

TROMETAMOL CETOROLACO

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
30 mg/mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09

trometamol cetorolaco

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 30 mg/mL. Embalagens contendo 50 ampolas de vidro âmbar de 1 mL.

USO INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

trometamol cetorolaco* 30 mg
veículo** q.s.p..... 1 mL

*equivalente a 20,34 mg de cetorolaco.

água para injetáveis, álcool etílico*, cloreto de sódio e hidróxido de sódio.

***gradação alcoólica: 0,1545 mL/mL.

D) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O trometamol cetorolaco está indicado para o controle, em curto prazo, da dor aguda de intensidade moderada a intensa, 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 intravenosa promove analgesia equivalente às doses padrão de alguns opioides.^{1,2,3}

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.^{4,5,6,7}

Quando administrado por via intramuscular ou intravenosa, uma dose única de cetorolaco 30 mg foi significativamente superior ao diclofenaco 75 mg.⁸

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 ciclooxigenase. 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 intravenosa 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 IV. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico (steady-state) são alcançadas após a quarta dose, quando trometamol ceterolaco é administrado em bolus IV 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 IV 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

O trometamol ceterolaco assim como os outros AINEs, é contraindicado a pacientes com história de sangramento ou perfuração gastrintestinal ou de úlcera péptica ou hemorragia digestiva recorrente (dois ou mais episódios distintos e comprovados de ulceração ou sangramento). Assim como nos outros AINEs, o trometamol ceterolaco é contraindicado a pacientes com história de asma; insuficiência cardíaca crônica; doença do sistema cardiovascular; evento de risco cardiovascular aumentado; infarto do miocárdio; fumantes; colite ulcerosa; acidente vascular cerebral. O trometamol ceterolaco é contraindicado a pacientes com insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular menor ou igual 59 mL/min/1,73 m²) ou a pacientes sob-risco de falência renal causada pela hipovolemia ou desidratação, pois pode ocorrer toxicidade renal. O trometamol ceterolaco é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao ceterolaco ou a qualquer um dos componentes da fórmula, ou a outros AINEs e em 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); polipose nasal e asma brônquica concomitantes, pelo risco de apresentarem reação alérgica intensa (reações anafiláticas severas têm sido observadas em tais pacientes); tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico ou outros AINEs, pentoxifilina, probenecida ou sais de lítio. O trometamol ceterolaco está contraindicado como analgesia profilática em cirurgias de grande porte e com alto risco de sangramento, por causa da inibição da agregação plaquetária, e no intraoperatório, por causa do aumento do risco de sangramento. O trometamol ceterolaco inibe a função plaquetária e, por isso, é contraindicado a pacientes com sangramento cerebrovascular suspeito ou comprovado; diátese hemorrágica (hemofilia), distúrbios de coagulação do sangue; pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, sob uso de anticoagulantes, incluindo baixa dose de heparina (2500-5000 unidades a cada 12 horas); em pacientes submetidos a cirurgias com alto risco de hemorragia ou hemostasia incompleta e àqueles sob risco de sangramento. O trometamol ceterolaco não deve ser usado para administração neuroaxial (epidural ou espinal), por causa do seu componente alcoólico. O trometamol ceterolaco não deve ser utilizado durante a gravidez, parto ou lactação. O trometamol ceterolaco é contraindicado durante o trabalho de parto e o parto porque, através da sua ação inibitória da prostaglandina, pode afetar adversamente a circulação fetal e inibir contrações, aumentando assim o risco de hemorragia uterina.

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

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante de trometamol cetorolaco com outros AINEs, incluindo os inibidores seletivos de ciclooxigenase-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.

Pacientes com insuficiência hepática: pacientes com função hepática prejudicada por cirrose não devem apresentar mudanças clínicas importantes no clearance do trometamol cetorolaco ou na meia-vida terminal. Elevações limítrofes de um ou mais testes da função hepática podem ocorrer. Estas anormalidades podem ser passageiras, manterem-se inalteradas ou podem evoluir com a terapia continuada. Nos estudos clínicos controlados, ocorreram elevações significativas (mais que três vezes a normal) da transaminase piruvato glutamato sérica ou da transaminase oxaloacetato glutamato sérica em menos de 1% dos pacientes. O trometamol cetorolaco deve ser descontinuado se ocorrerem sinais e sintomas clínicos ou manifestações sistêmicas consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

Efeitos hematológicos: trometamol cetorolaco 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 trometamol cetorolaco é descontinuado. Pacientes com distúrbios da coagulação sanguínea não devem receber trometamol cetorolaco. Esses pacientes devem ser monitorados rigorosamente. Apesar dos estudos não indicarem uma interação significativa entre trometamol cetorolaco e varfarina ou heparina, o uso concomitante de trometamol cetorolaco 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 dextrana, pode estar associado com aumento do risco de sangramento. A administração de trometamol cetorolaco 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 trometamol cetorolaco. 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.

Em estudos clínicos controlados, a incidência clínica significativa de sangramento pós-operatório foi menor que 1%. O trometamol cetorolaco inibe a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Em pacientes com função normal de sangramento, os tempos foram aumentados, mas não estavam fora da taxa normal de 2 a 11 minutos. Hematoma, epistaxe e outros sinais de hemorragia foram relatados com o uso de trometamol cetorolaco. Os médicos devem estar cientes da similaridade farmacológica do trometamol cetorolaco com outras drogas anti-inflamatórias não-esteroidais que inibem a ciclooxigenase e aumentam o risco de sangramento, particularmente nos idosos. O risco de sangramento gastrointestinal sério é dose-dependente. Isto é particularmente verdadeiro em pacientes idosos que receberam uma dose média diária máxima de 60 mg/dia de trometamol cetorolaco. O trometamol cetorolaco não é um agente anestésico e não possui efeito sedativo ou propriedades ansiolíticas. Portanto, o trometamol cetorolaco não deve ser usado como profilaxia analgésica, como apoio de anestesia, antes ou durante o ato cirúrgico e no pós-operatório em pacientes que apresentem alto risco de hemorragia ou homeostasia incompleta. Devem-se ter cuidados quando a homeostasia for crítica.

Efeitos no Sistema Nervoso Central/ Sistema Musculoesquelético: sonhos anômalos, pensamentos anômalos, ansiedade, meningite asséptica, convulsões, depressão, tonturas, sonolência, secura na boca, euforia, sede excessiva, alucinações, cefaleias, hipercinesia, incapacidade de concentração, insônia, mialgia, nervosismo, parestesia, reações do tipo psicótico, vertigens.

Sistema urinário: insuficiência renal aguda, dor lombar (com ou sem hematúria ou uremia), síndrome urêmico-hemolítico, hipercalemia, hiponatremia, aumento da frequência urinária, retenção urinária, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, oligúria, aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina. A administração de uma dose de trometamol cetorolaco pode ser seguida de sinais indicativos de insuficiência renal, e elevação dos níveis de creatinina e de potássio.

Retenção de fluido e edema: foram relatados retenção de fluido e edema com o uso de trometamol cetorolaco e, portanto, deve ser usado com cuidado em pacientes com descompensação cardíaca ou hipertensão ou condições similares.

Órgãos dos sentidos: alteração do gosto, alteração da visão, zumbidos, perda de audição.

Reações cutâneas: reações cutâneas graves, como erupção cutânea maculopapulosa, prurido, urticária, púrpura, angioedema, sudação, 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. O trometamol cetorolaco deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesão nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Ulceração gastrointestinal, sangramento e perfuração: sangramentos gastrointestinais, ulcerações ou perfurações podem ser fatais em pacientes tratados com todos AINEs, incluindo trometamol cetorolaco, a qualquer tempo do tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou história pregressa de eventos gastrointestinais graves. Pacientes idosos apresentam maior frequência de eventos adversos, principalmente sangramentos e perfurações gastrointestinais, 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 gastrointestinais durante a terapia com trometamol cetorolaco.

A maioria dos eventos gastrointestinais fatais associados a anti-inflamatórios não esteroides ocorreu em pacientes debilitados e/ou idosos. Quanto maior a dose de AINEs, incluindo trometamol cetorolaco, 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. Em um estudo de vigilância não-randomizado, em hospital, pós-marketing, foi relatado o aumento do risco de sangramento gastrointestinal, clinicamente sério, em pacientes com menos de 65 anos de idade e que receberam uma dose média maior que 90 mg de trometamol cetorolaco Intramuscular/Intravenosa, comparado com aqueles pacientes que receberam opiáceos via parenteral. 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 gastrointestinais (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 gastrointestinais, o tratamento com trometamol cetorolaco 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 recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários (por exemplo: ácido acetilsalicílico) devem ter cautela (vide 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 trometamol ceterolaco 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).

Outros: astenia, aumento de peso e febre

Efeitos renais: como outros AINEs, trometamol ceterolaco 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 trometamol ceterolaco 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 trometamol ceterolaco 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 trometamol ceterolaco ou de outros AINEs é geralmente seguida do retorno da função renal ao estado pré-tratamento. Drogas que inibam a biossíntese de prostaglandinas (incluindo AINEs) apresentaram relatos de nefrotoxicidade incluindo nefrite glomerular, nefrite intersticial, necrose papilar renal, síndrome nefrótica e parada renal aguda. Deve-se ter cuidado em pacientes com falência renal ou hepática, uma vez que a utilização dos AINEs pode resultar em uma deterioração da função renal. Após uma dose de trometamol ceterolaco foram relatadas elevações da ureia sérica, creatinina e potássio, como com outras drogas que inibem a síntese das prostaglandinas.

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

O trometamol ceterolaco deve ser usado com cautela em pacientes com história de asma e com síndrome completa ou parcial de pólipso nasal, angioedema e broncoespasmo.

Este produto contém ceterolaco, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

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 (vide **8. Posologia e Modo de usar**).

Insuficiência renal: uma vez que trometamol ceterolaco e seus metabólitos são excretados basicamente pelos rins, em pacientes com clearance de creatinina reduzido, ocorrerá diminuição da depuração do fármaco. O trometamol ceterolaco é contraindicado em casos de insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular menor ou igual a 59 mL/min/1,73m²) e deve ser usado com cautela em casos de insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular entre 60 e 89 mL/min/1,73 m²). Esses pacientes devem receber uma dose reduzida (não excedendo 45 mg/dia) e seu status renal deve ser monitorado de perto. O trometamol ceterolaco não é significativamente dialisável. Em pacientes sob condições que levam a uma redução do volume sanguíneo e/ou do fluxo de sangue renal, cuidados devem ser observados quanto às prostaglandinas renais, que apresentam um papel de suporte na manutenção da perfusão renal. Nestes pacientes, a administração dos AINEs pode causar uma redução, que é dose-dependente, na formação das prostaglandinas renais e pode precipitar lesão renal. Pacientes com grande risco desta reação são aqueles que apresentam diminuição da volemia devido à perda de sangue ou desidratação severa, pacientes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, idosos e aqueles em uso de diuréticos. A descontinuação da terapia com AINEs é tipicamente seguida pelo restabelecimento do estado clínico pré-tratamento. A inadequada troca de sangue/fluido durante a cirurgia, conduzindo à hipovolemia, pode levar a uma insuficiência renal exacerbada quando trometamol ceterolaco é administrado. Portanto, a perda de volume deve ser corrigida e a ureia e a creatinina séricas devem ser monitoradas rigorosamente.

Nas crianças (≥ 16 anos) que receberem dose única IV de ceterolaco (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 ceterolaco foram semelhantes.

Gestação e lactação:

Categoria de risco na gravidez: C

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

O trometamol cetorolaco não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação. Tem-se demonstrado que o trometamol cetorolaco e seus metabólitos passam para o feto e para o leite de animais. O trometamol cetorolaco tem sido detectado no leite humano em baixos níveis, portanto, não é recomendado a amamentação em pacientes que estejam utilizando o mesmo. O prolongamento do período de gestação e/ou atraso no parto foram observados em ratos. A segurança na gravidez humana não foi estabelecida. Anormalidades congênitas foram relatadas quando associadas com a administração de AINEs no homem, porém, são baixos em frequência e não seguem qualquer padrão discernível. O trometamol cetorolaco é, portanto, contraindicado durante a gravidez, trabalho de parto ou em mães que estejam amamentando (vide item 4. **CONTRAINDICAÇÕES**).

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

Fertilidade: o uso de trometamol cetorolaco, assim como de qualquer medicamento inibidor da ciclooxigenase e da síntese de prostaglandinas, pode prejudicar a fertilidade e não é recomendado a mulheres que estejam tentando engravidar. A retirada de trometamol cetorolaco 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, distúrbios visuais, dores de cabeça, tontura, vertigem, insônia ou depressão com o uso de trometamol cetorolaco. Se os pacientes apresentarem estes sintomas ou efeitos indesejáveis similares, não devem dirigir veículos ou operar máquinas.

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

Este medicamento, raramente, pode tornar o paciente mais sensível ao sol. Evitar a exposição solar prolongada e cabines de bronzeamento. Usar um protetor solar e roupas de proteção ao ar livre. O uso diário de álcool e tabaco, especialmente quando combinado com este medicamento, podem aumentar o risco de sangramento no estômago. Evitar bebidas alcoólicas.

O tratamento com este medicamento não deve se prolongar por mais de 2 dias, devido ao aumento do risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este medicamento contém 15,45% de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento – Medicamento:

O uso concomitante com outros AINE's pode aumentar o risco de efeitos adversos;

Adrenocorticoides, glicocorticoides: pode aumentar o risco de efeitos adversos gastrintestinais;

Os AINEs podem potencializar o efeito de anticoagulantes, como a varfarina (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Cumarínicos, indandiónicos, heparina e medicamentos trombolíticos (alteplase, anistreplase, estreptoquinase, uroquinase): podem ser perigosos devido à inibição plaquetária exercida pelos AINEs e também devido ao aumento do risco de ulcerações e hemorragias gastrintestinais;

Medicamentos inibidores plaquetários: aumentam o risco de hemorragia devido ao efeito aditivo na inibição da agregação plaquetária;

cefamandol, cefoperazona, cefotetana, latamoxefe ou plicamicina: aumentam o risco de úlceras gastrintestinais devido aos efeitos antiplaquetários e hipoprotrombinêmicos destes;

Antidiabéticos orais ou insulina: aumentam o efeito hipoglicemiante, pois as prostaglandinas estão diretamente envolvidas no mecanismo regulador do metabolismo da glicose, e também, possivelmente, os anti-inflamatórios não-esteroides deslocam os antidiabéticos orais do complexo proteico plasmático;

Anti-hipertensivos: há uma redução ou reversão do efeito anti-hipertensivo devido, possivelmente, à inibição de prostaglandinas renais e/ou causar a retenção de sódio e de líquidos;

Glicosídeos cardíacos: AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis de glicosídeos cardíacos no plasma;

Diuréticos: pode haver diminuição da eficácia diurética e anti-hipertensiva e aumento do risco de insuficiência renal secundária, provavelmente devido à inibição da síntese de prostaglandinas renais;

colchicina: aumenta os riscos de hemorragias e ulcerações gastrintestinais;

Compostos de ouro: comumente usados em associação para o tratamento de artrite podem aumentar o risco de efeitos adversos renais;
ciclosporina: aumenta a concentração sérica desta por inibição das prostaglandinas renais e aumenta o risco de nefrotoxicidade;

Medicamentos potencialmente depressores medulares ou radioterapia: podem aumentar o risco de efeitos adversos hematológicos;

metotrexato: aumenta a gravidade dos efeitos adversos renais;

mifepristona: trometamol cetorolaco não deve ser administrado por 8 a 12 dias após sua administração, uma vez que pode reduzir os seus efeitos;

lítio: possivelmente aumenta a concentração sérica de equilíbrio do antimaníaco;

probenecida: aumenta os níveis plasmáticos e a meia-vida de trometamol;

Quinolonas: aumento do risco de apresentar convulsões;

sulfimpirazona: aumenta o risco de ulcerações e hemorragia gastrintestinais.

Interações Medicamento - Substância Química:

Evite ingerir bebidas alcoólicas enquanto estiver tomando este medicamento.

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

O trometamol cetorolaco deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Solução injetável límpida, levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

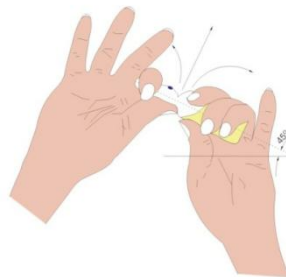
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

IMPORTANTE: ampola com ponto de corte. Veja instrução abaixo:

Segure a ampola com o ponto de corte marcado no gargalo voltado para sua direção e quebre no sentido oposto (ver ilustração abaixo).

POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA
(COM OPC - FIOCUT)



Cuidados de administração

O trometamol cetorolaco pode ser usado por via intramuscular (IM), em dose única ou doses múltiplas, e por via intravenosa (IV), em bolus ou em infusão. As doses IV 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 intravenosa (IV), trometamol cetorolaco é compatível com solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico), dextrose (soro glicosado) 5%, Ringer, Ringer-Lactato ou solução de Plasmalyte. A concentração recomendada de trometamol cetorolaco é de 30 mg/50 mL para todas as soluções citadas.

Após o preparo da solução diluída, utilizar num prazo máximo de 24 horas. Estas soluções quando misturadas nas soluções IV que contém frascos ou bolsas-padrão de administração, são compatíveis com aminofilina, cloridrato de lidocaína, sulfato de morfina, cloridrato de trimeperidina, cloridrato de dopamina, insulina regular humana e heparina sódica. A compatibilidade com outros medicamentos é desconhecida.

Recomenda-se sempre o uso de agulhas estéreis e descartáveis, sendo obrigatória a utilização de uma nova agulha para cada aplicação. Para a administração intravenosa, indicam-se agulhas de 20G a 22G, com comprimento entre 25 e 30 mm, adequadas para o acesso venoso periférico. Já para a administração intramuscular, tanto em pacientes pediátricos quanto adultos, recomenda-se o uso de agulhas de 21G a 25G, com comprimento variando de 25 a 45 mm, ajustando-se conforme o sítio de aplicação e a constituição física do paciente. A seleção do dispositivo deve sempre levar em conta a via de administração, o tipo de acesso disponível, as condições clínicas do paciente e os protocolos assistenciais vigentes.

Observações especiais

Incompatibilidades

O trometamol cetorolaco 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.

O trometamol cetorolaco não deve ser usado para administração epidural ou espinhal (vide **4. Contraindicações**). Deve-se corrigir a hipovolemia antes da administração de trometamol cetorolaco 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 trometamol cetorolaco, a dose diária de opioide é geralmente menor que a normalmente necessária.

Duração do tratamento

Em adultos e crianças acima de 16 anos, a duração máxima de doses múltiplas de trometamol cetorolaco IM ou IV 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 trometamol cetorolaco em infusão IV em adultos não deve exceder 24 horas.

Dose única (IM ou IV)

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

Pacientes a partir de 65 anos ou em pacientes com insuficiência renal: 10 a 30 mg IM ou 10 a 15 mg IV.

Crianças a partir de 16 anos: 1,0 mg/kg IM (até um máximo de 30 mg) ou 0,5 a 1,0 mg/kg IV (até um máximo de 15 mg).

Doses múltiplas (IM ou IV)

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 IV 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 IV, seguida de infusão contínua de até 3,75 mg/h em até 24 horas.

Pacientes a partir de 65 anos 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 IV, a cada seis horas, conforme a necessidade. A infusão contínua não é recomendada nessa população, por causa da experiência limitada.

Crianças a partir de 16 anos: 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 IV, seguido de 0,5 mg/kg IV 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, <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. Foi relatado em alguns pacientes, dor no local da injeção.

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 gastrointestinal³, exacerbação de colite, doença de Crohn, dermatite esfoliativa, erupção maculopapular, infertilidade feminina, insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, dor no flanco (com ou sem hematúria leve associada ou não a azotemia), hemorragia pós-operatória.

Reações muito raras (<1/10.000): meningite asséptica, reações anafiláticas e anafilactoides¹, anorexia, hipercalcemia², 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 creatinina², testes de função hepática anormais.

Reações com frequência desconhecida: palidez, eructação.

Há risco potencial de sangramento em casos como retirada de parte da próstata, retirada das amídalas, cirurgias cosméticas, dentre outros.

¹Reações anafilactoides, como anafilaxia, pode ter um desfecho fatal.

²Assim como acontece com outros fármacos que inibem os sinais da síntese de prostaglandinas renais da insuficiência renal, tais como, mas não limitados a elevações de creatinina e potássio, pode ocorrer após uma dose de trometamol cetorolaco.

³Úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, podem ser fatais, 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 trometamol cetorolaco.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdosagem 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 anafilactoides foram relatadas com ingestão de AINEs em dose terapêutica e podem ocorrer com superdosagem.

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.

II) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1637.0145

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833.

CEP: 06705-030. Cotia, SP.

www.blau.com

Produzido por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84.

CEP: 05566-000. São Paulo, SP.



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE