

Toragesic[®]

trometamol cеторолако

EMS Sigma Pharma Ltda.

Solução injetável

30 mg/mL

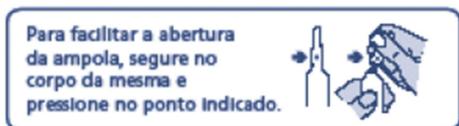
I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Toragesic®

trometamol cеторолако

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 30 mg/mL em embalagens com 3 ampolas de 1mL ou 2 mL.



VIA INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

trometamol cеторолако 30 mg

excipiente* q.s.p..... 1 mL

Excipientes: álcool etílico, hidróxido de sódio, cloreto de sódio, água para injeção.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Toragesic® 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 **Toragesic®** 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 cеторолако 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 abdominal surgery. *Anesthesia* 1990;45:538-42.
2. Eberson 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

Toragesic® é um potente analgésico da classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), com propriedade analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Inibe a síntese de prostaglandina por meio da inibição do sistema de enzima ciclo-oxigenase. **Toragesic®** 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 cеторолако 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 sadios, 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 cеторолако em adultos jovens e sadios 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 **Toragesic®** é administrado em *bolus* IV a cada seis horas a adultos jovens e sadios.

Mais de 99% do cеторолако 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 cеторолако 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-hidroxicеторолако.

O cеторолако 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 cеторолако 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 (³ 65 anos de idade)

Nos idosos, a meia-vida plasmática terminal de **Toragesic®** 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 sadios.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de **Toragesic®** 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 sadios. 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 cеторолако 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 **Toragesic®** apesar de haver aumento estatisticamente significativo do tmáx e da meia-vida terminal, em comparação com voluntários adultos jovens e sadios.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Toragesic® 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, **Toragesic®** é contraindicado a pacientes com insuficiência cardíaca severa.

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

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

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

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

Toragesic® é contraindicado a pacientes que usam ácido acetilsalicílico ou outros AINEs

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

As associações entre **Toragesic®** e oxipenfilina e entre **Toragesic®** e probenecida são contraindicadas (vide item "Interações medicamentosas").

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Efeitos hematológicos: **Toragesic®** 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 **Toragesic®** é descontinuado. Deve-se ter muito cuidado no uso de **Toragesic®** em pacientes com distúrbios de coagulação. Esses pacientes devem ser monitorados rigorosamente. Apesar dos estudos não indicarem uma interação significativa entre **Toragesic®** e varfarina ou heparina, o uso concomitante de **Toragesic®** com terapias que afetam a hemostasia, incluindo doses terapêuticas de anticoagulantes (varfarina), baixa dose profilática de heparina (2.500 – 5.000 unidades a cada 12 horas) e dextran, pode estar associado com aumento do risco de sangramento. A administração de **Toragesic®** 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 **Toragesic®**. Os médicos devem estar cientes do risco potencial de sangramento quando a hemostasia é crítica, em casos como ressecção de próstata, amidialectomias ou em cirurgias cosméticas.

Pacientes idosos: têm mais riscos de apresentar efeitos indesejáveis que pacientes jovens. Esse risco relacionado à idade é comum a todos os medicamentos e a todos os AINEs. Comparados a adultos jovens, nos idosos **Toragesic®** apresenta uma meia-vida plasmática maior, e o *clearance* plasmático pode estar reduzido.

Recomenda-se a menor dose possível nesses pacientes.

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

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

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

desenvolvimento de complicações gastrintestinais durante a terapia com **Toragesic®**.

A maioria dos eventos gastrintestinais fatais associados a anti-inflamatórios não esteroides ocorreu em pacientes debilitados e / ou idosos. Quanto maior a dose de AINEs, incluindo **Toragesic®**, maior o risco de ocorrer sangramento gastrintestinal, 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 gastrintestinal clinicamente importante é dose dependente. Os pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose possível. Para esses pacientes e para os pacientes que fazem uso de medicamentos que aumentem o risco de problemas gastrintestinais (por exemplo: ácido acetilsalicílico), deve ser considerada a terapia associada com agentes protetores da mucosa gástrica (por exemplo: misoprostol ou inibidores da bomba de prótons).

Os AINEs devem ser administrados com cautela a pacientes com doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que pode ocorrer exacerbação dessas doenças. Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente quando idosos, devem relatar qualquer sintoma abdominal incomum (especialmente sangramento gastrintestinal). Na presença de sangramentos ou perfurações gastrintestinais, o tratamento com **Toragesic®** 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 “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 cеторолако 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 **Toragesic®** após avaliação cuidadosa. Deve-se avaliar criteriosamente o uso do medicamento em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por exemplo: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo).

Efeito renal: como outros AINEs, **Toragesic®** 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 **Toragesic®** 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 **Toragesic®** 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 **Toragesic®** ou de outros AINEs é geralmente seguida do retorno da função renal ao estado pré-tratamento.

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

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idosos acima de 65 anos de idade: a depuração de **Toragesic®** 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 item “Advertências e precauções”).

Insuficiência renal: uma vez que **Toragesic®** e seus metabólitos são excretados basicamente pelos rins, em pacientes com *clearance* de creatinina reduzido, ocorrerá diminuição da depuração do fármaco. **Toragesic®** é contraindicado em casos de insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica > 442 µmol/L) e deve ser usado com cautela em casos de insuficiência renal leve (creatinina sérica 170 – 442 µmol/L). Esses pacientes devem receber uma dose reduzida à metade (não excedendo 45 mg/dia). **Toragesic®** não é significativamente dialisável.

Nas crianças (≥ 2 anos) que receberem dose única IV de cеторолако (0,5 a 0,6 mg/kg): o volume de distribuição e os valores de depuração foram maiores que os 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 cеторолако foram semelhantes.

Gestação e lactação

Categoría de risco na gravidez: C.

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

Toragesic® deve ser usado durante a gestação e lactação somente se o benefício potencial justificar o potencial risco para o feto (vide itens “Farmacocinética” e “Contraindicações”).

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

Teratogenicidade: não houve evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos estudados em doses tóxicas de **Toragesic®** para as mães.

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

Efeitos sobre a capacidade de operar máquinas ou dirigir veículos:

Alguns pacientes podem apresentar sonolência, tontura, vertigem, insônia ou depressão com o uso de **Toragesic®**. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículo ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Até o momento, não há informações de que **Toragesic®** (trometamol cеторолако) possa causar *doping*.

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

Injetável: Não deve ser superior a dois dias

As doses se restringirão a:

Dose máxima para jovens: 90 mg/dia

Dose máxima para idosos: 60 mg/dia

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Há aumento do risco de sangramento gastrintestinal quando agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina são combinados com AINEs.

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

Quando **Toragesic®** é administrado concomitantemente à oxpentofilina, ocorre aumento da tendência de sangramento (vide item “Contraindicações”).

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

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

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

Toragesic® não altera a ligação proteica da digoxina. Estudos *in vitro* indicam que, em concentrações terapêuticas de salicilato (300 mg/mL), a ligação de **Toragesic®** foi reduzida em, aproximadamente, 99,2% a 97,5%, representando aumento potencial na concentração plasmática deste medicamento livre em duas vezes.

As concentrações terapêuticas de digoxina, varfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofeno, fenitoína e tolbutamida não alteram a ligação proteica de **Toragesic®**.

Toragesic® reduziu a resposta diurética da furosemida em indivíduos sadios e normovolêmicos em aproximadamente 20%. Portanto, deve-se ter cuidado especial em pacientes com descompensação cardíaca.

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

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

Abuso / dependência: **Toragesic®** é isento de potencial de dependência. Não foram observados sintomas de abstinência após sua descontinuação abrupta.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15°C à 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade:

Este medicamento possui prazo de validade de 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 do produto

Solução injetável: líquido límpido, levemente amarelado

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Toragesic® 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.

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.

Toragesic® não deve ser usado para administração epidural ou espinhal (vide item “4. Contraindicações”).

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

Observações especiais

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 **Toragesic®** a dose diária de opioide é geralmente menor que a normalmente necessária.

Duração do tratamento

Em adultos e crianças, a duração máxima de doses múltiplas de **Toragesic®** 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 **Toragesic®** 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 com 65 anos ou mais de idade ou em pacientes com insuficiência renal: 10 a 30 mg IM ou 10 a 15 mg IV.

Crianças com 2 anos ou mais de idade: 1,0 mg/kg IM ou 0,5 a 1,0 mg/kg IV.

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

Crianças com 2 anos ou mais de idade: 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.

Observações especiais

Incompatibilidades

Toragesic® 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.

Toragesic® é compatível com solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico), dextrose (soro glicosado) 5%, Ringer, Ringer-Lactato ou solução Plasmalyte quando misturados nas soluções IV que contêm garrafas ou bolsas-padrão de administração, este é

compatível com aminofilina, cloridrato de lidocaína, sulfato de morfina, cloridrato de epiridina, cloridrato de dopamina, insulina regular humana e heparina sódica. A compatibilidade com outros medicamentos é desconhecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios do trato Gastrintestinal: os eventos adversos mais comumente observados são os gastrintestinais. Úlceras pépticas ou não, perfuração ou sangramento gastrintestinal, algumas vezes fatais, podem ocorrer principalmente em idosos. Dor / desconforto abdominal, anorexia, obstipação, diarreia, dispepsia, eructação, flatulência, plenitude, gastrite, sangramento gastrintestinal, hematêmese, náusea, esofagite, pancreatite, ulceração / perfuração gastrintestinal, estomatite, estomatite ulcerativa, vômito, boca seca, sangramento retal, melena, exacerbação de colite ou doença de Crohn foram relatados durante a administração.

Infecção: meningite asséptica.

Distúrbio do sistema linfático e sangue: trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: anafilaxia, reações anafilactoides, reações anafilactoides como anafilaxia, pode ter resultado fatal, reações de hipersensibilidade como broncoespasmo, rubor, erupção cutânea, hipotensão e edema laríngeo.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia, hipercalemia e hiponatremia.

Distúrbios psiquiátricos: pensamentos anormais, depressão, insônia, ansiedade, nervosismo, reações psicóticas, sonhos anormais, alucinações, euforia, dificuldade de concentração e sonolência.

Distúrbios no sistema nervoso central: cefaleia, hipercinesia, parestesia, tontura, convulsões e paladar anormal.

Distúrbios visuais: visão anormal.

Distúrbios auditivos: zumbido, diminuição da audição e vertigem.

Distúrbios no trato urinário e rins: insuficiência renal aguda, aumento da frequência urinária, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, retenção urinária, oligúria, síndrome hemolítico urêmica, dor em flanco (com ou sem hematúria).

Como as outras drogas que inibem a síntese de prostaglandina renal, hipercalemia, hiponatremia, elevação da ureia e da creatinina sérica.

Assim como outras drogas que inibem a síntese de prostaglandinas renais, podem ocorrer, após uma dose de **Toragesic®**, sinais de insuficiência renal, como elevação de creatinina e potássio, dentre outros.

Distúrbios no sistema cardiovascular: bradicardia, palpitação e insuficiência cardíaca.

Distúrbios no sistema vascular: hipertensão, hipotensão, hematoma, rubor, palidez e hemorragia pós-operatória.

Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de coxibe e alguns AINHs (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 cеторолако, mas não há dados suficientes para excluir o risco.

Distúrbio no sistema reprodutor feminino: infertilidade.

Distúrbios no sistema respiratório: asma, dispneia, edema pulmonar.

Distúrbios hepatobiliares: hepatites, icterícia colestática, falência hepática.

Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: dermatite esfoliativa, erupção maculopapular, prurido, urticária, púrpura, angioedema, sudorese, reações bolhosas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (muito rara).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: mialgia.

Distúrbios gerais e no local de administração: sede excessiva, astenia, edema, reações no local da aplicação da injeção, febre e dor torácica.

Exames: tempo de sangramento aumentado, aumento da ureia sérica, aumento da creatinina, testes de função hepática anormais.

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

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdosagem isolada de **Toragesic®** 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 cеторолако da corrente sanguínea.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS -1.3569.0611

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº. 22.883

Registrado por:

EMS Sigma Pharma Ltda.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP - CEP: 13.186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800 – 191222

www.ems.com.br



Histórico de alteração para a bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|---------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 23/01/2015 | | (10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | | | Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA. | VP/VPS | - 30 MG/ML SOL INJ CT 3 AMP VD AMB X 1 ML - 30 MG/ML SOL INJ CT 3 AMP VD AMB X 2 ML |