS®** es una gota 4 veces al día en el ojo operado.

Disfunción renal: No existen datos específicos para esta población de pacientes y por ende no se pueden hacer recomendaciones sobre las dosis específicas.

Disfunción hepática: No existen datos suficientes para esta población de pacientes y por ende no se pueden hacer recomendaciones sobre las dosis específicas.

- **Administración.**
- Primero, lave sus manos.
- Incline la cabeza hacia atrás, presione con su dedo sobre la piel justo debajo de la parte inferior del párpado y empuje suavemente hacia abajo para crear un espacio (1).
- Deje caer la gota del medicamento dentro de este espacio (2).
- Suelte el párpado y cierre suavemente los ojos (3).
- No pestañee. Mantenga los ojos cerrados y aplique una pequeña presión con el dedo a la altura del lagrimal, por 1 ó 2 minutos, para permitir que el medicamento se absorba en el ojo (4).



- Posteriormente, lave sus manos para remover cualquier resto del medicamento adherido.

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
 Av. Del Libertador 498 Piso 29 - (C1001ABR) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Tel: (+54 11) 6322-6400

IF-2019-56005679-APN-DERD#ANMAT
 Sergio Garmán Suárez
 Director Técnico y Acoderado
 Farmacéutico M.N. 15.923
 Página 3 de 4

No use este producto en mayor cantidad o con mayor frecuencia que la que su médico le indique. Si está utilizando más de un medicamento oftálmico, se recomienda esperar al menos 5 minutos entre la aplicación de **ACULAR LS®** y su medicamento.

8. ¿Qué Efectos Adversos podría presentar con el uso de ACULAR LS®?

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretenden obtener. Algunos de estos efectos pueden requerir atención médica.

En los estudios clínicos realizados con **ACULAR LS®**, en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional, hasta en un 40% de los pacientes se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Alteraciones Oculares:

- **Comunes (≥1 / 100 a <1/10):** Hiperemia conjuntival (1,3%), infiltrados corneales (1,3%), edema ocular (1,3%), dolor ocular (3,8-5,2%)

Durante la comercialización de **ACULAR LS®** se ha identificado un grupo de reacciones adversas que han sido reportadas en forma voluntaria por los pacientes, por lo que no se puede establecer una relación causal al uso del medicamento. Los efectos adversos reportados fueron los siguientes:

Irritación ocular, edema de párpado, edema ocular, hiperemia ocular, hiperemia conjuntival, hinchazón ocular, dolor ocular, prurito ocular y queratitis ulcerosa.

Ha habido reportes post-comercialización de broncoespasmo o exacerbación de asma, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la aspirina y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o antecedentes de asma, asociado con el uso de **ACULAR®**.

Si Usted nota cualquier otro efecto molesto no mencionado, consulte con su médico.

9. ¿Qué debe hacer en caso de sobredosis?

No se espera que se produzcan problemas agudos en caso de sobredosis. En caso de ingestión accidental, beber líquidos para diluir.

No obstante, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658- 7777; 4654-6648

10. ¿En qué presentaciones se encuentra disponible ACULAR LS®?

Envases en frasco plástico gotero con 5 mL

11. ¿Como debe almacenar ACULAR LS® ?

Mantener a temperaturas entre 15° y 25° C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-56006679-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2019

Referencia: 6185-18-5 INF. PACIENTE prod. ACULAR LS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:37:12 -0300

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.19 15:37:13 -0300