

**LEGRACE<sup>®</sup>**  
**trometamol ceterolaco**

**LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**Solução oftálmica**

**5 mg/mL**

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**LEGRACE®**

trometamol ceterolaco

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

#### APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica de 5 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco gotejador de plástico de 5 mL.

#### USO OFTÁLMICO

##### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução oftálmica contém:

trometamol ceterolaco\*.....5 mg  
veículo\*\* q.s.p.....1 mL

\*cada gota contém 0,167 mg de trometamol ceterolaco. Cada 1 mL de solução oftálmica de trometamol ceterolaco corresponde a 30 gotas.

\*\* cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**LEGRACE®** é indicado para alívio dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica, para tratamento e/ou profilaxia da inflamação em pacientes que se submeteram 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 5 mg/mL ou seu veículo, sem esteroides concomitantes, quatro vezes ao dia por duas semanas, tendo início um dia após a facoemulsificação e implantação de lentes intraoculares. Pacientes tratados com trometamol 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 hemato-aquosa, 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, Syntax Research CL5157. 1990. Ref Type: Data File

2 Allergan Inc.Akers WA and C Du Mond. A double-blinded, paired comparison of ketorolac tromethamine solution 0.5% and placebo in treating seasonal allergic conjunctivitis. Final Report ICM1626, November, 1989, Syntex Research CL5144. 1989. Ref Type: Data File

3 Allergan I. Final Report of Study NSAC-103-8344, dated November 16, 1995. A clinical study comparing the ocular safety and efficacy of Acular with Livostin and vehicle in patients with seasonal allergic conjunctivitis. 11-16-1995. Ref Type: Data File

4 Rupp G. Ketorolac tromethamine: A nonsteroidal anti-inflammatory agent for ophthalmic use in the management of ocular itching associated with seasonal allergic conjunctivitis. Allergan Technical Report, June, 1993. 1993. Ref Type: Data File

5 Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG, Kriz R, Rupp G. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5%

ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Survey of Ophthalmology 38(SUPPL )(pp 141-148), 1993. Date of Publication: 1993 1993;(SUPPL.):141-8.

6 Tinkelman DG, Rupp G, Kaufman H, Pugely J, Schultz N. Double-masked, paired-comparison clinical study of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution compared with placebo eyedrops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Survey of Ophthalmology 38(SUPPL )(pp 133-140), 1993 Date of Publication: 1993 1993;(SUPPL.):133-40.

7 Allergan I. Final Report of Study KETO-107-8344, dated April 1996. A 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 ceterolaco 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 ceterolaco 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 ceterolaco a 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 ceterolaco 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 ceterolaco a 0,5%. Uma gota de solução oftálmica de trometamol ceterolaco a 0,5% foi instilada em um olho e uma gota do veículo no outro, três vezes ao dia, em 26 indivíduos normais. Apenas 5 dos 26 indivíduos apresentaram quantidade detectável de ceterolaco no plasma (faixa de 10,7 a 22,5 ng/mL) no décimo dia, durante tratamento ocular tópico. Quando o 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-hidroxi-ceterolaco, metabólitos polares, possivelmente o conjugado glicurônico de ceterolaco, e outros componentes desconhecidos. O para-hidroxi-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 cetorolaco). O para-hidroxi-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 intraocular após a distribuição desde o humor aquoso até o corpo ciliar-íris.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**LEGRACE®** 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. **LEGRACE®** 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 **LEGRACE®** deve ser evitado durante a gravidez avançada.

##### **Lactação**

Muitas drogas são excretadas pelo leite humano, portanto, deve-se ter cautela ao administrar **LEGRACE®** a mulheres que estejam amamentando.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia de **LEGRACE®** 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**

**LEGRACE®** não deve ser utilizado durante o uso de lentes de contato.

O cloreto de benzalcônio presente no **LEGRACE®** 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 **LEGRACE®** 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 **LEGRACE®**, 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 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, 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 corticosteroides.

O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides 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 **LEGRACE®** 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 **LEGRACE®** nestes pacientes.

### **Sangramento**

Com algumas drogas anti-inflamatórias não esteroidais, há o potencial para aumento do tempo de sangramento devido à interferência com a agregação de trombócitos. Existem relatos que AINEs aplicados nos olhos podem causar aumento no sangramento de tecidos oculares (incluindo hifemas) em conjunto com cirurgias.

É recomendável que trometamol ceterolaco 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 lenta 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**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

**Após aberto, válido por 60 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.**

Características físicas e organolépticas:  
Solução límpida, transparente e inodora.

**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 trometamol ceterolaco. 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 ceterolaco 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 exacerbação da asma em pacientes com hipersensibilidade conhecida a anti-inflamatórios não esteroidais/aspirina, ou histórico de asma associado ao uso de trometamol ceterolaco.

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

## **10. SUPERDOSE**

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

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

## **III – DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.6773.0506

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: **MULTILAB INDUSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**SAC: 08000500600**



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/02/2025.**

**bula-prof-720659-LEG-v0**

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/02/2017	0221715/17-5	(10457) SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Solução oftálmica Embalagem com 1 frasco plástico de 5 mL.
04/04/2017	0536776/17-0	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação da equivalência mg/ gotas	VP / VPS	Solução oftálmica Embalagem com 1 frasco plástico de 5 mL.
23/05/2017	0973631/17-0	(10756)- SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Identificação do medicamento	VP / VPS	Solução oftálmica Embalagem com 1 frasco plástico de 5 mL.
31/08/2018	0857864/18-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</b> 4. o que devo saber antes de usar este medicamento? 8. quais os males que este medicamento pode me causar? 9. o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP / VPS	Solução oftálmica Embalagem com 1 frasco plástico de 5 mL.

							<b>VPS IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</b> 5. advertências e precauções 6. interações medicamentosas 9. reações adversas		
18/01/2019	0054672/19-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Solução oftálmica Embalagem com 1 frasco plástico de 5 mL
09/02/2021	0534561/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS - 9. Reações Adversas: Adequação da frase de eventos adversos, conforme RDC 406/20	VPS	5 MG/ML SOL OFT ESTÉRIL CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
14/07/2021	2736247/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9.REAÇÕES ADVERSAS  3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO	VPS VP	Solução oftálmica de 5 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco plástico de 5 mL.
19/04/2022	2468974/22-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2022	2450358/22-4	10507 – SIMILAR – Modificação Pós-Registro - CLONE	18/04/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução oftálmica de 5 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco gotejador de plástico de 5 mL.
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE	VP / VPS	Solução oftálmica de 5 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco gotejador de plástico de 5 mL.

							MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS		
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO		
							III – DIZERES LEGAIS		

**LEGRACE<sup>®</sup>**  
**trometamol ceterolaco**

**LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**Solução oftálmica**

**4 mg/mL**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### LEGRACE®

trometamol ceterolaco

### APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica de 4 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco gotejador de plástico de 5 mL ou 10 mL.

### USO OFTÁLMICO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE

### COMPOSIÇÃO

Cada mL (aproximadamente 27 gotas) da solução oftálmica estéril contém:

trometamol ceterolaco.....4 mg  
veículo\* q.s.p.....1 mL

\*cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio, octoxinol, água para injetáveis.

Cada gota contém 0,148 mg/gota de trometamol ceterolaco.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

LEGRACE® 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, trometamol ceterolaco 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 fotorrefrativa. Diferenças significativas favoreceram trometamol ceterolaco para a redução da dor ocular e ardência após cirurgia de ceratectomia fotorrefrativa. Os resultados dos estudos clínicos indicam que o trometamol ceterolaco não apresenta efeito significativo sobre a pressão intraocular.

Nenhuma diferença clínica ou estatisticamente significativa foi encontrada entre a solução oftálmica de trometamol ceterolaco a 0,4% 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 ceterolaco em um olho e solução salina no outro, 5 de 10 indivíduos relataram irritação leve e transitória no olho tratado com ceterolaco. Exames em 1 hora e uma semana após a administração não revelaram eventos adversos significativos.<sup>1,2</sup>

### Referências bibliográficas

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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 ceterolaco 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 ceterolaco 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 a 0,5% 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 0,5%. 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-hidroxi-cetorolaco, metabólitos polares, possivelmente o conjugado glicurônico de cetorolaco, e outros componentes desconhecidos. O para-hidroxi-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-hidroxi-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 intraocular após a distribuição desde o humor aquoso até o corpo ciliar-íris.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**LEGRACE®** 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.

##### **Gravidez**

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. **LEGRACE®** 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 conhecidos efeitos dos fármacos inibidores de prostaglandina sobre o sistema cardiovascular fetal em ratos (fechamento do canal arterial), o uso de **LEGRACE®** deve ser evitado durante a gravidez avançada.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação**

Muitas drogas são excretadas pelo leite humano, portanto, deve-se ter cautela ao administrar **LEGRACE®** a mulheres que estejam amamentando.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia de **LEGRACE®** 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**

**LEGRACE®** 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 este motivo, 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 **LEGRACE®**.

**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 essa população e, portanto, não podem ser feitas recomendações específicas de dosagem.

**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 esses 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 cetorolaco 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 cetorolaco 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 cetorolaco resultou em aumento de incidência de aberrações cromossômicas nas células de ovário do hamster chinês. O trometamol cetorolaco 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 cetorolaco resulta em distocia e aumento de mortalidade do filhote.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram relatadas interações de trometamol cetorolaco 0,5% com drogas tópicas ou injetáveis utilizadas em oftalmologia para pré, intra ou pós-operatórios, incluindo antibióticos (por exemplo, gentamicina, tobramicina, neomicina, polimixina), sedativos (por exemplo, diazepam, hidroxizina, lorazepam, cloridrato de prometazina), mióticos, midriáticos, ciclopégicos (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 **LEGRACE®** 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 **LEGRACE®**. Recomenda-se cautela no uso de **LEGRACE®** nestes pacientes.

### **Sangramento**

Com algumas drogas anti-inflamatórias não esteroidais, há o potencial para aumento do tempo de sangramento devido à interferência com a agregação de trombócitos. Existem relatos que AINEs aplicados nos olhos podem causar aumento no sangramento de tecidos oculares (incluindo hifemas) em conjunto com cirurgias.

É recomendável que **LEGRACE®** 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 lenta 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**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

**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.**

Características físicas e organolépticas:

Solução límpida, transparente, isenta de partículas e material estranho.

**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 **LEGRACE®**.

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): hiperemia conjuntival, infiltrados corneanos, edema ocular, dor ocular. Outras reações foram observadas durante a pós-comercialização de trometamol ceterolaco e podem potencialmente ocorrer: ceratite ulcerativa, secreção ocular, edema ocular, edema palpebral e hiperemia ocular.

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

#### **10. SUPERDOSE**

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

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

#### **III - DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.6773.0506

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

Indústria Brasileira

Produzido por: **MULTILAB INDUSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Hortolândia/SP

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**SAC: 08000500600**



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 31/10/2025.**

**bula-prof-720659-LEG-v1**

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS  I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução oftálmica de 4 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco goteador de plástico de 5 mL ou 10 mL
14/07/2021	2736247/21-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2019	0596158/19-1	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE	11/01/2021	Inclusão inicial de texto de bula de acordo com o medicamento referência.	VP/VPS	4 MG/ML SOL GOT OFT CT FR GOT PLAS PEBD OPC X 5 ML 4 MG/ML SOL GOT OFT CT FR GOT PLAS PEBD OPC X 10 ML
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2022	2450358/22-4	10507 – SIMILAR – Modificação Pós-Registro - CLONE	18/04/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução oftálmica de 4 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco goteador de plástico de 5 mL ou 10 mL