

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1.NOME DO MEDICAMENTO

Cetorolac Accord 30 mg/1 ml solução injetável.

### 2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola contém 30 mg de cetorolac de trometamina em 1 ml de solução.

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol - 100 mg/1 ml (sob a forma de etanol anidro)

Sódio - 1,88 mg/1 ml (sob a forma de cloreto de sódio e hidróxido de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3.FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

### 4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O Cetorolac Accord está indicado no tratamento a curto prazo da dor aguda, de intensidade moderada a grave, que necessita de analgesia do tipo opiáceo. Não está indicado em situações de dor crónica.

O tratamento deverá ser iniciado apenas em meio hospitalar. A duração máxima do tratamento é de 5 dias.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

##### Duração do tratamento

No adulto, recomenda-se que a duração máxima de utilização combinada de doses múltiplas de Cetorolac Accord por via i.m. ou bólus i.v. não seja superior a 5 dias, uma vez que os efeitos adversos podem aumentar com a utilização prolongada. A duração máxima de utilização da perfusão i.v. de Cetorolac Accord não deve ser superior a 24 horas.

##### Posologia

No adulto, o Cetorolac Accord pode ser utilizado sob a forma de dose única ou de dose múltipla por injeção i.m. ou bólus i.v. ou ainda por perfusão i.v.

Deve ser administrada a dose mínima eficaz. A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à resposta do doente. Deve ser tida em consideração a suplementação do regime posológico com doses baixas de opiáceos, conforme a necessidade, se tal não estiver contraindicado. Quando utilizados em associação ao Cetorolac Accord, a dose diária do opiáceo pode ser inferior à habitualmente necessária.

Tal como acontece com outros AINE, deve ser corrigida a hipovolemia antes da administração de Cetorolac Accord. A perfusão i.v. de Cetorolac Accord só deverá ser utilizada em doentes com equilíbrio hidroelectrolítico adequado (ver secção 4.4 Efeitos renais).

A administração de Cetorolac Accord em bólus i.v. deve ter pelo menos 15 segundos de duração. A administração i.m. deve ser feita lenta e profundamente no músculo. O efeito analgésico inicia-se em cerca de 30 minutos com o efeito máximo 1-2 horas após a administração. O efeito analgésico mantém-se normalmente durante 4-6 horas.

Ocorreram reações de hipersensibilidade, desde broncospasmo a choque anafilático, pelo que devem estar disponíveis medidas de tratamento quando se administra a primeira dose de Cetorolac Accord (ver secções 4.3 e 4.4).

O Cetorolac Accord apenas está indicado em crianças dos 2 aos 16 anos de idade na forma injetável, em dose única i.m. ou i.v., seguida, se necessário, de bólus i.v. múltiplos. A via de administração recomendada em crianças é a injeção i.v., uma vez que a injeção i.m. pode ser dolorosa.

Tratamento em dose única (i.v. ou i.m.)

Adultos

Administração i.m.

Doentes com idade <65 anos: uma dose de 10-60 mg de acordo com a intensidade da dor.

Doentes com idade ≥ 65 anos ou com insuficiência renal: uma dose de 10-30 mg.

Administração i.v.

Doentes com idade <65 anos: uma dose de 10-30 mg.

Doentes com idade ≥ 65 anos ou com insuficiência renal: uma dose de 10-15 mg.

Crianças dos 2 aos 16 anos

Administração i.m.: uma dose de 1,0 mg/kg

Administração i.v.: uma dose de 0,5 – 1,0 mg/kg

Tratamento em dose múltipla (i.v. ou i.m.)

A dose deve ser ajustada de acordo com a intensidade da dor e a resposta do doente. De notar que a duração máxima de utilização de doses múltiplas por via i.m. ou bólus i.v. de Cetorolac Accord não deve exceder 5 dias.

Adultos

Doentes com idade <65 anos:

A dose diária máxima não deve ultrapassar 120 mg.

Administração i.m.

A dose recomendada é de 10-30 mg, seguida de 10-30 mg com intervalos de 4 a 6 horas, até uma dose diária máxima de 120 mg.

Administração i.v.

Bólus i.v.: uma dose inicial de 10-30 mg, seguida de 10-30 mg com intervalos de 6 horas, consoante a necessidade, até uma dose diária máxima de 120 mg.

Perfusão i.v. contínua: uma dose inicial de 30 mg, seguida de perfusão contínua à velocidade máxima de 5 mg/h durante um período de tempo até 24 horas, até à dose diária máxima de 120 mg.

Doentes com idade  $\geq 65$  anos ou com insuficiência renal:

A dose diária máxima nesta população não deve exceder 60 mg.

Administração i.m.

A dose recomendada é de 10-15 mg com intervalos de 4 a 6 horas, consoante a necessidade, até uma dose diária máxima de 60 mg.

Administração i.v.

Bólus i.v.: 10-15 mg com intervalos de 6 horas, consoante a necessidade, até uma dose diária máxima de 60 mg.

Perfusão i.v. contínua: não se recomenda a perfusão nestes doentes por existir pouca experiência na sua aplicação.

Crianças dos 2 aos 16 anos:

A duração máxima do tratamento com doses múltiplas é de 2 dias.

Dose inicial de 1,0 mg/kg por via i.m. ou 0,5 – 1,0 mg/kg por via i.v. seguida de 0,5 mg/kg cada 6 horas por via i.v.

Instruções posológicas especiais

Transição de solução injetável de cetorolac para comprimidos de cetorolac:

No dia em que os doentes a receber solução injetável de cetorolac passarem a receber comprimidos de cetorolac, a dose diária total combinada de todas as formas de cetorolac não deve exceder 120 mg nos doentes com idade  $< 65$  anos nem 60 mg nos doentes com idade  $\geq 65$  anos ou com insuficiência renal. A dose diária máxima de comprimidos de cetorolac não deve ultrapassar 40 mg no dia da transição da forma injetável para a forma oral.

Doentes idosos (com idade  $\geq 65$  anos):

Os idosos podem eliminar o cetorolac mais lentamente e ser mais sensíveis aos efeitos adversos dos AINE, pelo que se recomenda precaução especial e redução da dose (para o limite inferior do intervalo posológico recomendado) quando se tratam idosos. Não deve ser excedida uma dose diária total de 60 mg de solução injetável de Cetorolac Accord.

Doentes com insuficiência renal:

O cetorolac e os seus metabolitos têm uma eliminação essencialmente renal, pelo que a depuração plasmática se encontra diminuída nos doentes com menor depuração da creatinina. O Cetorolac Accord está contraindicado na insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica  $> 442 \mu\text{mol/l}$ ). O Cetorolac Accord deve

ser utilizado com precaução nos doentes com menor grau de insuficiência renal (creatinina sérica de 170 - 442  $\mu\text{mol/l}$ ). Estes doentes devem receber doses menores de Cetorolac Accord (metade da dose diária recomendada, sem ultrapassar uma dose diária total de 60 mg) e a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada. A diálise não elimina significativamente o cetorolac do sangue.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao cetorolac de trometamina ou a qualquer um dos excipientes.

Cetorolac Accord está contraindicado em doentes com reações alérgicas ao ácido acetilsalicílico ou a outros inibidores da síntese das prostaglandinas – foram observadas reações graves do tipo anafilático nestes doentes (ver secção 4.4).

Úlcera péptica ativa, ou história de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal.

Insuficiência cardíaca grave

Insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica  $>442 \mu\text{mol/l}$ ), doentes com risco de insuficiência renal devido a hipovolemia ou desidratação.

Durante a gravidez, parto, trabalho de parto e período de amamentação (ver secção 4.6).

Cetorolac Accord inibe a função plaquetária, pelo que está contraindicado em doentes com suspeita ou confirmação de hemorragia vascular cerebral, doentes submetidos a operações com elevado risco hemorrágico ou hemostase incompleta, diátese hemorrágica e ainda em doentes com elevado risco hemorrágico, incluindo doentes com alterações da coagulação e doentes heparinizados.

Crianças com menos de 2 anos de idade, uma vez que a experiência neste grupo etário é limitada.

Indivíduos com história clínica de angioedema, reatividade broncospática (p. ex. asma) e pólipos nasais.

Administração concomitante de Cetorolac Accord e ácido acetilsalicílico ou outros AINE (ver secção 4.5).

Administração neuraxial (epidural ou intratecal), devido ao teor em etanol na composição de Cetorolac Accord 30 mg/1 ml solução injetável.

Administração concomitante de Cetorolac Accord e pentoxifilina (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A evidência epidemiológica sugere que o cetorolac pode estar associado a um elevado risco de toxicidade gastrointestinal grave, comparativamente com outros AINE, especialmente quando administrado fora das indicações aprovadas e/ou por longos períodos de tempo (ver secções 4.1, 4.2. e 4.3).

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secções 4.2 e Informação sobre os riscos GI e cardiovasculares em seguida mencionada).

A administração concomitante de Cetorolac Accord com outros AINE, incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (COXIBs), está contraindicada (ver secção 4.3).

Cetorolac Accord deve ser utilizado apenas nas indicações terapêuticas descritas (ver secção 4.1) e de acordo com a posologia recomendada (ver secção 4.2).

#### Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal

Têm sido notificados com todos os AINE casos de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal potencialmente fatais, em várias fases do tratamento, associados ou não a sintomas de alerta ou história de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração é maior com doses mais elevadas de AINE, em doentes com história de úlcera, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3) e em doentes idosos. Nestas situações os doentes devem ser instruídos no sentido de informar o seu médico assistente sobre a ocorrência de sintomas abdominais e de hemorragia digestiva, sobretudo nas fases iniciais do tratamento.

Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz. A coadministração de agentes protetores (ex: misoprostol ou inibidores da bomba de protões) deverá ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas, ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteróides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou anti-agregantes plaquetários tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Em caso de hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar Cetorolac Accord o tratamento deve ser interrompido.

Os AINE devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença inflamatória do intestino (colite ulcerosa, doença de Crohn), na medida em que estas situações podem ser exacerbadas. (ver secção 4.8).

#### Efeitos renais

Tal como acontece com outros AINE, o Cetorolac Accord deverá ser utilizado com precaução nos doentes com insuficiência renal ou com história clínica de doença renal, uma vez que este é um potente inibidor da síntese das prostaglandinas. Tendo sido observada toxicidade renal com Cetorolac Accord e outros AINE, recomenda-se precaução na utilização de Cetorolac Accord em doentes com patologias que originam redução do volume sanguíneo e/ou do fluxo sanguíneo renal, pois nessas situações as prostaglandinas renais têm um papel de suporte na manutenção da perfusão renal. Nestes doentes, a administração de Cetorolac Accord ou outros AINE

pode reduzir em função da dose a síntese das prostaglandinas renais e precipitar uma descompensação ou insuficiência renal. Os doentes com risco acrescido para esta reação são os portadores de insuficiência renal, hipovolemia, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, doentes tratados com diuréticos e indivíduos idosos (ver secção 4.3).

Consegue-se normalmente recuperar o estado anterior ao tratamento após descontinuação de cetorolac ou de outro anti-inflamatório não-esteróide.

Recomenda-se precaução de utilização em insuficientes hepáticos.

#### Reacções anafiláticas (anafilactóides)

Podem ocorrer reacções anafiláticas (anafilactóides) (anafilaxia, broncospasmo, rubor, exantema, hipotensão, edema laríngeo, angioedema, entre outras) em doentes com ou sem história clínica de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros AINE ou ao Cetorolac Accord i.v. Estas reacções também podem ocorrer em pessoas com história de angioedema, reatividade broncospástica (p. ex. asma) e pólipos nasais. As reacções anafilatóides, como a anafilaxia, podem ter um resultado fatal. Portanto, o cetorolac deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e em doentes com síndrome parcial ou completa de pólipos nasais, angioedema e broncospasmo.

#### Efeitos hematológicos

O Cetorolac Accord inibe a agregação plaquetária, diminui as concentrações de tromboxano e prolonga o tempo de hemorragia. Ao contrário dos efeitos prolongados do ácido acetilsalicílico, o efeito inibidor da função plaquetária desaparece ao fim de 24-48 horas após descontinuação do Cetorolac Accord.

A utilização de Cetorolac Accord deve ser feita com especial precaução e monitorização cuidadosa em doentes com alterações da coagulação. Embora os estudos clínicos não indiquem uma interação significativa entre o Cetorolac e a varfarina ou heparina, a utilização de Cetorolac Accord simultaneamente com tratamentos que afetem a hemostase, incluindo doses terapêuticas de anticoagulantes (varfarina), baixas doses profiláticas de heparina (2500-5000 unidades, de 12 em 12 horas) e dextranos, pode estar associada a um maior risco hemorrágico. A administração de Cetorolac Accord deverá ser feita com muita precaução e monitorização rigorosa destes doentes (ver secção 4.5).

Durante a comercialização de Cetorolac Accord foram relatados hematomas pós-operatórios e outros sinais de hemorragia no local das incisões em associação ao uso de Cetorolac Accord no peri-operatório.

Os médicos devem ter presente o risco potencial de hemorragia quando a hemostase for crítica, como na prostatectomia, amigdalectomia, cirurgia estética ou outras situações (ver secção 4.3).

Idosos: os idosos apresentam uma maior frequência de reacções adversas com AINE, especialmente de hemorragias gastrointestinais e de perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2).

#### Precauções relativas a fertilidade

O uso de Cetorolac Accord, à semelhança de qualquer fármaco inibidor da síntese da ciclooxigenase/prostaglandinas, pode ser prejudicial à fertilidade e não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar.

Deve considerar-se a suspensão do Cetorolac Accord em mulheres com dificuldade em engravidar ou em investigação de infertilidade.

#### Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINE, pelo que a administração de Toradol em doentes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deve ser feita com precaução devendo estes doentes ser adequadamente monitorizados e aconselhados.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC). Não existem dados suficientes para eliminar o risco de ocorrência destes efeitos aquando da utilização de cetorolac.

Os doentes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com cetorolac após cuidadosa avaliação. As mesmas precauções deverão ser tomadas antes de iniciar o tratamento de doentes com fatores de risco cardiovascular (ex.: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hábitos tabágicos).

Aconselha-se precaução quando Toradol for administrado concomitantemente com probenecida, dado que foram relatadas alterações farmacocinéticas do cetorolac com esta combinação (ver secção 4.5).

Aconselha-se precaução quando Toradol e metotrexato forem administrados concomitantemente, dado que alguns inibidores da síntese das prostaglandinas reduzem a depuração do metotrexato, podendo, assim, aumentar a sua toxicidade (ver secção 4.5).

Têm sido muito raramente notificadas reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à administração de AINE (ver secção 4.8). Aparentemente o risco de ocorrência destas reações é maior no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reações se manifestam durante o primeiro mês de tratamento. Toradol deve ser interrompido aos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões das mucosas ou outras manifestações de hipersensibilidade.

Cetorolac Accord contém 100 mg de etanol (álcool) por 1 ml de solução injetável, equivalente a 2,54 ml de cerveja e a 1,06 ml de vinho. Prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo.

Para ter em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco tais como doentes com problemas de fígado ou epilepsia.

Cetorolac Accord contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 ml de solução injetável, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Corticosteróides

Aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4.).

O risco de efeitos adversos graves relacionados com os AINE pode ser mais elevado em doentes em tratamento simultâneo com ácido acetilsalicílico ou outros AINE (ver secção 4.3).

Quando o Cetorolac Accord e a pentoxifilina são administrados concomitantemente, há um aumento da tendência para hemorragia (ver secção 4.3).

Foi relatada redução da depuração plasmática e do volume de distribuição do cetorolac, um aumento das concentrações plasmáticas e da semivida do cetorolac quando o cetorolac e o probenecide foram administrados simultaneamente (ver secção 4.4).

Foi relatado que alguns fármacos inibidores da síntese das prostaglandinas reduzem a depuração do metotrexato, aumentando possivelmente a sua toxicidade (ver secção 4.4).

Observou-se inibição da depuração renal e aumento da concentração plasmática de lítio com alguns fármacos inibidores da síntese das prostaglandinas. Foram relatados alguns casos de aumento das concentrações plasmáticas de lítio durante a terapêutica com cetorolac.

O cetorolac de trometamina não altera a ligação da digoxina às proteínas. Em concentrações terapêuticas de salicilato (300 mg/ml), a ligação do cetorolac in vitro foi reduzida em 99,2%-97,5 %, representando um aumento potencial para o dobro das concentrações plasmáticas de cetorolac livre. Em concentrações terapêuticas, a digoxina, varfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofeno, fenitoína e tolbutamida não alteraram a ligação do cetorolac de trometamina às proteínas.

#### Anticoagulantes:

Os AINE podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4.).

Embora os estudos não indiquem uma interação significativa entre Cetorolac Accord e a varfarina ou a heparina, a utilização concomitante de Cetorolac Accord e de terapêuticas que afetem a hemostase, incluindo doses terapêuticas de anticoagulante (varfarina), baixas doses profiláticas de heparina (2500 – 5000 unidades de 12 em 12 horas) e dextrans, pode estar associada a um maior risco de hemorragia (ver secção 4.4).

#### Agentes antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina:

Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

#### Diuréticos, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AAII)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) podem diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos anti-hipertensores. Nalguns doentes com função renal diminuída (ex: doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal) a coadministração de um IECA ou AAII e agentes inibidores da ciclooxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. A ocorrência destas interações deverá ser tida em consideração em



doentes a tomar cetorolac de trometamina em associação com IECA ou AAIL. Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos.

Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante e periodicamente desde então.

Cetorolac Accord solução injetável diminuiu em cerca de 20 % a resposta diurética à furosema em indivíduos saudáveis normovolémicos, pelo que se recomenda precaução especial nos doentes com insuficiência cardíaca.

Cetorolac Accord reduz a necessidade de recurso a terapêutica concomitante com analgésicos opiáceos para alívio da dor pós-operatória.

#### Abuso/dependência

O Cetorolac Accord não apresenta potencial para criar dependência. Não se observaram sintomas de privação após interrupção súbita do tratamento com Cetorolac Accord.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário. Os dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de malformações cardíacas e de gastroschisis na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de valores inferiores a 1% para aproximadamente 1,5%. Presume-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento.

O Cetorolac Accord está contraindicado durante a gravidez, o trabalho de parto e o parto (ver secção 4.3).

O cetorolac e os seus metabolitos atravessam em cerca de 10 % a barreira placentária.

Durante o 1º e 2º trimestres de gravidez, o cetorolac não deverá ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se o cetorolac for usado por mulheres que estejam a tentar engravidar, ou durante o 1º e 2º trimestre de gravidez, a dose administrada deverá ser a menor e durante o mais curto espaço de tempo possível.

Durante o 3º trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- Toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do ductus arteriosus e hipertensão pulmonar)
  - Disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidrâmnios.
- Na fase final da gravidez a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:
- Possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode verificar-se mesmo com doses muito baixas.
  - Inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Cetorolac Accord está contraindicado durante o trabalho de parto e o parto, uma vez que o seu efeito inibidor da síntese das prostaglandinas pode prejudicar a circulação

fetal e inibir as contrações uterinas, o que aumentaria o risco de hemorragia uterina. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### Amamentação

O cetorolac e os seus metabolitos passam para o leite nos animais. Também foi detetado em baixas concentrações no leite humano, portanto o cetorolac é contraindicado em mães que amamentam.

#### Fertilidade

Ver a secção 4.4 sobre precauções relativas a fertilidade.

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns doentes podem apresentar sonolência, tonturas, vertigens, insónias ou depressão com a utilização de Cetorolac Accord. Se os doentes apresentarem estes efeitos indesejáveis ou efeitos análogos, recomenda-se precaução na realização de tarefas que requeiram um estado de vigília.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

**Pós-comercialização** Os efeitos indesejáveis seguintes podem ocorrer em doentes a receber cetorolac: as frequências dos acontecimentos notificados não são conhecidas, por terem sido notificados voluntariamente a partir de uma população de dimensão indeterminada.

#### Efeitos gastrointestinais

Os eventos adversos mais frequentemente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer, em particular nos idosos, úlceras pépticas, úlceras, perfuração ou hemorragia gastrointestinal potencialmente fatais, (ver secção 4.4.). Náuseas, dispepsia, vómitos, hematemeses, eructação, esofagite, flatulência, dor abdominal, diarreia, obstipação, melenas, estomatite aftosa, hemorragia retal, pancreatite, boca seca, repleção, exacerbação de colite ou doença de Crohn (ver secção 4.4) têm sido notificados na sequência da administração destes medicamentos. Menos frequentemente têm vindo a ser observados casos de gastrite.

**Infeções:** meningite asséptica.

**Doenças do sangue e sistema linfático:** trombocitopénia.

**Doenças do sistema imunitário:** anafilaxia, reações anafilactóides. As reações anafilactóides e a anafilaxia podem ser fatais. Reações de hipersensibilidade, tais como broncospasmo, afrontamento, erupção cutânea, hipotensão, edema laríngeo.

**Doenças do metabolismo e da nutrição:** anorexia, hipercaliemia, hiponatremia.

**Perturbações do foro psiquiátrico:** pensamentos anómalos, depressão, insónia, ansiedade, nervosismo, reações psicóticas, sonhos anormais, alucinações, euforia, alteração de concentração mental, sonolência.

**Doenças do sistema nervoso:** cefaleias, tonturas, convulsões, parestesia, hipercinesia, anomalia do paladar.

**Afeções oculares:** visão anormal.

Afeções do ouvido e do labirinto: acufenos, perda de audição, vertigens.

Doenças renais e urinárias: insuficiência renal aguda, aumento da frequência urinária,, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, retenção urinária, oliguria, síndrome urémica-hemolítica, dor no flanco (com ou sem hematúria ou azotemia).

Tal como acontece com outros fármacos inibidores da síntese renal das prostaglandinas, a administração de uma dose de Cetorolac Accord i.v. pode ser seguida de sinais indicativos de insuficiência renal, nomeadamente elevação dos níveis de creatinina e de potássio.

Cardiopatias: palpitações, bradicardia, insuficiência cardíaca.

Vasculopatias: hipertensão, hipotensão, hematoma, afrontamento, palidez, hemorragia de ferida pós-operatória.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de COXIBs e de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC) (ver secção 4.4.). Embora o cetorolac não evidencie um aumento dos eventos trombóticos, tais como o enfarte do miocárdio, não existem dados suficientes para excluir este risco com o cetorolac.

Sistema reprodutor e afeções mamárias: infertilidade feminina.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, dispneia, edema pulmonar.

Afeções hepatobiliares: hepatite, icterícia colestática, insuficiência hepática.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: dermatite exfoliativa, erupção cutânea maculopapulosa, prurido, urticária, púrpura, angioedema, sudação. Reações bolhosas incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (muito rara).

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: mialgia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração: sede excessiva, astenia, edema, reações no local de injeção, febre, dor torácica.

Exames complementares de diagnóstico: aumento do tempo de hemorragia, ureia sérica aumentada, creatinina aumentada, provas funcionais do fígado anormais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas e sinais

Sobredoses únicas de Cetorolac Accord foram associadas a dor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilação, úlcera péptica e/ou gastrite erosiva e insuficiência renal, que desapareceram após descontinuação do tratamento.

Pode ocorrer hemorragia gastrointestinal. Sintomas de hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma podem ocorrer após ingestão de AINE mas são raros.

Foram notificadas reações anafilactóides à ingestão terapêutica de AINE, é possível que ocorram na sequência de sobredosagem.

##### Tratamento

Aplicar cuidados sintomáticos e de apoio na sequência de sobredosagem a AINE. Não existem antídotos específicos.

A diálise não elimina significativamente o cetorolac do sangue.

#### 5.PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.2 Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteróides.

Derivados do ácido acético

Código ATC: M01AB15

O Cetorolac Accord é um analgésico potente da classe dos anti-inflamatórios não esteróides, dotado de propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. O Cetorolac Accord inibe o sistema enzimático das ciclo-oxigenases e, portanto, a síntese das prostaglandinas. O Cetorolac Accord é uma mistura racémica dos enantiómeros [-]S e [+]R, tendo a forma S a atividade analgésica. O Cetorolac Accord não tem efeitos significativos no SNC em animais e não possui propriedades sedativas ou ansiolíticas.

O Cetorolac Accord não é um opiáceo nem tem efeitos conhecidos nos recetores opiáceos a nível central. O Cetorolac Accord não tem efeitos intrínsecos na respiração e não intensifica a depressão respiratória nem a sedação relacionada com os opiáceos.

##### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Administração i.m.

O cetorolac de trometamina é rápida e completamente absorvido após administração i.m. em voluntários adultos jovens saudáveis, sendo a concentração plasmática

máxima média de 2,2 – 3,0 mg/ml que se atinge, em média, 50 minutos após uma dose única de 30 mg.

#### Administração de bólus i.v.

A administração i.v. de uma dose única de 10 mg de cetorolac de trometamina em adultos jovens saudáveis dá origem a uma concentração plasmática máxima média de 2,4 mg/ml que se atinge, em média, 5,4 minutos após a administração.

#### Perfusão i.v.

A concentração plasmática máxima média atinge-se cerca de 5 minutos após a administração completa de uma dose de carga inicial de 30 mg i.v. em adultos jovens saudáveis, e a perfusão contínua a 5 mg/hora mantém, daí em diante, concentrações plasmáticas no mesmo intervalo das obtidas após administração i.m. de 30 mg de 6 em 6 horas.

#### Distribuição

A farmacocinética do cetorolac de trometamina é linear após doses únicas ou múltiplas por via i.v., i.m. ou oral em voluntários adultos jovens saudáveis. Quando o Cetorolac Accord é administrado em bólus i.v. de 6 em 6 horas em voluntários adultos jovens saudáveis, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio alcançam-se após a quarta dose.

Mais de 99 % do cetorolac no plasma encontra-se ligado às proteínas, com um volume de distribuição médio de 0,15 l/kg após administração i.v. e i.m. de doses únicas de 10 mg em voluntários adultos jovens saudáveis. A ligação às proteínas plasmáticas é independente da concentração. Uma vez que o cetorolac é um fármaco muito potente e está presente no plasma em baixas concentrações, não é esperado que desloque significativamente outros fármacos.

A quase totalidade dos derivados em circulação no plasma consiste em cetorolac (96 %) ou p-hidroxicetorolac, farmacologicamente inativo.

O cetorolac atravessa a placenta em cerca de 10 %. O cetorolac foi detetado no leite humano em concentrações baixas (ver secção 4.4).

#### Metabolismo

O cetorolac é metabolizado em grande parte no fígado. A principal via metabólica do cetorolac no Homem é a conjugação com o ácido glucurónico. A p-hidroxilação é uma via secundária.

#### Eliminação

A principal via de eliminação do cetorolac e seus metabolitos é renal. Cerca de 92% de uma dose deteta-se na urina, sendo aproximadamente 40% metabolitos e 60% cetorolac inalterado. Cerca de 6% de uma dose excreta-se nas fezes. A semivida plasmática terminal é cerca de 5,3 horas, variando entre 2,4 – 9,2 horas e a depuração plasmática total cerca de 0,023 l/h/kg em indivíduos jovens saudáveis.

#### Farmacocinética em populações especiais

Idosos (com idade  $\geq 65$  anos):

A semivida plasmática terminal do cetorolac é mais longa nos idosos do que nos voluntários jovens saudáveis, atingindo em média 7 horas e variando entre 4,3-8,6 horas. A depuração plasmática total pode ser menor comparativamente aos voluntários jovens saudáveis, sendo em média de 0,019 l/h/kg (ver secção 4.4 e secção 4.2).

#### Insuficiência renal:

A eliminação do cetorolac encontra-se diminuída em doentes com insuficiência renal, tal como é refletido pela semivida plasmática mais longa e pela depuração plasmática total mais reduzida do que em indivíduos jovens saudáveis. A taxa de eliminação do cetorolac diminui proporcionalmente com o grau de insuficiência renal, exceto em doentes com insuficiência renal grave, nos quais a depuração plasmática é superior ao valor estimado com base unicamente no grau de insuficiência renal. (ver secção 4.3 e secção 4.2).

#### Insuficiência hepática:

Os doentes com insuficiência hepática não revelam alterações farmacocinéticas do cetorolac com importância clínica, apesar de existir prolongamento significativo do T<sub>máx</sub> e da semivida da fase terminal comparativamente aos voluntários jovens saudáveis.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores das prostaglandinas tem como consequência o aumento de abortamentos peri e post-implantatários e da mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, registou-se maior incidência de várias malformações, incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período organogenético.

Os ensaios com doses materno-tóxicas de cetorolac de trometamina no rato e no coelho não apresentaram indícios de teratogenicidade. Observou-se um prolongamento do período de gestação e/ou atraso do parto no rato.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Etanol anidro,  
cloreto de sódio,  
hidróxido de sódio (para ajuste do pH),  
água para preparações injetáveis.

### 6.2 Incompatibilidades

Cetorolac Accord não deve ser misturado em volumes pequenos (por exemplo na mesma seringa) com sulfato de morfina, cloridrato de petidina, cloridrato de prometazina ou cloridrato de hidroxizina, uma vez que provoca precipitação do cetorolac na solução.

Cetorolac Accord é compatível com solução fisiológica, dextrose 5 %, solução de Ringer, solução lactada de Ringer ou soluções "Plasmalyte".

Quando se mistura com soluções intravenosas contidas em frascos ou sacos standard para perfusão, o Cetorolac Accord é compatível com aminofilina, cloridrato de lidocaína, sulfato de morfina, cloridrato de meperidina, cloridrato de dopamina, insulina humana e heparina sódica.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição, uso imediato.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 6 ou 100 ampolas de vidro.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver secção 4.2 e secção 4.4.

Os produtos não utilizados ou os resíduos após o uso devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7.TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
HA14HF North Harrow - Middlesex  
United Kingdom

## 8.NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5104518 - 6 ampolas de 1ml, Vidro tipo I, 30 mg/ml, Solução injetável

Nº de registo: 5104526 - 100 ampolas de 1ml, Vidro tipo I, 30 mg/ml, Solução injetável

## 9.DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

## 10.DATA DA REVISÃO DO TEXTO