



ACULAR® LS

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução oftálmica

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 mL e 10 mL de solução oftálmica estéril de trometamol cetorolaco (4 mg/mL)

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



trometamol cetorolaco 0,4%

APRESENTAÇÃO

Solução Oftálmica Estéril

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO OFTÁLMICA USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ACULAR® LS é indicado para redução da dor, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia, ardência e lacrimejamento dos olhos após cirurgia refrativa da córnea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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



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

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

¹ Allergan Inc. Final Report of Study 191578-002. A multi-center, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study evaluating the safety and analgesic efficacy of ketorolac tromethamine ophthalmic solution

0.4% in postphthorefractive keratectomy patients. 2002.

Ref Type: Data File

² Allergan Inc. Final Report of Study 191578-003. A multi-center, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study evaluating the safety and analgesic efficacy of ketorolac tromethamine ophthalmic solution

0.4% in postphthorefractive keratectomy patients. 2002.

Ref Type: Data File

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Farmacodinâmica

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

Farmacocinética

Absorção: Em estudos humanos, a penetração do fármaco é rápida logo após a aplicação nos olhos. A relação entre as concentrações da solução administrada e da quantidade de fármaco que penetra na córnea



é praticamente linear. Duas gotas de solução oftálmica de trometamol ceterolaco a 0,5% foram instiladas nos olhos dos indivíduos, 12 horas e 1 hora antes da extração de catarata atingir concentrações mensuráveis em 8 dos 9 olhos dos indivíduos (concentração média de 95 ng/mL no humor aquoso, na faixa de 40 a 170 ng/mL).

A administração ocular do trometamol ceterolaco reduz os níveis de prostaglandina E₂ (PGE₂) no humor aquoso. A concentração média de PGE₂ foi 80 pg/mL no humor aquoso dos olhos que recebiam veículo, e 28 pg/mL nos olhos que receberam solução oftálmica de trometamol ceterolaco a 0,5%. Uma gota de solução oftálmica de trometamol ceterolaco a 0,5% foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de ceterolaco no plasma (faixa de 10,7 a 22,5 ng/mL) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o trometamol ceterolaco 10 mg é administrado por via sistêmica a cada 6 horas, os níveis plasmáticos máximos ficaram em torno de 960 ng/mL.

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

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

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



4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Gravidez

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

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

Lactação

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

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

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

Pacientes idosos

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

Pacientes que utilizam lentes de contato

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

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



Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

Efeitos sobre a córnea

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

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

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

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

O trometamol ceterolaco não foi mutagênico *in vitro* no teste de Ames ou nos testes de mutação anterógrada. Do mesmo modo, não resultou em aumento *in vitro* da síntese de DNA não programada ou no aumento *in vivo* da quebra de cromossomos em camundongos. Entretanto, o trometamol ceterolaco resultou em aumento de incidência de aberrações cromossômicas nas células de ovário do hamster chinês. O trometamol ceterolaco não prejudicou a fertilidade quando administrado por via oral a coelhos e ratos em doses de até 109 e 303 vezes a dose oftálmica tópica humana máxima recomendada, respectivamente, com



base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção no homem e nos animais. Quando administrado, via oral após o 17º dia de gestação, em doses até 45 vezes a dose oftálmica humana máxima recomendada, respectivamente, em mg/kg, assumindo 100% de absorção em humanos e animais, trometamol cetorolaco resulta em distocia e aumento de mortalidade do filhote.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Sensibilidade cruzada

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

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

Sangramento

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

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

Cicatrização

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



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade é de 24 meses.

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

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

Após aberto, válido por 30 dias.

ACULAR® LS é uma solução estéril límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): hiperemia conjuntival, infiltrados corneanos, edema ocular, dor ocular. Outras reações foram observadas durante a pós comercialização de ACULAR® LS e podem potencialmente ocorrer: ceratite ulcerativa, secreção ocular, edema ocular, edema palpebral e hiperemia ocular.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0046

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

Guarulhos - São Paulo

Indústria Brasileira

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 - 18º andar - Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

© 2023 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.

SAC: 0800-014-4077 Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

BU01

**ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ₂₂	Apresentações relacionadas ²³
05/06/2023	-	10451 - MEDICAM ENTO NOVO - Notificaçã o de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres Legais - Atualização do número de telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)	VP/VPS	4 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 5 ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 10 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 30 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML

30/03/2021	1215422/21-9	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da bula do profissional da saúde, para adequação de frase para o sistema Vigimed (RDC 406/20)	VP4 e VPS6	4 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 5 ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 10 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 5 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 10 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 20 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 30 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML
13/05/2020	1499354/20-6	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2018	0978709187	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	24/12/2018	Remoção da bula do ACULAR (trometamol cetorolaco 0,5%).	VP4 e VPS5	4 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 5 ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 10 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 5 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 10 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 20 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT CT 30 FLAC PLAS PEBD TRANS X 0,4 ML

05/06/2018	0447347/18-7	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<p>Adequação da bula conforme “<i>Company core Data Sheet</i>” versão 4.0</p> <p>*Bula Paciente:</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode causar?</p> <p>*Bula Profissional</p> <p>5. Advertências e Precauções</p> <p>9. Reações Adversas</p> <p>Para o produto Acular CMC, informamos que foi adequada a frase de advertência, dado que o produto já está sendo comercializado há mais de 5 anos.</p> <p>Alteração de informações relacionadas aos dizeres legais quanto ao endereço da matriz</p>	VP3 e VPS4	<p>5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 05 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 10 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 20 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 30 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML</p>
------------	--------------	---	-----	-----	-----	-----	---	------------	---

28/01/2016	1208330/16-5	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2016	120791916 7	10135 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária	07/03/2016	Inclusão do local de embalagem secundária (ACULAR CMC) Alteração da logomarca da empresa	VP2 e VPS3	5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 05 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 10 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 20 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 30 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML
05/11/2014	0995672/14-7	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2012	101880412 5	10218 Ampliação do prazo de validade	13/10/2014	Atualização do prazo de validade na bula para o Profissional de Saúde.	VP1 e VPS2	4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML

08/04/2013	0263885/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Atualização dos dizeres legais quanto ao nome do Responsável Técnico.	VP1 e VPS1	5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 4 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 05 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 10 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 20 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML 4,5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT 30 FLAC PLAS INCOLOR X 0,4 ML
------------	--------------	---	-----	-----	-----	-----	---	------------	--