

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ACULARE 0,5 % collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kétorolac trométamol 0,5 %.

Excipient(s) à effet notoire : chlorure de benzalkonium 0,01 %.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution aqueuse transparente, incolore à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ACULARE est indiqué chez les adultes en cas de :

Inflammation postopératoire :

La solution oculaire de kétorolac trométamol est indiquée dans le cadre de la prévention et du traitement de l'inflammation provoquée par le traitement chirurgical de la cataracte, avec ou sans implantation d'une lentille dans l'œil.

Conjonctivite allergique :

Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique chez les patients atteints de rhume des foins.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Inflammation postopératoire :

La dose recommandée d'ACULARE est de 1 à 2 gouttes (0,25 à 0,50 mg de kétorolac trométamol) toutes les 6 à 8 heures, dont l'administration doit débuter 24 heures avant l'intervention chirurgicale et se poursuivre pendant 3 à 4 semaines après l'intervention.

Comme l'effet anti-inflammatoire se prolonge pendant 8 heures, le produit est administré toutes les 6 à 8 heures.

En traitement préopératoire, il est important que la cyclo-oxygénase soit inhibée avant l'opération. Un traitement préventif de plus de 24 heures avant l'opération n'accroît pas l'efficacité de celui-ci.

Conjonctivite allergique :

1 goutte 4 fois par jour.

Population pédiatrique

On dispose de données insuffisantes au sujet de la sécurité et de l'efficacité d'ACULARE dans la population pédiatrique.

Patients âgés

De manière générale, on n'a pas constaté de différences de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Mode d'administration

Voie ophtalmique

Instiller la solution dans l'œil à traiter.

Si ACULARE est utilisé en même temps que d'autres médicaments topiques pour les yeux, il faut respecter un intervalle de 5 minutes au moins entre l'administration des deux médicaments (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Il existe une possibilité d'hypersensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique et à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. ACULARE est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité à ces médicaments.

Le port de lentilles de contact (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ACULARE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une diathèse hémorragique connue ou traités par des médicaments pouvant prolonger le temps de saignement.

Comme les autres anti-inflammatoires, ACULARE peut masquer les signes habituels d'une infection.

Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent ralentir ou retarder la guérison des plaies. L'utilisation concomitante d'AINS et de stéroïdes topiques peut accentuer le risque de problèmes de cicatrisation.

L'administration concomitante d'ACULARE et de corticostéroïdes topiques doit être réalisée avec prudence chez les patients présentant un risque de rupture épithéliale cornéenne.

L'utilisation d'AINS topiques peut entraîner une kératite. Chez certains patients, l'utilisation prolongée d'AINS topiques peut entraîner une dégradation de l'épithélium, un amincissement cornéen, une érosion de cornée, une ulcération ou une perforation de la cornée. Ces phénomènes peuvent menacer la vision. Les patients présentant des signes de dégradation de l'épithélium cornéen doivent immédiatement stopper l'utilisation d'AINS topiques et bénéficier d'un suivi attentif, en rapport avec l'intégrité de la cornée.

Les AINS topiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant subi des opérations oculaires compliquées ou présentant une dénervation cornéenne, des anomalies de l'épithélium cornéen, un diabète, des maladies de la surface de l'œil (p.ex. syndrome des yeux secs), une arthrite rhumatoïde ou des opérations répétées en un court laps de temps, étant donné qu'ils peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables cornéens, lesquels peuvent menacer la vision.

L'expérience après la mise sur le marché avec les AINS topiques montre également que leur administration plus de 24 heures avant une intervention chirurgicale ou plus de 14 jours après l'intervention peut augmenter le risque d'apparition d'événements indésirables affectant la cornée, ainsi que la gravité de ces derniers.

Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée.

Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Il convient d'éviter tout contact avec des lentilles de contact souples.

Des rapports 'post-marketing' ont signalé des bronchospasmes ou des exacerbations de l'asthme chez des patients ayant une hypersensibilité connue à l'aspirine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des antécédents médicaux d'asthme associé à l'utilisation d'ACULARE, qui peuvent être des facteurs aggravants. Il convient d'utiliser avec précaution ACULARE chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter tout contact entre l'embout du flacon compte-gouttes et l'œil ou les structures avoisinantes afin d'éviter toute lésion de l'œil et toute contamination des gouttes oculaires.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

ACULARE a déjà été administré sans problème en association avec des médicaments systémiques et ophtalmologiques tels que des antibiotiques, des sédatifs, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des substances myotiques, mydriatiques ou cycloplégiques et des anesthésiques locaux.

ACULARE peut ralentir ou retarder la cicatrisation. On sait également que les corticostéroïdes topiques ralentissent ou retardent la cicatrisation. L'administration simultanée d'AINS topiques et de corticostéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes de cicatrisation (voir rubrique 4.4).

Si ACULARE est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments oculaires topiques, il faut respecter un intervalle d'au moins 5 minutes entre les deux médicaments (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de kétorolac trométamol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation d'ACULARE n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Allaitement

ACULARE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Kétorolac trométamol est excrété dans le lait maternel après une administration systémique.

Fertilité

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'effet de l'utilisation de kétorolac trométamol sur la fertilité chez l'être humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'instillation d'ACULARE peut entraîner une vision trouble ; il faut s'abstenir de conduire un véhicule et d'utiliser des machines dangereuses tant que la vision n'est pas claire.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans le cadre de l'utilisation d'ACULARE sont une sensation passagère de brûlure et de picotements lors de l'instillation.

Les effets indésirables liés à ACULARE, depuis que le produit est commercialisé, sont mentionnés selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes, selon la convention ci-dessous.

Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables documentés durant les essais cliniques est précisée ci-dessous et est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

<u>Classes de systèmes d'organes</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirables</u>
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité, y compris réactions allergiques localisées
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections oculaires	Très fréquent	Irritation oculaire (y compris sensation de brûlure) Douleur oculaire (y compris picotements)
	Fréquent	Kératite (ponctuée) superficielle Œdème de l'œil et/ou de la paupière Prurit oculaire Hyperhémie conjonctivale Infection oculaire Inflammation oculaire Iritis Précipités kératiques Hémorragie rétinienne Œdème maculaire cystoïde Traumatisme oculaire Élévation de la pression intraoculaire Vision trouble et/ou réduite
	Peu fréquent	Ulcère cornéen

		Infiltrats cornéens Sécheresse oculaire Epiphora
	Fréquence indéterminée	Lésions de la cornée, y compris amincissement de la cornée, érosion cornéenne, destruction de l'épithélium, perforation de la cornée* Kératite ulcéralive Gonflement de l'œil Hyperémie oculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Bronchospasme ou exacerbation de l'asthme **

* Des cas occasionnels d'altération de la cornée ont été signalés après la mise sur le marché, incluant un amincissement de la cornée, une érosion cornéenne, une rupture de l'épithélium et une perforation de la cornée. Ces effets indésirables sont survenus le plus souvent chez des patients traités simultanément par corticostéroïdes locaux et/ou atteints d'une comorbidité qui les rendait plus sensibles à ces effets (voir rubrique 4.4).

** Des cas de bronchospasme ou d'exacerbation de l'asthme ont été signalés après la mise sur le marché chez les patients présentant soit une hypersensibilité connue à l'aspirine/aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou ayant des antécédents médicaux d'asthme liés à l'utilisation d'ACULARE, qui peut constituer un facteur responsable (voir rubrique 4.4).

A la dose utilisée lors d'un traitement ophtalmologique topique, on n'a observé aucun des effets indésirables caractéristiques qui ont été rapportés avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens systémiques (y compris le kétorolac trométamol).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

On n'a pas rapporté de cas de surdosage.

Un rinçage abondant de l'œil diluera le produit et peut favoriser l'élimination locale. En cas d'ingestion, l'absorption d'une grande quantité de liquide diluera les gouttes oculaires et réduira l'irritation locale.

Une toxicité systémique est peu probable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Code ATC : S01B C05

ACULARE (kétorolac trométamol) contient un anti-inflammatoire non stéroïdien ayant une action analgésique et anti-inflammatoire. On suppose qu'il inhibe l'enzyme cyclo-oxygénase, essentielle pour la biosynthèse des prostaglandines. Il a été prouvé qu'ACULARE abaisse la concentration de prostaglandines dans l'humeur de la chambre antérieure après une application ophtalmologique topique.

L'administration systémique de kétorolac trométamol ne provoque pas de constriction pupillaire. Les résultats d'études cliniques montrent qu'ACULARE ne produit pas d'effet significatif sur la pression intra-oculaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a) Caractéristiques générales

Absorption

Biodisponibilité dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure chez des lapins:

Concentration totale moyenne de radioactivité	0,856 µg-équival./ml [©]	0,5 h
	1,607 µg-équival./ml [©]	2 h
T _{max}	3,38	h
C _{max}	1,905	µg-équival./ml
AUC (aire sous la courbe) (0 - 8 h)	9,39	µg-équival. h/ml
AUC totale	13,53	µg-équival. h/ml
Demi-vie	3,77	h
Biodisponibilité oculaire absolue	3,7 %	

Après application oculaire topique chez le lapin, on a constaté, pour la radioactivité totale dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure, une période de demi-vie plus longue qu'après une administration intracamérale. On peut en déduire que l'application topique pourrait conduire à un "effet réservoir" dans l'épithélium de la cornée et à un flux continu du médicament entre le réservoir et l'humeur aqueuse de la chambre antérieure.

Distribution

Après une application oculaire topique chez des lapins, les concentrations maximales de radioactivité au niveau du tissu oculaire ont été atteintes dans l'heure, la concentration maximale ayant été atteinte dans la cornée (6,06 mcg - éq/ml). Après 1 heure, la plus grande partie de la radioactivité (0,9% de la dose administrée) se retrouvait dans la sclère (0,58%) et dans la cornée (0,24%) et de plus petites quantités ont été retrouvées dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure (0,026%), l'humeur vitrée (0,023%), la choroïde de la rétine (0,018%), l'iris – le corps ciliaire (0,007%) et le cristallin (0,002%). Après comparaison avec les valeurs de l'AUC plasmatique, celles-ci étaient, chez les lapins, supérieures dans la cornée (104 fois), la sclère (27 fois), l'iris – le corps ciliaire (5,8 fois), la choroïde de la rétine (5,6 fois), l'humeur aqueuse de la chambre antérieure (3,3 fois) et environ 0,5 fois dans l'humeur vitrée et le cristallin.

Après application oculaire, les concentrations de la radioactivité liée au médicament étaient plus élevées dans le tissu oculaire et plus basses dans le plasma, par rapport à celles enregistrées après une administration intraveineuse.

Absorption systémique

Après une application oculaire topique chez les lapins, le kétorolac a été rapidement absorbé dans la circulation systémique (T_{max} , 15 min). Les demi-vies plasmatiques après une application oculaire (6,6 - 6,9 heures) étaient plus élevées qu'après une administration intraveineuse, ce qui indique que l'assimilation de ce médicament par la circulation veineuse à partir de l'œil (1,1 heure) est déterminante pour la vitesse.

En comparant les concentrations du médicament dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure après une injection intracamérale par rapport aux concentrations plasmatiques après une administration I.V., il est apparu que la clairance du kétorolac à partir du plasma (6 ml/min) était plus élevée que celle du kétorolac à partir de la chambre oculaire antérieure (11 ml/min).

C'est chez le singe cynomolgus que les concentrations plasmatiques les plus élevées de kétorolac ont été atteintes 1,1 heure après l'application **oculaire**. Le temps de demi-vie plasmatique après application oculaire (1,8 heure) et I.V. (1,6 heure) de kétorolac était pratiquement identique. La plus grande partie de la dose administrée par voie oculaire a été excrétée dans les urines (66% chez le lapin et de 75% chez le singe), une quantité infime l'étant dans les selles (11% chez le lapin et 2% chez le singe). La quantité résorbée systémiquement après application oculaire s'élevait en moyenne à 73% chez le lapin et à 76% chez le singe cynomolgus.

Métabolisme

Après application oculaire chez le lapin, il est apparu que plus de 90% de la radioactivité mesurée dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure et dans le plasma provenaient du kétorolac, 5% de la radioactivité dans le plasma provenaient du métabolite p-hydroxy. De même, après application oculaire chez le singe, 96 % de la radioactivité mesurée dans le plasma provenaient du kétorolac.

Après application oculaire topique chez le lapin, 72%, 17% et 6% de la radioactivité totale mesurée dans les urines provenaient respectivement du kétorolac intact, du p-hydroxy kétorolac et d'autres métabolites polaires. Après administration intraveineuse, les pourcentages moyens mesurés dans les urines se présentaient comme suit: 6% de kétorolac intact, 68% de p-hydroxy kétorolac et 22% de métabolites polaires.

Chez le singe, le kétorolac intact représentait 32% et son métabolite polaire 65% de la radioactivité totale retrouvée dans les urines après application oculaire et respectivement 50 % et 49 % après administration intraveineuse. Le métabolisme du kétorolac est qualitativement équivalent lors d'une administration oculaire et intraveineuse chez le lapin et le singe.

b. Propriétés spécifiques

Une solution de kétorolac trométamol (à 0,1% ou 0,5%) ou d'un excipient a été administrée par voie oculaire aux patients environ 12 heures et 1 heure avant l'intervention chirurgicale. La concentration mesurée de kétorolac dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure au moment de l'intervention chirurgicale après l'application d'une solution à 0,1 % se trouvait dans les environs de la limite de détection inférieure (40 ng/ml) chez un patient et était inférieure à la limite quantitative chez 7 patients.

La concentration moyenne dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure chez les patients à qui l'on avait appliqué une solution à 0,5 % était de 95 ng/ml. Les concentrations de PGE₂ dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure étaient de 80 pg/ml, 40 pg/ml et 28 pg/ml chez les patients qui avaient reçu respectivement une application de la solution à 0,1% et à 0,5%.

Il est ressorti de l'étude de tolérance aux doses multiples (TID) menée pendant 21 jours chez des volontaires en bonne santé que seul 1 sur 13 présentait un taux plasmatique détectable (0,021 µg/ml). Dans un autre groupe de 13 volontaires, seules 4 personnes présentaient des taux plasmatiques très bas (0,011 à 0,023 µg/ml) 15 minutes après l'instillation dans l'œil.

On peut en conclure, au vu des concentrations supérieures de kétorolac dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure et des concentrations très faibles voire indétectables dans le plasma après application oculaire, que cette voie d'administration donne lieu à une faible absorption systémique chez le patient.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études aiguës, subaiguës et chroniques de l'ACULARE sur des animaux de laboratoire prouvent l'innocuité de ce médicament. En outre, l'octoxynol 40 a été évalué séparément quant à son innocuité en cas d'application oculaire. ACULARE ne s'est pas avéré irritant, n'a pas présenté d'effet anesthésique local, n'a pas eu d'incidence sur la cicatrisation des lésions cornéennes expérimentales chez les lapins, n'a pas favorisé la diffusion d'infections oculaires expérimentales à *Candida albicans*, au virus Herpes simplex de type 1 ou à *Pseudomonas aeruginosa* chez des lapins et n'a pas provoqué d'augmentation de la pression intra-oculaire dans les yeux de lapins normaux.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Chlorure de sodium
Edétate disodique
Octoxynol 40
Hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture du flacon: 2 ans.

Après ouverture du flacon, ACULARE ne peut être utilisé pendant plus de 4 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température entre 15-25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons compte-gouttes en polyéthylène basse densité (munis de pipettes compte-gouttes en PEBD) contenant 10 ml de solution aqueuse, transparente, incolore à jaune pâle.
Le compte-gouttes normalisé fournit environ 30 gouttes d'ACULARE par ml. Chaque flacon est muni d'un bouchon à vis en polystyrène à haut impact (HIPS).

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie S.A.

Av. Einstein 14
1300 Wavre
Belgique

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE153273

LU : 2007019154

- 0238205 (1*1 flacon 10 ml)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 décembre 1990

Date du renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2024

Date d'approbation: 03/2025