

ACULAR LS®
KETOROLAC TROMETAMINA
Solución oftálmica estéril

Industria Brasileña

Venta bajo receta

1. COMPOSICIÓN.

Cada 100mL contiene:

Ketorolac trometamina	400 mg
Cloruro de sodio	790 mg
Edetato disódico	15 mg
Cloruro de benzalconio	6 mg
Octoxinol 40 (solución acuosa al 70%)	3 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: 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 periodo 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 ≤ 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 ($T_{m\acute{a}x}$) fue de 4.0 horas. La concentración máxima de medicamento ($C_{m\acute{a}x}$) en la córnea fue 6.06 $\mu\text{g Eq/g}$ y en la esclerótica fue de 1.73 $\mu\text{g Eq/g}$. La concentración máxima en el humor acuoso fue de 0.22 $\mu\text{g Eq/mL}$.

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 tópico, 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.

7.2 Sangrado.

Con algunas drogas antiinflamatorias no esteroideos 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 esteroideos 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 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., bupivacaina 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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 43.809

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA

Avenida Guarulhos N° 3272 – Guarulhos, SP, Brasil

Importado y Distribuido por AbbVie S.A.

Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Maria Alejandra Blanc – Farmacéutica.

Última revisión autorizada del prospecto: Disp. 5981/19 CCDS v.4 (Julio 2019)

© 2023 AbbVie. Todos los derechos reservados. ACULAR y su diseño son marcas de Allergan, Inc., una compañía de AbbVie.