
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.

KETOROLACO
TROMETAMOL 0,5%
SOLUCIÓN OFTÁLMICA

1. COMPOSICIÓN.

Cada 1 mL de **ACULAR®** contiene:

Ingrediente Activo: Ketorolaco Trometamol 5 mg

Preservante: Cloruro de Benzalconio

Excipientes: Edetato Disódico, Octoxinol 40, Cloruro de Sodio, Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio (para ajuste de pH) y Agua Purificada.

2. FORMA FARMACÉUTICA.

ACULAR® es una solución oftálmica estéril de Ketorolaco Trometamina (Trometamol) 0,5%.

3. INDICACIONES.

ACULAR® está indicado en las siguientes condiciones:

- Alivio de los signos y síntomas de conjuntivitis alérgica.
- Prevención y/o tratamiento de la inflamación tras la cirugía de extracción de cataratas.

4. CONTRAINDICACIONES.

ACULAR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada anteriormente a alguno de los componentes del producto.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.**5.1 Sensibilidad Cruzada.**

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®** debe ser utilizado con precaución en pacientes que han presentado hipersensibilidad a los medicamentos mencionados anteriormente.¹³

Se han notificado casos post-comercialización de broncoespasmo o exacerbación del asma en pacientes con hipersensibilidad conocida a 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.

5.2 Sangramiento.

Con algunos antiinflamatorios no esteroideos existe la posibilidad que aumente el tiempo de sangrado debido a que interfiere con la agregación de trombocitos. Se ha reportado que los AINE's aplicados ocularmente pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hifema) junto con la cirugía.

Se recomienda que **ACULAR®** sea utilizado con precaución en pacientes con tendencia conocida a hemorragias o quienes estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.³⁹

5.3 Cicatrización Retardada.

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.⁴⁰

5.4 Efectos en la Córnea.

El uso de AINE's por vía tópica podría provocar queratitis. En algunos pacientes, susceptibles, el uso continuado podría producir rotura epitelial, adelgazamiento, erosión, ulceración o perforación de la córnea; eventos que pueden ser peligrosos para la vista. 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.⁴⁰

Los AINE's tópicos 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 cirugías oculares reiteradas en un período corto, ya que pueden aumentar el riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a ser una amenaza para la visión.

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

5.5 Uso de Lentes de Contacto.

ACULAR® no debe ser administrado mientras el paciente está usando lentes de contacto.

ACULAR® contiene Cloruro de Benzalconio (preservante), que puede ser absorbido y causar decoloración de las lentes de contacto blandas, por lo que los pacientes que utilizan lentes de contacto, se los deben retirar antes de la aplicación y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas.

5.6 Posible Daño Ocular o Contaminación.

Para prevenir lesiones oculares y/o la contaminación del producto, se debe instruir a los pacientes evitar que la punta del frasco (gotario) toque el ojo, estructuras circundantes o cualquier otra superficie.

6. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Clasificación: Antiinflamatorio no esteroidal.

Código ATC: S01BC05

Ketorolaco Trometamina (Trometamol) es un fármaco antiinflamatorio no esteroidal, derivado del Ácido Propionico, que al ser administrado sistémicamente ha demostrado actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, sin causar constricción de la pupila.

6.1 Mecanismo de Acción.

Se postula que el mecanismo de acción se debe a su capacidad para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas.

Se ha observado en muchos modelos animales que las prostaglandinas son mediadores de ciertos tipos de inflamación intraocular. Estudios realizados en ojos de animales, han demostrado que las prostaglandinas producen una alteración de la barrera sangre-humor acuoso, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, leucocitosis y aumento de la presión intraocular. Las prostaglandinas también parecen jugar un rol en la respuesta miótica producida durante la cirugía ocular al contraer el esfínter del iris independientemente de los mecanismos colinérgicos.

6.2 Seguridad y Eficacia Clínica.

a) Estudios Clínicos.

Tres estudios clínicos controlados mostraron que **ACULAR®** fue significativamente más efectivo que su vehículo en el alivio de los signos y síntomas causados por conjuntivitis alérgica estacional, incluyendo picazón, lagrimeo, secreción, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y eritema.^{2,5}

En dos estudios doble ciego, multicéntricos y de grupos paralelos, 206 pacientes con inflamación ocular moderada a grave recibieron Ketorolaco o su vehículo, sin esteroides concomitantes, cuatro veces al día (QID) durante 2 semanas, comenzando un día después de la facoemulsificación e implantación de lentes intraoculares (LIO). Los pacientes tratados con **ACULAR®** tuvieron significativamente menos células de la cámara anterior y flare, eritema conjuntival, rubor ciliar, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y dolor, en comparación con los pacientes tratados con vehículo ($p < 0,05$).^{14,15}

En otros tres estudios aleatorizados, doble ciego y grupos paralelos, 392 pacientes recibieron Ketorolaco 0,5%, Dexametasona 1,0% ó Prednisolona 1,0% TID durante 3 semanas, comenzando un día antes de la cirugía de cataratas para evaluar la barrera hemato-acuosa, medida por fluorofotometría automatizada de la cámara anterior. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la degradación de la barrera hemato-acuosa, siendo Ketorolaco superior a Dexametasona y Prednisolona en dos estudios a las 2 semanas.¹²

b) Toxicología Humana.

Estudios de tolerancia y seguridad en voluntarios sanos a los que se les administró una sola gota de solución oftálmica de Ketorolaco 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 Ketorolaco. 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 Ketorolaco 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 Ketorolaco y el vehículo.

6.3 Seguridad y Eficacia Pre-clínica.

- Estudios In Vivo.

La solución oftálmica de Ketorolaco Trometamina (Trometamol) evitó el aumento de presión intraocular, en conejos, inducida por ácido araquidónico aplicado tópicamente. Ketorolaco 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.^{42, 43}

Ketorolaco Trometamina (Trometamol) no indujo el aumento de la diseminación de infecciones oculares provocadas por *Candida albicans*, *Herpes simplex* virus tipo uno o *Pseudomona aeruginosa* en conejos.^{42, 43}

a) Estudios de Toxicidad Aguda y Crónica.

En 12 estudios toxicológicos pre-clínicos con Ketorolaco Trometamina (Trometamol) realizados en conejos y monos cynomolgus con tres controles: agudo (1 día), subcrónico (10 a 42 días) y crónico (6 y 12 meses), se observó que una de las dos especies de conejos (Dutch Belted Rabbits) utilizada en los estudios subcrónicos, era sensible al sistema preservante Cloruro de Benzalconio (BAK) usado en el vehículo. Se postula que esta especie de conejo puede ser sensible debido a su menor índice de parpadeo y la respuesta de lagrimeo a la irritación. Ninguna otra irritación ocular o toxicidad se asoció con la administración de Ketorolaco en estos estudios con animales.

b) Estudios de Carcinogenicidad.

Ketorolaco Trometamina (Trometamol) no fue carcinogénico en ratas, que recibieron dosis de hasta 5 mg/kg/día por vía oral durante 24 meses ni en ratones a los que se les administró 2 mg/kg/día por vía oral durante 18 meses (151 y 60 veces la dosis oftálmica tópica máxima recomendada en humanos, en mg/kg, suponiendo una absorción del 100% en humanos y animales, respectivamente).⁸⁸

c) Estudios de Mutagenicidad.

Ketorolaco Trometamina no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de Ames ni en los ensayos de mutación avanzada. Tampoco, se observó un aumento *in vitro* en la síntesis de ADN no programada o un aumento *in vivo* en la rotura cromosómica en ratones. Sin embargo, se produjo una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino.⁸⁷

d) Estudios de Fertilidad.

Ketorolaco Trometamina administrado en conejos y ratas durante la organogénesis, no fue teratogénico en dosis orales de hasta 109 veces y 303 veces la dosis oftálmica tópica máxima recomendada en humanos, respectivamente (en mg/kg suponiendo una absorción del 100% en humanos y animales). Cuando se administró a ratas después del día 17 de gestación dosis vía oral hasta 45 veces la dosis oftálmica tópica máxima

recomendada en humanos (en mg/kg, asumiendo una absorción del 100% en humanos y animales), Ketorolaco produjo distocia y aumento de mortalidad de las crías.^{42,43}

7. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

7.1 Absorción (Estudios en animales).

¹⁴C-Ketorolaco Trometamina (Trometamol) fue absorbido rápidamente después de una dosis única de solución 0,5% (con preservante) en ojos de conejos. Para conejos no anestesiados, el $T_{\text{máx}}$ en el humor acuoso fue de 1 hora; mientras que para conejos anestesiados el $T_{\text{máx}}$ fue en promedio de 3,4 horas después de la administración tópica, y 0,5 horas después de la dosificación intracameral. En conejos no anestesiados, la vida media del fármaco en el humor acuoso y córnea fue de 7,1 y 8,2 horas, respectivamente.⁷⁷

7.2 Absorción (Estudios en humanos).

Estudios en humanos mostraron que la penetración del fármaco es rápida después de la aplicación en el ojo. La relación entre la concentración de solución administrada y la cantidad de fármaco que penetra en la córnea es aproximadamente lineal.

Dos gotas (0,1 mL) de solución oftálmica de Ketorolaco Trometamina 0,5% administradas en los ojos de pacientes 12 horas y 1 hora antes de la extracción de cataratas, alcanzaron niveles medibles en 8 de 9 ojos de pacientes (concentración media de Ketorolaco 95 ng/mL en humor acuoso, con un rango de 40 a 170 ng/mL). La administración ocular de Ketorolaco Trometamina reduce los niveles de prostaglandina E_2 (PGE_2) en el humor acuoso. La concentración promedio de PGE_2 fue 80 pg/mL y 28 pg/mL en el humor acuoso de quienes recibieron vehículo y solución oftálmica de Ketorolaco 0,5%, respectivamente.

Se instiló una gota (0,05 mL) de solución oftálmica de Ketorolaco Trometamina 0,5% en un ojo y una gota de vehículo en el otro ojo TID, en 26 sujetos normales. Solo 5 de 26 sujetos presentaron una cantidad detectable de Ketorolaco en el plasma (con un rango de 10,7 a 22,5 ng/mL) en el día 10 durante el tratamiento ocular tópico. Cuando se administraron 10 mg de Ketorolaco Trometamina sistémicamente cada 6 horas, los niveles plasmáticos máximos en estado estacionario fueron alrededor de 960 ng/mL.⁸²

7.3 Distribución.

Se encontró que la solución oftálmica de ¹⁴C-Ketorolaco Trometamina (Trometamol) 0,5% (con preservante) se distribuyó extensamente en los tejidos oculares observándose mayores concentraciones en la córnea y esclerótica. Las concentraciones máximas en los tejidos fueron observadas entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración, excepto en el cuerpo ciliar-iris, que requirió 4,0 horas antes de $T_{\text{máx}}$. La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) fue de 6,06 $\mu\text{g Eq/g}$ en la córnea, 1,73 $\mu\text{g Eq/g}$ en la esclerótica, y 0,22 $\mu\text{g Eq/mL}$ en el humor acuoso.⁷⁷

7.4 Metabolismo.

Aunque no se han realizado estudios respecto a los sitios donde se metaboliza Ketorolaco oftálmico, estudios de administración sistémica han demostrado que es metabolizado en el hígado⁸⁴. Los metabolitos de Ketorolaco Trometamina (Trometamol) son p-hidroxí ketorolaco, metabolitos polares, posiblemente el conjugado glucurónico de

Ketorolaco y otros componentes desconocidos. El p-hidroxi ketorolaco es considerado más débil que el compuesto original tanto en la actividad antiinflamatoria como analgésica (20% y 1% de la actividad del Ketorolaco, respectivamente). Debido a que la concentración en sangre de p-hidroxi ketorolaco es aproximadamente 100 veces menor que la del Ketorolaco después de la administración sistémica, se considera biológicamente inactivo.

7.6 Eliminación.

Los resultados de los estudios en conejos y monos cynomolgus sugieren que la ruta principal de eliminación del fármaco desde el ojo es probablemente a través del flujo sanguíneo intraocular después de la distribución desde el humor acuoso al iris-cuerpo ciliar.⁷⁷

Ketorolaco Trometamina (Trometamol) inalterado correspondió al 92,2% de la radioactividad en el plasma de conejos dosificados tópicamente con ¹⁴C-Ketorolaco y un 81,9% del plasma de aquellos dosificados por vía intravenosa (IV). La excreción urinaria en conejos representó solo el 65,5% de Ketorolaco radiomarcado administrado ocularmente, en contraste con el 89,7% en aquellos dosificados por vía intravenosa. Luego de la administración ocular, se encontró en la orina 71,7% de Ketorolaco intacto, 17,1% de p-hidroxi Ketorolaco Trometamina (Trometamol) y 5,8% de metabolitos polares. Mientras que al administrarlo por vía intravenosa se encontró 6,4% de Ketorolaco intacto, 68,2% de metabolitos p-hidroxi y 21,5% de metabolitos polares. La excreción fecal representó el 11% y el 1,5% del fármaco recuperado en conejos dosificados tópicamente y por vía intravenosa, respectivamente.⁷⁷

En monos cynomolgus, Ketorolaco Trometamina (Trometamol) radiomarcado representó casi toda la radiactividad en el plasma después de ser administrado por vía tópica e intravenosa (96%).⁷⁷ Ketorolaco Trometamina (Troametamol) inalterado, en muestras de orina agrupadas en el intervalo de 0 a 24 horas fue 49,8% en animales dosificados por vía intravenosa y 32,3% en aquellos que recibieron dosis oftálmicas; mientras que un metabolito, posiblemente el conjugado glucurónico de Ketorolaco, representó el 48,5% y el 64,5% en dosis intravenosa y oftálmica, respectivamente. La mayor parte del fármaco radiomarcado (93,7% IV y 74,5% tópico) fue excretado en la orina; mientras que solo una pequeña cantidad (0,5% del IV y 1,6% del tópico) fue excretada en las heces.

8. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

ACULAR® es sólo para uso oftálmico tópico.

Las dosis usualmente recomendadas son:

- **Conjuntivitis Alérgica Estacional:** aplicar una gota (0,25 mg) de **ACULAR®** en el(los) ojo(s) afectado(s) cada seis horas (4 veces al día) por 7 días
- **Prevención y reducción de la Inflamación post-operatoria** en pacientes sometidos a extracción de cataratas: aplicar una gota de **ACULAR®** en el(los) ojo(s) afectado(s) cuatro veces al día, comenzando 24 horas después de la intervención y continuar el tratamiento durante dos semanas.

En caso que el paciente esté utilizando más de un medicamento oftálmico, se recomienda esperar al menos 5 minutos entre la aplicación de **ACULAR®** y el otro medicamento.

9. INTERACCIONES.

No se han reportado interacciones de Ketorolaco Trometamina (Trometamol) 0,5% con medicamentos tópicos o inyectables usados en oftalmología pre, intra o post-operatoriamente, 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.⁴¹

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

10. REACCIONES ADVERSAS.

10.1 Experiencia Clínica.

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los estudios clínicos de otro medicamento, y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En hasta un 40% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos para la indicación de conjuntivitis alérgica estacional, se produjeron las siguientes reacciones adversas.^{2,5}

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 reportadas más comúnmente en ensayos clínicos de inflamación post-operatoria (en pacientes que se han sometido a extracción de cataratas) son las siguientes:^{14,15}

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%).

* Nota: La frecuencia de 1% sólo representa 1 paciente

10.2 Experiencia Post-Marketing.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas desde que **ACULAR®** es comercializado. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Irritación ocular⁹⁶, edema de párpado⁹⁶, edema ocular⁹⁶, hiperemia ocular⁹⁶, hiperemia conjuntival⁹⁶, hinchazón ocular⁹⁶, dolor ocular⁹⁶, prurito ocular⁹⁶ y queratitis ulcerosa.

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

11. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS.

No se esperan efectos con las formulaciones oftálmicas, aunque se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de experimentar visión borrosa cuando se utiliza **ACULAR®**, la cual puede comprometer la capacidad de conducción y la habilidad de usar máquinas. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

12. SOBREDOSIS.

En caso de sobredosis no se espera que se produzcan problemas agudos. Si se ingiere accidentalmente, beber líquidos para diluir.

13. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

13.1 Embarazo.

Categoría de riesgo en el embarazo: C (cambia a categoría D en el tercer trimestre).

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con **ACULAR®**, por lo que deberá ser usado durante el embarazo sólo si el potencial 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 de ratas (cierre del conducto arterioso), se debe evitar el uso de **ACULAR®** durante el último período del embarazo.

13.2 Lactancia.

No hay estudios adecuados ni bien controlados en nodrizas con Ketorolaco administrado en forma ocular tópica. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra el medicamento a una mujer que está amamantando.

13.3 Uso Pediátrico.

La seguridad y eficacia de **ACULAR®** no ha sido demostrada en niños.

13.4 Uso Geriátrico.

En general no se han observado diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes ancianos y pacientes adultos jóvenes.³⁸

13.5 Uso en Insuficiencia Renal.

no se dispone de información adecuada para este tipo de pacientes, de modo que no se pueden realizar recomendaciones específicas de dosificación.

13.6 Uso en Insuficiencia Hepática.

No se dispone de información adecuada para este tipo de pacientes, de modo que no se pueden realizar recomendaciones específicas de dosificación.

14. PRESENTACIÓN.

ACULAR® es suministrado estéril en un frasco gotario de polietileno de baja densidad opaco (blanco) con tapa de poliestireno de alto impacto (gris) que contiene 5 mL de solución oftálmica.

15. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Mantener **ACULAR®** en su envase original a no más de 25°C, protegido del calor, luz y humedad.

Mantener alejado del alcance de los niños.

16. REFERENCIAS.

- (1) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 3.2.P.1. 2008. Type: Data File
- (2) Allergan IAWaFG. A double-blind, paired comparison of ketorolac tromethamine 0.5% and placebo in reducing signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis presumed to be from pollen. Final Report ICM1476, February, 1990, Syntax Research CL5157. 1990. Ref Type: Data File
- (3) Allergan Inc.Akers WA and C Du Mond. A double-blinded, paired comparison of ketorolac tromethamine solution 0.5% and placebo in treating seasonal allergic conjunctivitis. Final Report ICM1626, November, 1989, Syntex Research CL5144. 1989. Ref Type: Data File
- (4) Allergan IWDaL. Investigation of the role of prostaglandins in conjunctival itching associated with experimental allergic conjunctivitis. Department of Biological Sciences, Allergan Inc., February 1994. 1994. Ref Type: Data File
- (5) Allergan I. Final Report of Study NSAC-103-8344, dated November 16, 1995. A clinical study comparing the ocular safety and efficacy of Acular with Livostin and vehicle in patients with seasonal allergic conjunctivitis. 11-16-1995. Ref Type: Data File
- (6) Allergan I. Final Report of Study 191578-001, dated April 1996. The safety and efficacy of nonpreserved ketorolac 0.5% compared with preserved ketorolac 0.5% and preserved in an allergen challenge model of acute seasonal allergic conjunctivitis. 1996. Ref Type: Data File
- (7) Rupp G. Ketorolac tromethamine: A nonsteroidal anti-inflammatory agent for ophthalmic use in the management of ocular itching associated with seasonal allergic conjunctivitis. Allergan Technical Report, June, 1993. 1993. Ref Type: Data File
- (8) Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG, Kriz R, Rupp G. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Survey of Ophthalmology* 38(SUPPL.)(pp 141-148), 1993 Date of Publication: 1993 1993;(SUPPL.):141-8.
- (9) Tinkelman DG, Rupp G, Kaufman H, Pugely J, Schultz N. Double-masked, paired-comparison clinical study of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution compared with placebo eyedrops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Survey of Ophthalmology* 38(SUPPL.)(pp 133-140), 1993 Date of Publication: 1993 1993;(SUPPL.):133-40.
- (10) Flach AJ, Lavelle CJ, Olander KW, Retzlaff JA, Sorenson LW. The effect of ketorolac tromethamine solution 0.5% in reducing postoperative inflammation after cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 95(9)(pp 1279-1284), 1988 Date of Publication: 1988 1988;(9):1279-84.
- (11) Flach AJ, Graham J, Kruger LP, Stegman RC, Tanenbaum L. Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood-aqueous barrier following administration of 0.5% ketorolac tromethamine solution. A double-masked, paired comparison with vehicle-placebo solution study. *Archives of Ophthalmology* 1988;106(3):344-7.
- (12) Allergan ISSea. Evaluation of ketorolac ophthalmic (0.5% solution), Pred Forte (prednisolone acetate 1% sterile ophthalmic suspension), and dexamethasone sodium phosphate (0.1% solution) in reducing postoperative inflammation in patients undergoing cataract extraction. Final Report LAB/KETd001/USA, October 1990, Syntex Research CL5452. 1990. Ref Type: Data File

- (13) Flach AJ, Jaffe NS, Akers WA. The effect of ketorolac tromethamine in reducing postoperative inflammation: double-mask parallel comparison with dexamethasone. *Annals of ophthalmology* 1989 November;21(11):407-11.
- (14) Allergan I. Final Report of Study KETO-107-8344, dated April 1996. A vehicle-controlled study evaluating the ocular safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in subjects with inflammation following cataract surgery. 1996. Ref Type: Data File
- (15) Allergan Inc. Final Report of Study KETO-108-8344, dated April 1996. A vehicle-controlled study evaluating the ocular safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in subjects with inflammation following cataract surgery. 1996. Ref Type: Data File
- (16) Flach AJ, Kraff MC, Sanders DR, Tanenbaum L. The quantitative effect of 0.5% ketorolac tromethamine solution and 0.1% dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier. *Archives of Ophthalmology* 1988;106(4):480-3.
- (17) Allergan Inc. Report of Study KETO-102-8344, May 1996. The analgesic efficacy and safety of ketorolac ophthalmic solution in patient undergoing photorefractive keratectomy. 1996. Ref Type: Data File
- (18) Kaiser PK, Pineda IR, An B et al. A study of topical nonsteroidal anti-inflammatory drops and no pressure patching in the treatment of corneal abrasions. *Ophthalmology* 104(8)(pp 1353-1359), 1997 Date of Publication: 1997 1997;(8):1353-9.
- (19) Campo R eal. Ketorolac tromethamine solution 0.5% in improving vision in patients with chronic aphakic cystoid macular edema: Double-masked comparison with vehicle. Final Report ICM 1351, December 1990, Syntex Research CL5628. 1990. Ref Type: Data File
- (20) Connor J, Pulido JS. Management of aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Current Opinion in Ophthalmology* 4(3)(pp 90-101), 1993 Date of Publication: 1993 1993;(3):90-101.
- (21) Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR. Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *American Journal of Ophthalmology* 1987;103(4):479-86.
- (22) Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids: A paired-comparison, placebo-controlled double-masked study. *Ophthalmology* 1990;97(10):1253-8.
- (23) Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *American Journal of Ophthalmology* 1991;112(5):514-9.
- (24) Allergan Inc, Deutsch Keal. Final Report ICM1679, Syntex Research CL60000. 2008. Ref Type: Data File
- (25) Allergan IGHS. Final Report ICM1680, Syntex Research CL1680. 2008. Ref Type: Data File
- (26) Allergan Inc. Ketorolac ophthalmic solution phase II study effect of ketorolac ophthalmic solution in the prevention of miosis and treatment of inflammation following cataract surgery. Final report NSK KETd-286. March 1993, Syntex Research CL6272. 1993. Ref Type: Data File
- (27) Masuda K ea. Ketorolac ophthalmic solution early phase II study effect of ketorolac ophthalmic solution in the presentation of miosis and treatment of inflammation following cataract surgery. Final report NSK KETd-285, June 1993, Syntex Research CL6326. 1993. Ref Type: Data File

- (28) Eguchi K. Ketorolac ophthalmic solution phase II study optimal method of ketorolac ophthalmic solution in the prevention of miosis during cataract surgery. Final report KETd-303, July 1993, Syntex Research CL6350. 1993. Ref Type: Data File
- (29) Allergan I. The analgesic efficacy and safety of ketorolac nonpreserved ophthalmic solution in subjects undergoing radial keratotomy. Final report KETO-105-8718. 1996. Ref Type: Data File
- (30) Allergan I. The analgesic efficacy and safety of ketorolac nonpreserved ophthalmic solution in subjects undergoing radial keratotomy. Final report KETO-106-8718. 1996. Ref Type: Data File
- (31) Yee RW, Grene RB, Casebeer JC et al. Analgesic efficacy and safety of nonpreserved ketorolac tromethamine ophthalmic solution following radial keratotomy. *American Journal of Ophthalmology* 125(4)(pp 472-480), 1998 Date of Publication: Apr 1998 1998;(4):472-80.
- (32) Brint SF, Cheetham JK, DeGryse R, Abel ML, Thompson VM, Rosenthal A. Efficacy and safety of nonpreserved ketorolac ophthalmic solution in postoperative ocular pain following radial keratotomy. *J Cataract Refract Surg* 1999 January;25(1):41-9.
- (33) 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 post-phthorefractive keratectomy patients. 2002. Ref Type: Data File
- (34) 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 post-phthorefractive keratectomy patients. 2002. Ref Type: Data File
- (35) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.5.6. 2008. Ref Type: Data File
- (36) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.7.4.2.1.1.1. 2008. Ref Type: Data File
- (37) Allergan I. Study Report 190442-004. A multi-center, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study evaluating the safety and tolerability of ketorolac tromethamine ophthalmic solution used four times daily for 6 weeks in normal pediatric patients. 2001. Ref Type: Data File
- (38) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.7.4. 2008. Ref Type: Data File
- (39) Allergan Inc. Acuvail USPI Annotated Document. 2008. Ref Type: Data File
- (40) Allergan Inc. FDA Required Class Labeling, February 2002. 2002. Ref Type: Data File
- (41) Burt R. Ketorolac tromethamine ophthalmic solution: Integrated summary of safety information. 1992, Syntex Research CL5646. 2008. Ref Type: Data File
- (42) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Reproductive and Developmental Toxicity Sections, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.11, p. 253. 5-27-1987. Ref Type: Data File
- (43) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Reproductive and Developmental Toxicity Sections, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.11, p. 254. 5-27-1987. Ref Type: Data File

- (44) Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory 779 drugs. *Prostaglandins* 1983 October;26(4):631-43. 780
- (45) Momma K, Takao A. In vivo constriction of the ductus arteriosus by nonsteroidal antiinflammatory 781 drugs in near-term and preterm fetal rats. *Pediatric Research* 1987;22(5):567-72.
- (46) Allergan I. ISS, Integrated Summary of Safety, Section 8.7.2. Safety Data from Combined Studies KETO-105-8718 and KETO-106-8718. 2008. Ref Type: Data File
- (47) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.7.4.2.1.1.2. 2008. Ref Type: Data File
- (48) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.7.4-7. 2008. Ref Type: Data File
- (49) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.7.4-8. 2008. 790 Ref Type: Data File
- (50) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.5.5.5. 2008. 792 Ref Type: Data File
- (51) Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992 January;36(4):259-84.
- (52) Crook D, Collins A. Prostaglandin synthetase activity from human rheumatoid synovial tissue and its inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins* 1975 June;9(6):857-65.
- (53) Podos SM, Becker B. Comparison of ocular prostaglandin synthesis inhibitors. *Investigative* 797 *Ophthalmology* 1976;15(10):841-4.
- (54) Podos SM. Prostaglandins, nonsteroidal anti-inflammatory agents and eye disease. *Tr Am Opth Soc* 799 1976.
- (55) Ernest JT. Prostaglandins--a missing link? *Am J Ophthalmol* 1972 November;74(5):992-3.
- (56) Waitzman MB, King CD. Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. *Am J Physiol* 1967 February;212(2):329-34.
- (57) Duffin RM, Camras CB, Gardner SK, Pettit TH. Inhibitors of surgically induced miosis. *Ophthalmology* 1982;89(8):966-79.
- (58) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Single-Dose/Acute Toxicity Studies, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.8, p. 037. 5-27-1987. Ref Type: Data File
- (59) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Single-Dose/Acute Toxicity Studies, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.8, p. 055. 5-27-1987. Ref Type: Data File
- (60) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Repeat-Dose Toxicity Studies, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.8, p. 086. 1987. Ref Type: Data File
- (61) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Repeat-Dose Toxicity Studies, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.8, p. 114. 5-27-1987. Ref Type: Data File
- (62) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced

Repeat-Dose Toxicity Studies, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.9, p. 001. 5-27-1987. Ref Type: Data File

(63) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Repeat-Dose Toxicity Studies, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.9, p. 195. 5-27-1987. Ref Type: Data File

(64) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Repeat-Dose Toxicity Studies, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C, Vol. 1.11 p. 001. 5-27-1987. Ref Type: Data File

(65) Waterbury L, Kunysz EA, Beuerman R. Effects of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents on corneal wound healing. *J Ocul Pharmacol* 1987;3(1):43-54.

(66) Fraser-Smith EB, Matthews TR. Effect of ketorolac on herpes simplex virus type one ocular infection in rabbits. *Journal of Ocular Pharmacology* 1988;4(4):321-6.

(67) Fraser-Smith EB, Matthews TR. Effect of ketorolac on *Pseudomonas aeruginosa* ocular infection in rabbits. *Journal of Ocular Pharmacology* 1988;4(2):101-9.

(68) Fraser-Smith EB, Matthews TR. Effect of ketorolac on *Candida albicans* ocular infection in rabbits. *Archives of Ophthalmology* 1987;105(2):264-7.

(69) Miyake K. Indomethacin in the treatment of postoperative cystoid macular edema. [Review] [89 refs]. *Survey of Ophthalmology* 1984 May;28:Suppl-68.

(70) IRVINE SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *American Journal of Ophthalmology* 1953 May;36(5):499-619.

(71) Allergan Inc. ISE, Integrated Summary of Effectiveness, Section 8.6.4 Study Results. 2008. Ref Type: Data File

(72) Allergan I. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 3.7.3.5. 2008. 841 Ref Type: Data File

(73) Allergan Inc. I.S.S. Integrated Summary of Safety Information, Section 8.9.7. Adverse Events in Phase 3 Controlled Clinical Trials. 2008. 844 Ref Type: Data File

(74) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.7.3.3.2. 2008. Ref Type: Data File

(75) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.5.4.4. 2008. Ref Type: Data File

(76) Ling TL, Combs DL. Ocular bioavailability and tissue distribution of [14C]ketorolac tromethamine in rabbits. *J Pharm Sci* 1987 April;76(4):289-94.

(77) Allergan ILTaDC. Absorption, metabolism and excretion of ophthalmic 14C-ketorolac tromethamine in the rabbit. Final Report DM632, February 1987, Syntex Research AT 3832. 1987. Ref Type: Data File

(78) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.6.4.3.1.1.4. 2008. Ref Type: Data File

(79) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.6.4.3.1.2. 2008. Ref Type: Data File

(80) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 2.6.4.3.2. 2008.

Ref Type: Data File

- (81) Allergan IYL. Corneal penetration of ketorolac tromethamine solutions 0.1% and 0.5% into the human anterior chamber. Final Report ICM1006, April 1986, Syntex Research CL3586. 1986. Ref Type: Data File
- (82) Allergan ILT. Summary: Pharmacokinetics of ophthalmic ketorolac tromethamine in humans. Final Report DM661, April 1987, Syntex Research CL4022. 1987. Ref Type: Data File
- (83) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Metabolism Studies, Original NDA 19-700, Section 4.D., Vol. 1.12, p. 094. 5-27-1987. Ref Type: Data File
- (84) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Metabolism Studies, Original NDA 19-700, Section 4.D., Vol. 1.13, p. 156. 5-27-1987. Ref Type: Data File
- (85) Allergan ILTaDC. Absorption, metabolism and excretion of ophthalmic ¹⁴C-ketorolac tromethamine in cynomolgus monkeys following intravenous and ophthalmic administration. Final Report DM623, February 1987, Syntex Research AT 3823. 1987. Ref Type: Data File
- (86) Allergan I. Nonclinical toxicology summary. Ketorolac and ketorolac tromethamine ophthalmic formulation studies, January 1990. Syntex Research AT5011. 1990. Ref Type: Data File
- (87) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Genotoxicity Section, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C., Vol. 1.11, p. 262. 5-27-1987. Ref Type: Data File
- (88) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution 0.45%, Cross-referenced Carcinogenicity Section, Original NDA 19-700, Section 4.B. & C., Vol. 1.11, p. 258. 5-27-1987. Ref Type: Data File
- (89) Allergan Inc. Ketorolac Tromethamine Reformulation NDA 22-427, Module 3.2.P.8. 2008. Ref Type: Data File
- (90) Allergan, Inc. Supporting Documents for ACULAR LS® and ACUVAIL® Ulcerative Keratitis, 2012
- (91) Ketorolac Ophthalmic Solution Phase II Study Effect of Ketorolac Ophthalmic Solution in the Prevention of Miosis and Treatment of Inflammation Following Cataract Surgery (NSK/KETd286)
- (92) Ketorolac Ophthalmic solution Early Phase II Study Effect of Ketorolac Ophthalmic Solution in the Prevention of Miosis and Tx of Inflammation Following Cataract Surgery (NSK/KETd285)
- (93) Ketorolac Ophthalmic Solution Phase II Study Optimal Method of Ketorolac Ophthalmic Solution in the Prevention of Miosis During Cataract Surgery (NSK/KETd303)
- (94) Ketorolac Tromethamine Solution 0.5 in Improving Vision in Patients with Chronic aphakic Cystoid Macular Edema: Double-Masked Parallel Comparison with Vehicle
- (95) Allergan, Inc. Supporting Documents for ACULAR® Ulcerative Keratitis, 2012
- (96) Signal Assessment Report for ACULAR 0.5%, ACULAR LS 0.4%, ACUVAIL 0.45% (Ketorolac 905 Tromethamine [Trometamol] Ophthalmic Solution), Hypersensitivity Reactions, Allergan, 29 November 906 2017