

trometamol cеторолако

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Cristalia Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Solução Oftálmica Estéril 0,5 %

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

trometamol cеторолако

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Solução Oftálmica Estéril

Cartucho contendo 1 frasco plástico opaco gotejador com 5 mL de solução oftálmica estéril de trometamol cеторолако (5mg/mL)

VIA OFTÁLMICA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

trometamol cеторолако 5 mg

veículo estéril q.s.p 1 mL

(Veículo: cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injetáveis).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

O trometamol cеторолако é indicado para alívio dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica, para tratamento e/ou profilaxia da inflamação em pacientes que submeteram-se à cirurgias oculares e cirurgias de extração de catarata e tratamento da dor ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Três estudos clínicos controlados demonstraram que o trometamol cеторолако foi significativamente mais eficaz que seu veículo no alívio dos sinais e sintomas incluindo prurido, lacrimejamento, secreção, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia e eritema causado pela conjuntivite alérgica sazonal.¹⁻⁶

Em dois estudos clínicos duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, 206 pacientes com inflamação ocular moderada a grave receberam trometamol cеторолако ou seu veículo, sem esteroides concomitantes, quatro vezes ao dia por duas semanas, tendo início um dia após a facoemulsificação e implantação de lentes intraoculares. Pacientes tratados com trometamol cеторолако tiveram significativamente menos eritema conjuntival, erupção ciliar, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia e dor quando comparados aos pacientes tratados com o veículo ($p<0.05$).⁷⁻⁸

Em três outros estudos clínicos randomizados, duplos-cegos, de grupos paralelos, 392 pacientes receberam trometamol cеторолако 0,5%, dexametasona 1,0% ou prednisolona 1,0% três vezes ao dia por 3 semanas tendo início um dia antes da cirurgia de catarata para avaliar a ruptura da barreira hematoaquosa, como medido pela fluorofotometria da câmara anterior. Diferenças estatisticamente significativas na ruptura da barreira hemato-aquosa favoreceram o trometamol cеторолако em relação à dexametasona e prednisolona em dois dos estudos de 2 semanas.⁹⁻¹¹

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, 200 pacientes receberam trometamol cеторолако 0,5% ou veículo quatro vezes ao dia imediatamente após cirurgia refrativa por 3 dias seguintes ao procedimento. Quando comparado ao veículo, trometamol cеторолако reduziu significativamente a intensidade da dor. O alívio da dor também foi significativamente melhor para o grupo tratado com trometamol cеторолако. Os pacientes tratados com trometamol cеторолако tiverem incidência significativamente reduzida nas dificuldades em dormir, dificuldade significativamente menor na abertura do olho operado, e nos sintomas de desconforto ocular tais como sensação de corpo estranho nos olhos e fotofobia.

¹ 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

² 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

³ 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

⁴ 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

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Allergan I. Final Report of Study KETO-107-8344, dated April 1996. A vehiclecontrolled 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

⁸ 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

⁹ 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

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O trometamol cеторолако é uma droga anti-inflamatória não-esteroide 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 cеторолако administrado por via sistêmica não causa constrição da pupila.

Em diversos modelos animais, as prostaglandinas demonstraram ser mediadoras de determinados tipos de inflamação intraocular. Estudos experimentais 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 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 oftalmica de trometamol cеторолако 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 cеторолако 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 oftalmica de trometamol cеторолако a 0,5%. Uma gota de solução oftalmica de trometamol cеторолако 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 trometamol cеторолако no plasma (faixa de 10,7 a 22,5 ng/mL)

no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o trometamol cеторолако 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 cеторолако 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 Tmáx. O pico de concentração do fármaco (Cmáx) 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 cеторолако de uso oftálmico, estudos da administração sistêmica mostraram que o fármaco é metabolizado no fígado. Os metabólitos de trometamol cеторолако são para-hidróxi-cеторолако, metabólitos polares, possivelmente o conjugado glicurônico de trometamol cеторолако, e outros componentes desconhecidos. O para-hidróxi-cеторолако é considerado o mais fraco dos compostos relacionados tanto na atividade anti-inflamatória (20% de atividade relativa ao trometamol cеторолако) e atividade analgésica (1% de atividade relativa ao trometamol cеторолако). O para-hidróxi-cеторолако é considerado biologicamente inativo visto que sua concentração plasmática é de aproximadamente 100 vezes inferior a de trometamol cеторолако 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 intraocular após a distribuição desde o humor aquoso até o corpo ciliar – íris.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O trometamol cеторолако é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade anteriormente demonstrada a qualquer um dos componentes da fórmula.

Contraindicado para crianças, somente de uso adulto. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C (FDA – USA)

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O trometamol cеторолако 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 trometamol cеторолако deve ser evitado durante a gravidez avançada.

Lactação

Muitas drogas são excretadas pelo leite humano, portanto, deve-se ter cautela ao administrar trometamol cеторолако 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 trometamol cеторолако não foram estabelecidas em crianças.

Este medicamento não deve ser utilizado crianças.

Pacientes idosos

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

Pacientes que utilizam lentes de contato

O trometamol cеторолако não deve ser utilizado durante o uso de lentes de contato.

O cloreto de benzalcônio presente no trometamol cеторолако pode ser absorvido pelas lentes de contato hidrofílicas e ocasionar a descoloração das mesmas.

As lentes de contato devem ser retiradas antes da instilação de trometamol cеторолако em um ou ambos os olhos, e podem ser recolocadas depois de 15 minutos após a administração do colírio.

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 ou hepática

Não há dados de estudo suficientes para esta 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 o trometamol cеторолако, o qual pode temporariamente prejudicar a capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

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 reumatoide. 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.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade:

O trometamol cеторолако 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 cеторолако 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 cеторолако resultou em aumento de incidência de aberrações cromossômicas nas células de ovário do hamster chinês.

O trometamol cеторолако não prejudicou a fertilidade quando administrado por via oral a ratos machos e fêmeas em doses de até 272 e 484 vezes a dose oftálmica tópica humana máxima recomendada, respectivamente, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção no homem e nos animais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatados interações de trometamol cеторолако 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, ciclopélicos (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 trometamol cеторолако em pacientes que apresentaram sensibilidade anterior a estas drogas.

Foram relatados casos de broncoespasmo ou exacerbação da asma em pacientes que possuem conhecida hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais/aspirina ou histórico de asma associado ao uso de trometamol cеторолако. Recomenda-se cautela no uso de trometamol cеторолако 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 trometamol cеторолако 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 lentos 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

O trometamol cеторолако deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

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.

O trometamol cеторолако é uma solução estéril límpida, incolor a levemente amarelada.

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 tópico ocular. 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.

Para alívio dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica, a dose recomendada usualmente é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), quatro vezes ao dia.

Para profilaxia e redução da inflamação após cirurgias oculares e cirurgias de extração de catarata, a dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), três ou quatro vezes ao dia, iniciando 1 dia antes da cirurgia e continuando por 3 a 4 semanas após a cirurgia.

Para tratamento da dor ocular, a dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s) quatro vezes ao dia, até que a dor pare ou por até 5 dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de trometamol cеторолако.

Reação muito comum (>1/10): dor e irritação passageiras nos olhos, após a aplicação do medicamento.

Reação comum (>1/100 e <1/10): visão borrada, conjuntivite, irite, precipitados ceráticos, hemorragia retinal, edema macular cistoide, sensação de ardor nos olhos, prurido ocular, trauma ocular, pressão intraocular, dor de cabeça. Outras reações foram observadas durante a pós-comercialização de trometamol cеторолако e podem potencialmente ocorrer: irritação ocular e ceratite ulcerativa. Também foram relatados casos de broncoespasmo ou exacerbação da asma em pacientes com hipersensibilidade conhecida a anti-inflamatórios não esteroidais/aspirina, ou histórico de asma associado ao uso de trometamol cеторолако.

Em caso 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

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

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

MS Nº 1.0298.0281

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número de expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2013	19/11/2013	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão do medicamento referência Acular (Allergan), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 08/04/2013, e conforme RDC 47/09.