



**CETROLAC<sup>®</sup>**  
**(trometamol ceterolaco)**

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução oftálmica

5 mg/mL

**Solução oftálmica estéril**

---

**IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Solução oftálmica estéril 5 mg/mL: embalagem contendo frasco de 5 mL.

**USO OFTÁLMICO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL (33 gotas) contém:

trometamol ceterolaco.....5 mg (0,151 mg/gota).

Veículo: edetato dissódico di-hidratado, cloreto de benzalcônio, octoxinol, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

CETROLAC 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 5 mg/mL 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.<sup>1-6</sup>

Em dois estudos clínicos duplos-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, 206 pacientes com inflamação ocular moderada a grave receberam trometamol ceterolaco ou seu veículo, sem esteroides concomitantes, quatro vezes ao dia por duas semanas, tendo início um dia após a faoemulsificação e implantação de lentes intra-oculares. Pacientes tratados com trometamol ceterolaco 5 mg/mL tiveram significativamente menos eritema conjuntival, erupção ciliar, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia e dor quando comparados aos pacientes tratados com o veículo ( $p < 0,05$ ).<sup>7-8</sup>

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 trometamol ceterolaco em relação a dexametasona e prednisolona em dois dos estudos de 2 semanas.<sup>9-11</sup>

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.

**Referências bibliográficas**

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, Syntex 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 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 trometamol cetorolaco é uma droga anti-inflamatória não-esteróide 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 cetorolaco 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 trometamol cetorolaco 5 mg/mL foram instiladas nos olhos dos indivíduos, 12 horas e 1 hora antes da extração de catarata atingindo 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 cetorolaco reduz os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) no humor aquoso. A concentração média de PGE<sub>2</sub> foi 80 pg/mL no humor aquoso dos olhos que recebiam veículo, e 28 pg/mL nos olhos que receberam solução oftálmica de trometamol cetorolaco a 5 mg/mL. Uma gota de solução oftálmica de trometamol cetorolaco a 0,5% foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de cetorolaco no plasma (faixa de 10,7 a 22,5 ng/mL) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o trometamol cetorolaco 10 mg é administrado por via sistêmica a cada 6 horas, os níveis plasmáticos máximos ficaram em torno de 960 ng/mL.

##### Distribuição

Uma solução oftálmica de trometamol cetorolaco a 0,5% marcado com <sup>14</sup>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<sub>máx</sub>. O pico de concentração do fármaco (C<sub>máx</sub>) 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 cetorolaco de uso oftálmico, estudos da administração sistêmica mostraram que o fármaco é metabolizado no fígado. Os metabólitos de trometamol cetorolaco 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 anti-inflamatória (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. CONTRAINDICAÇÕES

CETROLAC 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.

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

#### Lactação

Muitas drogas são excretadas pelo leite humano, portanto, deve-se ter cautela ao administrar CETROLAC 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

CETROLAC não deve ser utilizado durante o uso de lentes de contato.

O cloreto de benzalcônio presente no CETROLAC 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 CETROLAC 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**

Não há dados de estudo específicos para esta população e, portanto, não podem ser feitas recomendações específicas de dosagem.

#### **Pacientes com insuficiência 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 CETROLAC, o qual pode temporariamente prejudicar a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. O paciente deve aguardar até que sua visão normalize antes de dirigir ou 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 ceterolaco 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 ceterolaco 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 ceterolaco resultou em aumento de incidência de aberrações cromossômicas nas células de ovário do hamster chinês.

O trometamol ceterolaco não prejudicou a fertilidade quando administrado por via oral a coelhos e ratos em doses de até 109 e 303 vezes a dose oftálmica tópica humana máxima recomendada, respectivamente, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção no homem e nos animais.

Quando administrado, via oral após o 17º dia de gestação, em doses até 45 vezes a dose oftálmica humana máxima recomendada, respectivamente, em mg/kg, assumindo 100% de absorção em humanos e animais, trometamol ceterolaco resulta em distocia e aumento de mortalidade do filhote.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram relatados interações de trometamol ceterolaco 5 mg/mL 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, 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.

O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteróides tópicos podem aumentar o potencial para problemas na cicatrização.

#### **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 CETROLAC 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 ceterolaco. Recomenda-se cautela no uso de CETROLAC 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 híemas) em conjunto com cirurgias.

É recomendável que CETROLAC 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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

**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.**

**Aspecto físico:** solução límpida, livre de partículas.

**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 oftálmico. 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 CETROLAC.

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

Reação comum ( $\geq 1/100$  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 após o uso de trometamol cetorolaco durante a pós-comercialização: irritação ocular, edema palpebral e ocular, hiperemia ocular e conjuntival, secreção ocular, dor nos olhos, prurido nos olhos e ceratite ulcerativa. Também foram relatados casos de broncoespasmo ou exarcebação da asma em pacientes com hipersensibilidade conhecida a anti-inflamatórios não esteroidais/aspirina, ou histórico de asma associado ao uso de trometamol cetorolaco.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, 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.**

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1286

### UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90  
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000  
CNPJ: 60.665.981/0001-18  
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas  
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:  
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550  
Bairro Aeroporto  
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100  
CNPJ: 60.665.981/0005-41  
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559





CETROLAC<sup>®</sup> MD  
(trometamol ceterolaco)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Solução oftálmica estéril

4 mg/mL

**Solução oftálmica estéril**

---

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Solução oftálmica estéril 4,0 mg/mL: embalagem contendo frasco de 10 mL ou 5 mL.

**USO OFTÁLMICO****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS****COMPOSIÇÃO:**

Cada mL (27 gotas) contém:

trometamol cetorolaco..... 4 mg (0,148 mg/gota)

Veículo: octoxinol, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

CETROLAC MD é indicado para redução da dor, sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia, ardência e lacrimejamento dos olhos após cirurgia refrativa da córnea.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplamente mascarados, veículo controlado, de grupos paralelos, envolvendo 313 pacientes, o trometamol cetorolaco foi efetivo no tratamento da dor ocular e sintomas oculares de sensação de corpo estranho nos olhos, fotofobia, ardência e lacrimejamento quando utilizado 4 vezes ao dia, por até quatro dias após cirurgia de ceratectomia fotorefrativa.

Diferenças significantes favoreceram o trometamol cetorolaco para a redução da dor ocular e ardência após cirurgia de ceratectomia fotorefrativa. Os resultados dos estudos clínicos indicam que o trometamol cetorolaco não apresenta efeito significativo sobre a pressão intraocular.

Nenhuma diferença clínica ou estatisticamente significativa foi encontrada entre a solução oftálmica de trometamol cetorolaco 4 mg/mL e placebo na frequência, tipo, intensidade ou causalidade de eventos adversos.

Em estudos de tolerância e de segurança, nas quais voluntários saudáveis receberam uma única gota de solução oftálmica trometamol cetorolaco em um olho e solução salina no outro, 5 de 10 indivíduos relataram irritação leve e transitória no olho tratado com cetorolaco. Exames em 1 hora e uma semana após a administração não revelaram eventos adversos significativos.<sup>1,2</sup>

**Referências bibliográficas**

1. 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 postphthorefractive keratectomy patients. 2002. Ref Type: Data File

2. 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 postphthorefractive keratectomy patients. 2002. Ref Type: Data File

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O trometamol cetorolaco 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 cetorolaco 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 trometamol cetorolaco 5 mg/mL 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 cetorolaco reduz os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) no humor aquoso. A concentração média de PGE<sub>2</sub> foi 80 pg/mL no humor aquoso dos olhos que recebiam veículo, e 28 pg/mL nos olhos que receberam solução oftálmica de trometamol cetorolaco a 5 mg/mL. Uma gota de solução oftálmica de trometamol cetorolaco a 5 mg/mL foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de cetorolaco no plasma (faixa de 10,7 a 22,5 ng/mL) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando

o trometamol ceterolaco 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 ceterolaco a 5 mg/mL marcado com <sup>14</sup>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<sub>máx</sub>. O pico de concentração do fármaco (C<sub>máx</sub>) 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 ceterolaco de uso oftálmico, estudos da administração sistêmica mostraram que o fármaco é metabolizado no fígado. Os metabólitos de trometamol ceterolaco são para-hidróxi-ceterolaco, metabólitos polares, possivelmente o conjugado glicurônico de ceterolaco, e outros componentes desconhecidos. O para-hidróxi-ceterolaco é considerado o mais fraco dos compostos relacionados tanto na atividade anti-inflamatória (20% de atividade relativa ao ceterolaco) e atividade analgésica (1% de atividade relativa ao ceterolaco). O para-hidróxi-ceterolaco é considerado biologicamente inativo visto que sua concentração plasmática é de aproximadamente 100 vezes inferior a de ceterolaco 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**

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

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos de idade.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Gravidez e Lactação**

Categoria de risco na gravidez: C.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. CETROLAC MD 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 CETROLAC MD deve ser evitado durante a gravidez avançada.

#### **Lactação**

Muitas drogas são excretadas pelo leite humano, portanto, deve-se ter cautela ao administrar CETROLAC MD 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 CETROLAC MD não foram estabelecidas em crianças menores de 3 anos de idade.

#### **Pacientes idosos**

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

#### **Pacientes que utilizam lentes de contato**

CETROLAC MD não deve ser utilizado durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes. Por estes motivos, os pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las após a administração de CETROLAC MD.

#### **Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico**

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

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Não há dados de estudo específicos para esta população e, portanto, não podem ser feitas recomendações específicas de dosagem.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não há dados de estudo suficientes para esta população e, portanto, não podem ser feitas recomendações específicas de dosagem.

#### **Efeitos sobre a córnea**

O uso de anti-inflamatórios não esteroideais 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 ceterolaco 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 ceterolaco 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 ceterolaco resultou em aumento de incidência de aberrações cromossômicas nas células de ovário do hamster chinês.

O trometamol ceterolaco não prejudicou a fertilidade quando administrado por via oral a coelhos e ratos em doses de até 109 e 303 vezes a dose oftálmica tópica humana máxima recomendada, respectivamente, com base em mg/kg, assumindo-se 100% de absorção no homem e nos animais. Quando administrado, via oral após o 17º dia de gestação, em doses até 45 vezes a dose oftálmica humana máxima recomendada, respectivamente, em mg/kg, assumindo 100% de absorção em humanos e animais, trometamol ceterolaco resulta em distocia e aumento de mortalidade do filhote.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações de trometamol ceterolaco 5 mg/mL 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, midríaticos, 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 corticosteroides.

### 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 CETROLAC MD 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 ceterolaco. Recomenda-se cautela no uso de CETROLAC MD 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 AINs aplicados nos olhos podem causar aumento no sangramento de tecidos oculares (incluindo hifemas) em conjunto com cirurgias.

É recomendável que CETROLAC MD 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 AINs tópicos podem deixar mais lento ou retardar a cicatrização (restauração de integridade do tecido lesado). O uso simultâneo dos AINs tópicos e dos esteroides tópicos pode aumentar o potencial para os problemas de cicatrização.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C); proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

**Cetrolac MD (10 mL): Após aberto válido por 60 dias.**

**Cetrolac MD (5 mL): Após aberto válido por 30 dias.**

**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.**

**Aspecto físico:** solução 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 oftálmico. 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.

A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), quatro vezes ao dia por até quatro dias, ou a critério médico.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de CETROLAC MD.

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): hiperemia conjuntival, infiltrados corneanos, edema ocular, dor ocular.

Outras reações foram observadas durante a pós-comercialização de CETROLAC MD e podem potencialmente ocorrer: ceratite ulcerativa, secreção ocular, edema ocular, edema palpebral e hiperemia ocular.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, 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.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Registro MS – 1.0497.1286

**UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90  
Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-000  
CNPJ 60.665.981/0001-18  
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas  
CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fabril:  
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550  
Bairro Aeroporto  
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100  
CNPJ: 60.665.981/0005-41  
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559





CETROLAC<sup>®</sup>  
(trometamol cetorolaco)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

30 mg/mL

# CETROLAC®

trometamol cetorolaco



## Solução injetável

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

#### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 30 mg/mL: embalagem contendo 10 ampolas de 1 mL.

#### USO ENDOVENOSO E INTRAMUSCULAR

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

#### COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

trometamol cetorolaco.....30 mg

Veículo: cloreto de sódio, álcool etílico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

CETROLAC está indicado para o controle, em curto prazo, da dor aguda de intensidade moderada a grave, que requeira analgesia equivalente a um opioide, como nos pós-operatórios. Não está indicado para condições nas quais a dor é crônica.

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O trometamol cetorolaco em dose única ou em múltiplas doses de 10 a 30 mg por via intramuscular ou endovenosa promove analgesia equivalente às doses padrão de alguns opioides.<sup>1,2,3</sup>

Pacientes tratados com trometamol cetorolaco apresentam uma diminuição de 25% a 50% do consumo de opioides durante as primeiras 24 a 48 horas do pós-operatório de diversos tipos de cirurgia de médio e grande porte.<sup>4,5,6,7</sup>

Quando administrado por via intramuscular ou endovenosa, uma dose única de cetorolaco 30 mg foi significativamente superior ao diclofenaco 75 mg.<sup>8</sup>

##### Referências bibliográficas

1. Powell H, Smallman JM, Morgan M. Comparison of intramuscular ketorolac and morphine in pain control after laparotomy. *Anaesthesia* 1990;45:538-42.
2. Ebersson CP, Pacicca DM, Ehrlich MG. The role of Ketorolac in decreasing length of stay and narcotic complications in the postoperative pediatric orthopaedic patient. *J Pediatr Orthop* 1999;19(5):688-96.
3. Lieh-Lai MW, Kauffmann RE, Uy HG, *et al.* A randomized comparison of ketorolac tromethamine and morphine for postoperative analgesia in critically ill children. *Crit Care Med* 1999;27(12):2786-91.
4. Freedland SJ, Blanco-Yarosh M, Sun JC, *et al.* Ketorolac-based analgesia improves outcomes for living kidney donors. *Transplantation* 2002; 73(5):741-5.
5. O'Donovan S, Ferrara A, Larach S, Williamson P. Intraoperative use of Toradol facilitates outpatient hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37(8):793-9.
6. Coloma M, White PF, Huber Jr PH, *et al.* The effect of ketorolac on recovery after anorectal surgery: intravenous versus local administration. *Anesth Analg* 2000;90:1107-10.
7. Pernice LM, Bartalucci B, Bencini L, *et al.* Early and late (ten years) experience with circular stapler hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2001;44(6):836-41.
8. Morrow BC, Bunting H, Milligan KR. A comparison of diclofenac and ketorolac for postoperative analgesia following day-case arthroscopy of the knee joint. *Anesthesia* 1993;48:585-7.

##### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O trometamol cetorolaco é um potente analgésico da classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), com propriedade analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Inibe a síntese de prostaglandina por meio da inibição do sistema de enzima ciclo-oxigenase. O trometamol cetorolaco é uma mistura racêmica de enantiômeros, com a forma (-)S exercendo a atividade analgésica.

Este medicamento não apresenta efeito significativo sobre o sistema nervoso central (SNC) em animais nem propriedade sedativa ou ansiolítica. Não é um opioide e não tem efeito nos receptores opioides centrais. Não possui efeito intrínseco sobre a respiração e não exacerba a depressão respiratória causada pelos opioides ou por sedação.

##### Farmacocinética

###### Absorção

Após a administração intramuscular em voluntários jovens e saudáveis, o cetorolaco é rápida e completamente absorvido, com um pico médio de concentração plasmática de 2,2 – 3,0 µg/mL, ocorrendo, em média, 50 minutos após uma dose única de 30 mg.

Já com a administração endovenosa de uma dose única de 10 mg no mesmo tipo de população, o pico médio de concentração plasmática é de 2,4 µg/mL, ocorrendo, em média, de 5,4 minutos após a administração da dose.

Na infusão contínua, após uma dose inicial de 30 mg em voluntários jovens e saudáveis, o pico médio de concentração plasmática ocorreu após cerca de cinco minutos e, mantendo-se infusão de 5 mg/h, mantém-se a concentração plasmática nos mesmos níveis daqueles atingidos com doses de 30 mg intramuscular a cada seis horas.

### Distribuição

A farmacocinética do ceterolaco em adultos jovens e saudáveis é linear após dose única e doses múltiplas por via IM ou EV. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico (*steady-state*) são alcançadas após a quarta dose, quando o trometamol ceterolaco é administrado em *bolus* EV a cada seis horas a adultos jovens e saudáveis.

Mais de 99% do ceterolaco no plasma é ligado às proteínas, com um volume médio de distribuição de 0,15 L/kg após a administração IM e EV de doses únicas de 10 mg em adultos jovens e saudáveis. A ligação às proteínas plasmáticas é independente da concentração. Como ceterolaco é um fármaco muito potente e presente em baixas concentrações no plasma, não se espera que ele desloque as ligações proteicas de outras medicações.

Praticamente todo o medicamento circulante no plasma (96%) está na forma inalterada ou como seu metabólito farmacologicamente inativo p-hidroxiceterolaco.

O ceterolaco atravessa a placenta em, aproximadamente, 10% da concentração sérica materna e tem sido detectado no leite materno em baixas concentrações.

### Metabolismo

Este medicamento é amplamente metabolizado no fígado, principalmente por meio da conjugação com o ácido glicurônico e em menor grau por p-hidroxilação.

### Eliminação

A principal via de excreção do ceterolaco e seus metabólitos é renal. Aproximadamente 92% da dose administrada é encontrada na urina, cerca de 40% como metabólitos e 60% como fármaco inalterado.

Aproximadamente outros 6% da dose são excretados nas fezes. Em média, a meia-vida plasmática terminal é de 5,3 horas, variando de 2,4 a 9,2 horas, e a depuração plasmática total é de cerca de 0,023 L/h/kg, em indivíduos jovens e saudáveis.

### Farmacocinética em situações clínicas especiais

#### - Idosos (≥ 65 anos de idade)

Nos idosos, a meia-vida plasmática terminal de trometamol ceterolaco é prolongada, quando comparada com adultos jovens e saudáveis, sendo em média de sete horas, variando de 4,3 a 8,6 horas. A depuração plasmática total pode estar reduzida para cerca de 0,019 L/h/kg, também em comparação à de adultos jovens saudáveis.

#### - Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de trometamol ceterolaco está diminuída, como se percebe por meio de uma meia-vida plasmática prolongada e a depuração plasmática total reduzida, quando comparada com adultos jovens e saudáveis. A taxa de eliminação é reduzida proporcionalmente ao grau de insuficiência renal, exceto para pacientes com insuficiência renal grave, nos quais existe maior depuração de ceterolaco que o estimado a partir do grau de insuficiência renal isolada.

#### - Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática não apresentam alterações clínicas importantes na farmacocinética de trometamol ceterolaco, apesar de haver aumento estatisticamente significativo do  $T_{max}$  e da meia-vida terminal, em comparação com voluntários adultos jovens e saudáveis.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

CETROLAC, assim como os outros AINEs, é contraindicado a pacientes com história de sangramento ou perfuração gastrointestinal ou de úlcera péptica ou hemorragia digestiva recorrente (dois ou mais episódios distintos e comprovados de ulceração ou sangramento).

Assim como nos outros AINEs, CETROLAC é contraindicado a pacientes com insuficiência cardíaca severa.

CETROLAC é contraindicado a pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica > 442 µmol/L) ou a pacientes sob-risco de falência renal causada pela redução da volemia ou desidratação, pois pode ocorrer toxicidade renal.

CETROLAC também é contraindicado durante o trabalho de parto e o parto, por causa do seu efeito inibidor da síntese de prostaglandinas, o que pode afetar adversamente a circulação fetal e inibir as contrações uterinas, aumentando assim o risco de hemorragia uterina.

CETROLAC é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao ceterolaco ou outros AINEs e a pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico ou outros inibidores da síntese de prostaglandina induzem reações alérgicas (reações do tipo anafiláticas graves foram observadas nesses pacientes).

CETROLAC está contraindicado como analgesia profilática em grandes cirurgias, por causa da inibição da agregação plaquetária, e no intraoperatório, por causa do aumento do risco de sangramento. CETROLAC inibe a função plaquetária e, por isso, é contraindicado a pacientes com sangramento cerebrovascular suspeito ou comprovado, a pacientes submetidos a cirurgias com alto risco de hemorragia ou hemostasia incompleta e àqueles sob-risco de sangramento.

CETROLAC é contraindicado a pacientes que usam ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.

CETROLAC não deve ser usado para administração neuroaxial (epidural ou espinhal), por causa do seu componente alcoólico.

As associações entre CETROLAC e oxipenfilina e entre CETROLAC e probenecida são contraindicadas (ver item “6. Interações medicamentosas”).

CETROLAC não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos de idade.**

#### **Categoria de risco na Gravidez D**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante de CETROLAC com outros AINEs, incluindo os inibidores seletivos de ciclo-oxigenase-2, deve ser evitado.

Para minimizar os eventos indesejáveis, deve-se utilizar a menor dose e o menor tempo de tratamento necessário para o controle dos sintomas.

- **Efeitos hematológicos:** CETROLAC inibe a agregação plaquetária, reduz as concentrações de tromboxano e prolonga o tempo de sangramento. Diferentemente dos efeitos prolongados do ácido acetilsalicílico, a função plaquetária volta ao normal dentro de 24 a 48 horas depois que CETROLAC é descontinuado. Deve-se ter muito cuidado no uso de CETROLAC em pacientes com distúrbios de

coagulação. Esses pacientes devem ser monitorados rigorosamente. Apesar dos estudos não indicarem uma interação significativa entre CETROLAC e varfarina ou heparina, o uso concomitante de CETROLAC com terapias que afetam a hemostasia, incluindo doses terapêuticas de anticoagulantes (varfarina), baixa dose profilática de heparina (2.500 – 5.000 unidades a cada 12 horas) e dextran, pode estar associado com aumento do risco de sangramento. A administração de CETROLAC a esses pacientes deve ser feita com extremo cuidado, e esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados hematomas e outros sinais de hemorragia da cicatriz cirúrgica em associação ao uso perioperatório de CETROLAC. Os médicos devem estar cientes do risco potencial de sangramento quando a hemostasia é crítica, em casos como ressecção de próstata, amidalectomias ou em cirurgias cosméticas.

- **Retenção hídrica e edema:** foram relatados retenção hídrica, hipertensão e edema com o uso de CETROLAC e, portanto, deve ser usado com cuidado em pacientes com descompensação cardíaca ou hipertensão ou condições similares.

- **Reações cutâneas:** reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs. Os pacientes estão mais expostos a essas reações no início do tratamento. CETROLAC deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesão nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

- **Ulceração gastrointestinal, sangramento e perfuração:** sangramentos gastrintestinais, ulcerações ou perfurações podem ser fatais em pacientes tratados com todos AINEs, incluindo CETROLAC, a qualquer tempo do tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou história pregressa de eventos gastrintestinais graves. Pacientes idosos apresentam maior frequência de eventos adversos, principalmente sangramentos e perfurações gastrintestinais, podendo ser fatais. Pacientes debilitados têm menor tolerância a ulcerações e sangramentos que os demais pacientes. A história pregressa de doença ulcerativa péptica aumenta a possibilidade do desenvolvimento de complicações gastrintestinais durante a terapia com CETROLAC.

A maioria dos eventos gastrintestinais fatais associados a anti-inflamatórios não esteroides ocorreu em pacientes debilitados e / ou idosos. Quanto maior a dose de AINEs, incluindo CETROLAC, maior o risco de ocorrer sangramento gastrointestinal, perfuração ou ulcerações, principalmente em pacientes com úlceras complicadas com hemorragias ou perfurações e em idosos com dose diária média superior a 60 mg/dia.

O risco de ocorrer sangramento gastrointestinal clinicamente importante é dose dependente. Os pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose possível. Para esses pacientes e para os pacientes que fazem uso de medicamentos que aumentem o risco de problemas gastrintestinais (por exemplo: ácido acetilsalicílico), deve ser considerada a terapia associada com agentes protetores da mucosa gástrica (por exemplo: misoprostol ou inibidores da bomba de prótons).

- Os AINEs devem ser administrados com cautela a pacientes com doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que pode ocorrer exacerbação dessas doenças. Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente quando idosos, devem relatar qualquer sintoma abdominal incomum (especialmente sangramento gastrointestinal). Na presença de sangramentos ou perfurações gastrintestinais, o tratamento com CETROLAC deve ser suspenso.

- Pacientes que recebem tratamentos concomitantes que aumentem o risco de ulcerações ou sangramento, como corticoides orais, anticoagulantes (por exemplo: varfarina), inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou agentes antiplaquetários (por exemplo: ácido acetilsalicílico) devem ter cautela (ver item “6. Interações medicamentosas”).

- **Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares:** foram relatados retenção hídrica, hipertensão e edema durante a terapia com AINEs em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva de leve a moderada.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de coxibes e alguns AINEs (principalmente em altas doses) pode estar associado a pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), principalmente em altas doses. Apesar do ceterolaco não ter aumentado os eventos trombóticos, como infarto do miocárdio, não há dados suficientes para excluir esse risco.

Pacientes com pressão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doença arterial periférica e/ou distúrbio cerebrovascular só devem ser tratados com CETROLAC após avaliação cuidadosa. Deve-se avaliar criteriosamente o uso do medicamento em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por exemplo: hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus* e tabagismo).

- **Efeito renal:** como outros AINEs, CETROLAC deve ser usado com cautela em paciente com insuficiência renal ou história de doença renal por ser um inibidor potencial da síntese de prostaglandina. Pode ocorrer toxicidade renal com CETROLAC e com outros AINEs em pacientes com redução da volemia ou outra condição que diminua o fluxo sanguíneo renal, situações nas quais as prostaglandinas renais desempenham papel importante na manutenção da perfusão renal.

Nessas situações a administração de CETROLAC ou de outro AINE pode causar inibição dose dependente da formação de prostaglandina e desencadear insuficiência renal. Os pacientes com maior risco de apresentar essa reação são aqueles com insuficiência renal, hipovolemia, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, os que usam diuréticos e idosos. A suspensão de CETROLAC ou de outros AINEs é geralmente seguida do retorno da função renal ao estado pré-tratamento.

- **Efeitos anafiláticos:** ocorrem principalmente, mas não exclusivamente, em pacientes com história de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, outros AINEs ou CETROLAC e incluem, mas não estão limitados a: anafilaxia, broncoespasmo, rubor, erupção cutânea, hipotensão, edema laríngeo e angioedema.

CETROLAC deve ser usado com cautela em pacientes com história de asma e com síndrome completa ou parcial de pólipos nasais, angioedema e broncoespasmo.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

##### **Idosos acima de 65 anos de idade**

A depuração de trometamol ceterolaco pode ser mais lenta, e essa população é mais sensível aos efeitos adversos dos AINEs. Portanto, deve-se ter mais cuidado e reduzir a dose nesses casos. Recomenda-se a dose mais baixa dentro do intervalo sugerido (ver item “5. Advertências e precauções”).

##### **Insuficiência renal**

Uma vez que CETROLAC e seus metabólitos são excretados basicamente pelos rins, em pacientes com *clearance* de creatinina reduzido, ocorrerá diminuição da depuração do fármaco. CETROLAC é contra-indicado em casos de insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica > 442 µ mol/L) e deve ser usado com cautela em casos de insuficiência renal leve (creatinina sérica 170 – 442

µmol/L). Esses pacientes devem receber uma dose reduzida à metade (não excedendo 45 mg/dia). O trometamol cetorolaco não é significativamente dialisável.

Nas crianças (≥ 16 anos) que receberam dose única EV de cetorolaco (0,5 a 0,6 mg/kg): o volume de distribuição e os valores de depuração foram maiores que as dos adultos, provavelmente por causa do maior volume líquido corporal e/ou menor ligação proteica em crianças. Os valores da meia-vida de eliminação do cetorolaco foram semelhantes.

CETROLAC não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

O prolongamento do período de gestação e/ou atraso no parto foram observados em ratos.

- Teratogenicidade: não houve evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos estudados em doses tóxicas de trometamol cetorolaco para as mães.

- Fertilidade: o uso de CETROLAC, assim como de qualquer medicamento inibidor da ciclo-oxigenase e da síntese de prostaglandinas, pode prejudicar a fertilidade e não é recomendado a mulheres que estejam tentando engravidar. A retirada de CETROLAC deve ser considerada em mulheres com dificuldade em engravidar ou que estejam em investigação de infertilidade.

#### **Efeitos sobre a capacidade de operar máquinas ou dirigir veículos**

Alguns pacientes podem apresentar sonolência, tontura, vertigem, insônia ou depressão com o uso de CETROLAC.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículo ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Até o momento, não há informações de que CETROLAC (trometamol cetorolaco) possa causar *doping*.

A duração do tratamento à base de cetorolaco se restringirá a:

- injetável: Não deve ser superior a dois dias.

As doses se restringirão a:

- dose máxima para jovens: 90 mg/dia

- dose máxima para idosos: 60 mg/dia.

O tratamento deve ser iniciado em ambiente hospitalar.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- Os AINEs podem potencializar o efeito de anticoagulantes, como a varfarina (ver item “5. Advertências e precauções”).

- Há aumento do risco de sangramento gastrointestinal quando agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina são combinados com AINEs.

- Em pacientes em uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs, o risco de reações adversas graves relacionadas aos AINEs pode estar aumentado.

- Quando CETROLAC é administrado concomitantemente à oxpentofilina, ocorre aumento da tendência de sangramento (ver item “4. Contraindicações”).

- O tratamento concomitante com probenecida é contraindicado devido à diminuição da depuração plasmática e do volume de distribuição de CETROLAC, com consequentes aumentos da concentração plasmática e na meia-vida do medicamento (ver item “4. Contraindicações”).

- Tem sido relatado que alguns medicamentos inibidores da síntese da prostaglandina reduzem a depuração do metotrexato e possivelmente aumentem sua toxicidade.

- A inibição da depuração renal do lítio, levando ao aumento de sua concentração plasmática, tem sido relatada com alguns medicamentos inibidores da síntese de prostaglandina. Existem relatos de aumento da concentração plasmática de lítio durante a terapia com trometamol cetorolaco.

- O trometamol cetorolaco não altera a ligação proteica da digoxina. Estudos *in vitro* indicam que, em concentrações terapêuticas de salicilato (300 µg/mL), a ligação de foi reduzida em, aproximadamente, 99,2% a 97,5%, representando aumento potencial na concentração plasmática deste medicamento livre em duas vezes. As concentrações terapêuticas de digoxina, varfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofeno, fenitoína e tolbutamida não alteram a ligação proteica de CETROLAC.

- O trometamol cetorolaco reduziu a resposta diurética da furosemida em indivíduos saudáveis e normovolêmicos em aproximadamente 20%. Portanto, deve-se ter cuidado especial em pacientes com descompensação cardíaca.

- Os AINEs podem reduzir o efeito de diuréticos e anti-hipertensivos. O risco de insuficiência renal aguda, geralmente reversível, pode aumentar em alguns pacientes com comprometimento da função renal (por exemplo: pacientes desidratados e idosos), quando inibidores da ECA e/ou antagonistas de angiotensina II são combinados com AINEs. No entanto, a combinação deve ser administrada com cautela, especialmente em idosos. A dose nesses pacientes deve ser adequadamente ajustada. A função renal deve ser avaliada após o início da terapia combinada e, a partir desse momento, monitorada periodicamente.

- Demonstrou-se que trometamol cetorolaco reduz a necessidade de analgesia concomitante com opioide quando é utilizado para o alívio da dor pós-operatória.

- Abuso/dependência: trometamol cetorolaco é isento de potencial de dependência. Não foram observados sintomas de abstinência após sua descontinuação abrupta.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após preparo da solução diluída, utilizar num prazo de 24 horas.

**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.**

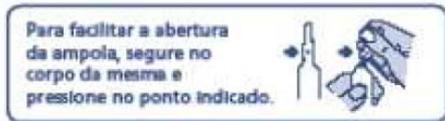
**Aspecto físico:** líquido límpido, amarelo claro, livre de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de usar**



CETROLAC pode ser usado por via intramuscular (IM), em dose única ou doses múltiplas, e por via endovenosa (EV), em *bolus* ou em infusão. As doses EV em *bolus* devem ser administradas em período mínimo de 15 segundos.

A administração IM deve ser feita de forma lenta e profunda no músculo.

Para a administração das doses por infusão endovenosa (EV), CETROLAC é compatível com solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico), dextrose (soro glicosado) 5%, Ringer, Ringer-Lactato ou solução Plasmalyte. A concentração recomendada de trometamol cetorolaco é de 30 mg/50ml para todas as soluções citadas. Após o preparo da solução diluída, utilizar num prazo máximo de 24 horas.

Estas soluções quando misturadas nas soluções EV que contém garrafas ou bolsas-padrão de administração, são compatíveis com aminofilina, cloridrato de lidocaína, sulfato de morfina, cloridrato de meperidina, cloridrato de dopamina, insulina regular humana e heparina sódica. A compatibilidade com outras drogas é desconhecida.

#### Observações especiais - incompatibilidades

CETROLAC não deve ser misturado em pequeno volume (por exemplo, em uma seringa) com sulfato de morfina, cloridrato de petidina, cloridrato de prometazina ou cloridrato de hidroxizina, uma vez que ocorrerá precipitação do medicamento.

O efeito analgésico começa em cerca de 30 minutos, com efeito máximo em uma a duas horas após sua administração. A duração da analgesia é geralmente de quatro a seis horas.

CETROLAC não deve ser usado para administração epidural ou espinhal (ver item "4. Contraindicações").

Deve-se corrigir a hipovolemia antes da administração de CETROLAC assim como de outros AINES, pois esses medicamentos só devem ser utilizados em pacientes com volemia e balanço eletrolítico adequados.

#### Posologia

A dosagem deve ser ajustada de acordo com a gravidade da dor e da resposta do paciente. Deve ser administrada a menor dose eficaz. Pode-se suplementar essa dosagem com baixas doses de opioides, conforme a necessidade, a não ser que haja contraindicação. Quando utilizado em associação com CETROLAC, a dose diária de opioide é geralmente menor que a normalmente necessária.

#### Duração do tratamento

Em adultos e crianças, a duração máxima de doses múltiplas de CETROLAC IM ou EV em *bolus* não deve exceder dois dias, por causa da possibilidade de aumento de eventos adversos com o uso prolongado. A duração máxima para uso de CETROLAC em infusão EV em adultos não deve exceder 24 horas.

#### - Dose única (IM ou EV)

Pacientes adultos: 10 a 60 mg IM ou 10 a 30 mg EV, de acordo com a intensidade da dor.

Pacientes com 65 anos ou mais de idade ou em pacientes com insuficiência renal: 10 a 30 mg IM ou 10 a 15 mg EV.

Crianças com 16 anos ou mais de idade: 1,0 mg/kg IM ou 0,5 a 1,0 mg/kg EV.

#### - Doses múltiplas (IM ou EV)

Pacientes adultos: a dose máxima diária não deve exceder 90 mg. A dose recomendada é de 10 a 30 mg IM, a cada quatro a seis horas, até um máximo de 90 mg/dia ou 10 a 30 mg como dose inicial EV em *bolus*, seguido de 10 a 30 mg a cada seis horas, conforme a necessidade, até um máximo de 90 mg/dia ou ainda 30 mg de dose inicial EV, seguida de infusão contínua de até 3,75 mg/h em até 24 horas.

Pacientes com 65 anos ou mais de idade ou em pacientes com insuficiência renal: a dose máxima diária não deve exceder 60 mg para idosos e 45 mg para pacientes com insuficiência renal. A dose recomendada é 10 a 15 mg IM, a cada quatro a seis horas ou 10 a 15 mg EV, a cada seis horas, conforme a necessidade. A infusão contínua não é recomendada nessa população, por causa da experiência limitada.

Crianças com 16 anos ou mais de idade: a dose máxima diária não deve exceder 90 mg para crianças acima de 16 anos de idade e 60 mg para pacientes com insuficiência renal e pacientes com menos de 50 kg. Os ajustes de dose podem ser considerados dependendo do peso corporal. 1,0 mg/kg IM ou 0,5 a 1,0 mg/kg EV, seguido de 0,5 mg/kg EV a cada seis horas.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de coxibe e alguns AINES (particularmente em altas doses) podem estar associados a um pequeno aumento dos riscos de eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). No entanto, não foi demonstrado aumento nos eventos trombóticos, como infarto do miocárdio, com cetorolaco, mas não há dados suficientes para excluir o risco.

As frequências das categorias são definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e <1/10), incomum (>1/1.000 e <1/100), rara (>1/10.000 e <1/1.000), muito rara (<1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir da informação disponível).

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** dor de cabeça, tontura, sonolência, náusea, dispepsia, dor/ desconforto abdominal, diarreia, sudorese, edema.

**Reações Incomuns (>1/1.000 e <1/100):** pensamento anormal, depressão, insônia, nervosismo, euforia, parestesia, paladar anormal, dificuldade de concentração, visão anormal, rubor, asma, dispneia, vômito, flatulência, obstipação, melena, estomatite, estomatite ulcerativa, boca seca, sangramento retal, gastrite, prurido, urticária, púrpura, mialgia, aumento da frequência urinária, retenção urinária, oligúria, sede excessiva, astenia.

**Reações raras (>1/10.000, <1/1.000):** trombocitopenia, reações de hipersensibilidade como broncoespasmo, erupção cutânea, rubor, hipotensão e edema laríngeo, sonhos anormais, alucinações, convulsões, hipercinesia, diminuição de audição, insuficiência cardíaca, hipertensão, hipotensão, edema pulmonar, hematêmese, sangramento gastrointestinal, ulceração e perfuração<sup>3</sup> gastrointestinal, exacerbação de colite, doença Crohn, dermatite esfoliativa, erupção maculopapular, infertilidade feminina, insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, dor no flanco (com ou sem hematúria +/- azotemia), hemorragia pós-operatória.

**Reações muito raras (<1/10.000):** meningite asséptica, reações<sup>1</sup> anafiláticas e anafilactóides, anorexia, hipercalemia<sup>2</sup>, hiponatremia, ansiedade, reações psicóticas, zumbido, vertigem, palpitação, bradicardia, hematoma, esofagite, pancreatite, plenitude, hepatite, icterícia colestática, insuficiência hepática, angioedema, reações bolhosas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, síndrome hemolítica urêmica, reações no local da aplicação da injeção, febre, dor torácica, tempo de sangramento prolongado, aumento da ureia sérica, aumento da creatinina<sup>2</sup>, testes de função hepática anormais.

**Reações com frequência desconhecida:** palidez, eructação.

<sup>1</sup> Reações anafilactóides, como anafilaxia, pode ter um desfecho fatal.

<sup>2</sup> Assim como acontece com outros fármacos que inibem os sinais da síntese de prostaglandinas renais da insuficiência renal, tais como, mas não limitados à elevações de creatinina e potássio, pode ocorrer após uma dose de CETROLAC.

<sup>3</sup> Úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, pode ser fatal, em particular nos idosos.

Na experiência pós-comercialização, hematomas pós-operatórios e outros sinais de sangramento em feridas foram relatados em associação com uso de CETROLAC.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Superdose isolada de trometamol cetorolaco tem sido associada a dor abdominal, náusea, vômito, hiperventilação, úlcera péptica e/ou gastrite erosiva e insuficiência renal, que se resolveram após a descontinuação do medicamento.

Também podem ocorrer sangramentos gastrintestinais. Raramente, observam-se hipertensão arterial, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma associados ao uso de AINEs.

Reações anafilactóides foram relatadas com ingestão de AINEs em dose terapêutica e podem ocorrer com superdose.

**Tratamento:** pacientes devem ser tratados de acordo com os sintomas apresentados e de acordo com o manejo de intoxicação por AINEs. Não há antídotos específicos. A diálise não retira quantidades significativas do cetorolaco da corrente sanguínea.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Registro MS – 1.0497.1286

**UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90  
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000  
CNPJ: 60.665.981/0001-18  
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas  
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:  
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550  
Bairro Aeroporto  
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100  
CNPJ: 60.665.981/0005-41  
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
03/2020	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Adequação a lista de medicamentos de referencia  5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?  7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL  Solução oftálmica estéril 5 mg/mL
30/07/2019	1908869/19-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL  Solução oftálmica estéril 5 mg/mL

							MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS		
							DIZERES LEGAIS		
18/01/2019	0050161/19-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2017	2095676/17-2	11093 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação	24/12/2018	Identificação do produto Forma farmacêutica e apresentação	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL
01/11/2018	1051004/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2018	1051004/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2018	Ressubmissão	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL Solução oftálmica estéril 5 mg/mL Solução injetável 30 mg/mL
27/06/2018	0514159/18-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	27/06/2018	0514159/18-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	27/06/2018	Identificação do produto	VP VPS	Solução injetável 30 mg/mL
22/02/2018	0139807/18-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2014	0949831/14-1	1998 – SIMILAR – Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país	22/01/2018	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 30 mg/mL
			22/02/2018	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2018	Dizeres legais	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL Solução oftálmica estéril 5 mg/mL

08/04/2015	0304718/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade	08/04/2015	0304718/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade	08/04/2015	Identificação do produto	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL  Solução oftálmica estéril 5 mg/mL
08/04/2015	0304584/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2015	0304584/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2015	Dizeres legais	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL
							7. Cuidados de armazenamento do medicamento  Dizeres legais	VP VPS	Solução oftálmica estéril 5 mg/mL
02/04/2014	0250526/14-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2012	0880556/12-3	1979 – SIMILAR – Inclusão de nova concentração já registrada no País	17/03/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL
12/07/2013	0565277/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	0565277/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	Versão inicial	VP VPS	Solução oftálmica estéril 5 mg/mL
<b>Dados da submissão eletrônica</b>			<b>Dados da petição/notificação que altera bula</b>			<b>Dados das alterações de bulas</b>			
<b>Data do expediente</b>	<b>Nº do expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Data do expediente</b>	<b>Nº do expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Data de aprovação</b>	<b>Itens de Bula</b>	<b>Versões (VP / VPS)</b>	<b>Apresentações relacionadas</b>
04/2019	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL  Solução oftálmica estéril 5 mg/mL

							SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS		
18/01/2019	0050161/19-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2017	2095676/17-2	11093 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação	24/12/2018	Identificação do produto  Forma farmacêutica e apresentação	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL
01/11/2018	1051004/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2018	1051004/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2018	Ressubmissão	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL  Solução oftálmica estéril 5 mg/mL  Solução injetável 30 mg/mL
27/06/2018	0514159/18-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	27/06/2018	0514159/18-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	27/06/2018	Identificação do produto	VP VPS	Solução injetável 30 mg/mL
22/02/2018	0139807/18-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto	22/10/2014	0949831/14-1	1998 – SIMILAR – Inclusão de nova forma	22/01/2018	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 30 mg/mL

		de Bula – RDC 60/12			farmacêutica já registrada no país				
			22/02/2018	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2018	Dizeres legais	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL Solução oftálmica estéril 5 mg/mL
08/04/2015	0304718/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade	08/04/2015	0304718/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade	08/04/2015	Identificação do produto	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL Solução oftálmica estéril 5 mg/mL
08/04/2015	0304584/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2015	0304584/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2015	Dizeres legais	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL
							7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP VPS	Solução oftálmica estéril 5 mg/mL
02/04/2014	0250526/14-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2012	0880556/12-3	1979 – SIMILAR – Inclusão de nova concentração já registrada no País	17/03/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução oftálmica estéril 4 mg/mL
12/07/2013	0565277/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	0565277/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	Versão inicial	VP VPS	Solução oftálmica estéril 5 mg/mL

