



ACULAR[®] CMC

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Solução Oftálmica Estéril

trometamol cetorolaco 0,45%

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

ACULAR® CMC

trometamol ceterolaco 0,45%



APRESENTAÇÕES

Solução Oftálmica Estétil

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO OFTÁLMICA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém: 4,5 mg de trometamol ceterolaco.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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



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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACULAR® CMC é uma solução aquosa isotônica estéril de trometamol cetorolaco (trometamina) a 0,45%, sem conservantes, com pH de aproximadamente 6,8. ACULAR® CMC solução é uma mistura racêmica do cetorolaco de trometamina D-(+) e L-(-). O trometamol cetorolaco pertence ao grupo de



fármacos anti-inflamatórios não esteroides pirrolo-pirrol para uso oftálmico, composto de ácido carboxílico (\pm) -5- benzoil -2,3 diidro - 1 H - pirrolizina - 1 com 2 - amino - 2 - (hidroximetil) - 1,3 - propanediol (1:1).

Farmacodinâmica

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

Farmacocinética

Duas gotas (0,1 mL) de trometamol cetorolaco solução oftálmica a 0,5% instiladas nos olhos dos pacientes, 12 horas e 1 hora antes da extração de catarata, alcançaram níveis mensuráveis em 8 de 9 olhos de pacientes (concentração média de cetorolaco no humor aquoso 95 ng/mL, variação de 40 a 170 ng/mL).

A administração ocular do trometamol cetorolaco 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 recebiam trometamol cetorolaco solução oftálmica a 0,5%. A administração ocular de ACULAR® CMC (trometamol cetorolaco 0,45%) aumenta a biodisponibilidade relativa do cetorolaco no humor aquoso de coelhos em mais de 200% e no corpo ciliar-íris em aproximadamente 300% em comparação com o trometamol cetorolaco 0,5% em solução oftálmica. Esta biodisponibilidade aumentada do cetorolaco permite uma redução da frequência da administração de 4 vezes ao dia com a solução oftálmica de trometamol cetorolaco 0,5% para 2 vezes ao dia com a solução de ACULAR® CMC. Uma gota (0,05 mL) de trometamol cetorolaco solução oftálmica a 0,5% foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de cetorolaco no plasma (variação de 10,7 a 22,5 ng/mL) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o trometamol cetorolaco 10 mg é administrado por via



sistêmica a cada 6 horas, os níveis plasmáticos máximos em estado de equilíbrio ficam em torno de 960 ng/mL.

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

Toxicologia não clínica

Carcinogênese, Mutagênese e Danos à fertilidade

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

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

O trometamol cetorolaco não alterou a fertilidade quando administrado por via oral a coelhos e ratos com doses de até 3,6 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são, respectivamente, 667 e 1852 vezes mais elevadas do que a típica dose diária tópica oftálmica em humanos, de 0,324mg administrada em duas vezes ao dia a um olho afetado na base de mg/kg. Adicionalmente, quando administrado em ratos, via oral após o 17º dia de gestação, em doses até 1,5 mg/kg/dia (278 vezes a dose oftálmica humana recomendada, em mg/kg), trometamol cetorolaco resultou em distocia e aumento de mortalidade do filhote.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sensibilidade cruzada

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

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

Sangramento

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

Cicatrização

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

Efeitos sobre a córnea

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

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

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

Gestação e Lactação

Categoria de risco na gravidez C.

Gravidez

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

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

Lactação

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

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

Pacientes pediátricos

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

Pacientes idosos

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

Pacientes que utilizam lentes de contato

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

Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico

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

Pacientes com insuficiência renal

Não há dados de estudo específicos para essa 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 capacidade de dirigir e usar máquinas

Nenhum efeito é esperado com formulações oftálmicas, entretanto, os pacientes devem ser advertidos do potencial de virem a experimentar visão borrada usando ACULAR® CMC, o qual pode temporariamente prejudicar a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. O paciente deve ser instruído a aguardar até que sua visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Pacientes submetidos à cirurgia de extração de catarata

Os pacientes submetidos à cirurgia de extração de catarata devem ser monitorados durante o dia após a cirurgia com relação à evidência de pressão intraocular aumentada. Nos estudos clínicos realizados com o produto, observou-se que ocorreu pressão intraocular aumentada em 5% a 10% dos casos como resultado direto da cirurgia. A pressão intraocular aumentada no dia após a cirurgia pode ser manejada por observação, ou tratada com medicamentos e/ou paracentese.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACULAR® CMC deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e ao abrigo da luz. O prazo de validade é de 24 meses.

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

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

Após aberto, deve ser utilizado imediatamente.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O paciente deve ser orientado a ter certeza que o flaconete está intacto antes de usar. Para abrir, deve girar totalmente a ponteira; essa não deve ser puxada. O colírio deve ser aplicado imediatamente após a abertura do flaconete. O flaconete que foi aberto não deve ser reutilizado; esse deve ser descartado imediatamente após administração. Cada flaconete deve ser utilizado para o tratamento único no(s) olho(s) afetado(s). A fim de se evitar contaminação, os pacientes devem ser orientados a não tocar a ponta do flaconete nos dedos nem em qualquer outra superfície. O paciente deve ser alertado a usar este medicamento exclusivamente nos olhos.

Administração pelo paciente

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

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

Administração no dia da cirurgia pela equipe médica

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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



Outras reações foram observadas durante a pós comercialização de ACULAR® CMC e podem potencialmente ocorrer: ceratite ulcerativa, secreção ocular, edema ocular, edema palpebral e hiperemia ocular.

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

10. SUPERDOSE

É pouco provável a ocorrência de superdose com o produto. O produto ACULAR® CMC se destina apenas a uso oftálmico. Devido às baixas concentrações sistêmicas dos princípios ativos após administração tópica oftálmica, a probabilidade de intoxicação a partir de superdose tópica oftálmica é remota. Além disso, é pouco provável a ocorrência de superdose com o uso de ACULAR® CMC já que um flaconete contém 0,4 mL de solução a 0,45% [correspondendo a 1,8 mg]. Ou seja, ACULAR® CMC solução oftálmica contém uma quantidade de trometamol cetorolaco significativamente menor que a dose diária indicada para o composto administrado por via injetável intravenosa [10 a 30 mg até 3 vezes ao dia, com dose total diária máxima de 90mg]. Em geral, superdoses não provocam problemas agudos. Se for ingerido acidentalmente ou intencionalmente, beber bastante líquido para diluir.

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

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0046

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Sales, LLC - Waco - Texas - EUA

Importado, Embalado e Distribuído 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

© 2018 Allergan. Todos os direitos reservados.

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

SAC: 0800-14-4077

Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/06/2018

CCDS V4.0 – Feb 2018 - V. RA 02_18