

trometamol cetorolaco

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Solução oftálmica

0,5%

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

trometamol ceterolaco

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica estéril. Frasco com 5 mL.

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (= 35 gotas) de solução oftálmica estéril de trometamol ceterolaco contém:

trometamol ceterolaco..... 5,0 mg (0,143 mg/gota)

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, água destilada, octoxinol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Trometamol ceterolaco 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 trometamol ceterolaco 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 duplos-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, 206 pacientes com inflamação ocular moderada a grave receberam ceterolaco trometamol ou seu veículo, sem esteróides concomitantes, quatro vezes ao dia por duas semanas, tendo início um dia após a facoemulsificação e implantação de lentes intra-oculares. Pacientes tratados com trometamol ceterolaco 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 ceterolaco 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 ceterolaco trometamol em relação a dexametasona e prednisolona em dois dos estudos de 2 semanas.⁹⁻¹¹

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, 200 pacientes receberam ceterolaco 0,5% ou veículo quatro vezes ao dia imediatamente após cirurgia refrativa por 3 dias seguintes ao procedimento.

Quando comparado ao veículo, ceterolaco reduziu significativamente a intensidade da dor. O alívio da dor também foi significativamente melhor para o grupo tratado com ceterolaco. Os pacientes tratados com ceterolaco tiveram 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, Syntax 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 trometamol ceterolaco 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 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
- 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 ceterolaco trometamol 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 ceterolaco trometamol 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 oftálmica de ceterolaco trometamol 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 ceterolaco trometamol reduz os níveis de prostaglandina E2 (PGE2) no humor aquoso. A concentração média de PGE2 foi 80 pg/mL no humor aquoso dos olhos que recebiam veículo, e 28 pg/mL nos olhos que receberam solução oftálmica de ceterolaco trometamol a 0,5%. Uma gota de solução oftálmica de ceterolaco trometamol a 0,5% foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de ceterolaco no plasma (faixa de 10,7 a 22,5 ng/mL) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o ceterolaco trometamol 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 cetorolaco trometamol a 0,5% marcado com ^{14}C foi estudada e descobriu-se que é amplamente distribuída nos tecidos oculares com maior retenção na córnea e na esclera. As concentrações máximas no tecido foram encontradas em 0,5 a 1,0 hora após a administração, exceto no corpo ciliar - íris, o qual levou 4,0 horas até o $T_{\text{máx}}$. O pico de concentração do fármaco ($C_{\text{máx}}$) na córnea foi de 6,06 $\mu\text{g Eq/g}$ e na esclera 1,73 $\mu\text{g Eq/g}$. O pico de concentração no humor aquoso foi de 0,22 $\mu\text{g Eq/mL}$.

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

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

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Trometamol cetorolaco é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade anteriormente demonstrada a qualquer um dos componentes da fórmula.

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. Trometamol cetorolaco 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 cetorolaco deve ser evitado durante a gravidez avançada.

Lactação

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

Pacientes idosos

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

Pacientes que utilizam lentes de contato

Trometamol cetorolaco não deve ser utilizado durante o uso de lentes de contato.

O cloreto de benzalcônio presente no trometamol cetorolaco 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 cetorolaco 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 trometamol cetorolaco, 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 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.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade:

O cetorolaco trometamol 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 cetorolaco trometamol 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 cetorolaco trometamol resultou em aumento de incidência de aberrações cromossômicas nas células de ovário do hamster chinês. O cetorolaco trometamol 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 cetorolaco trometamol 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, midríáticos, cicloplégicos (por exemplo, acetilcolina, atropina, epinefrina, fisostigmina, fenilefrina, maleato de timolol), hialuronidase, anestésicos locais (por exemplo, cloridrato de bupivacaína, cloridrato de ciclopentolato, cloridrato de lidocaína, tetracaína) ou corticosteróides.

Sensibilidade cruzada

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

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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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.

Após aberto, válido por 60 dias.

Trometamol cetorolaco é uma solução estéril límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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 cetorolaco.

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 cetorolaco 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 cetorolaco.

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, acidentalmente, 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.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0356

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08.04.2013



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/07/2013	0542331137	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	0542331137	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	Atualização de acordo com a bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico em 08/04/2013	VP e VPS	5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
		10452 – GENÉRICO – Notificação de atltteração de texto de bula – RDC 60/12			10452 – GENÉRICO – Notificação de atltteração de texto de bula – RDC 60/12		- Identificação do medicamento	VP e VPS	5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML