

Toragesic®

trometamol cetorolaco

EMS Sigma Pharma Ltda.

Comprimido sublingual – 10 mg

Solução oral - 20 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Toragesic®
trometamol cetorolaco

APRESENTAÇÕES

Comprimidos sublinguais 10 mg: embalagem contendo 4, 5, 10, 20 e 30 comprimidos.

Solução oral 20 mg/mL: embalagem contendo frasco conta-gotas com 10, 20 e 30 mL.

USO SUBLINGUAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido sublingual contém:

trometamol cetorolaco10 mg
excipientes* q.s.p.1 comprimido sublingual
*sorbitol, carmelose sódica, sacarina sódica, crospovidona, aroma limão, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício.

Cada mL da solução oral de 20 mg/mL contém:

trometamol cetorolaco20 mg
excipientes* q.s.p.1 mL
*ácido cítrico, fosfato de sódio monobásico, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio, essência de morango, sucralose, corante vermelho 40 solúvel, água purificada.

Cada gota corresponde a 1 mg de trometamol cetorolaco (1 gota = 1 mg de trometamol cetorolaco)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Toragesic® é indicado como anti-inflamatório não hormonal, de potente ação analgésica, usado para tratamento a curto prazo, da dor aguda moderada a severa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego realizado com 24 pacientes submetidos à UPPF (uvulopalatofaringoplastia), que foram divididos em 2 grupos, sendo que 14 receberam cetorolaco e 10 cetoprofeno. Avaliação da intensidade da dor foi feita através de escala visual analógica e necessidade do uso associado de opioide (tramadol). Concluiu-se que o cetorolaco é mais eficaz em relação ao cetoprofeno no tratamento da dor pós-operatória imediata de UPPF, pois houve dor de menor intensidade e menor uso de opioide.¹

Em estudo clínico comparativo realizado com crianças e adultos, foi demonstrada a ação sinérgica de cetorolaco e opioides, melhorando a qualidade e o grau de alívio da dor, além de reduzir a incidência de efeitos adversos relacionados com opioides, como depressão respiratória, náuseas e vômitos. A recuperação da função intestinal após a cirurgia abdominal ocorreu mais cedo em pacientes tratado com cetorolaco quando em comparação com os opiáceos. Assim, o cetorolaco é adequado para o tratamento da dor pós-operatória em crianças, isoladamente ou em combinação com opioides ou anestésicos locais, por causa de sua potência analgésica e relativamente baixa incidência de efeitos adversos.²

Cerca de 78 pacientes foram estudados usando o Toragesic em comparação com o Naproxeno no tratamento da dor lombar aguda de intensidade moderada e grave e os resultados do ensaio provaram a não-inferioridade do toragesic em relação ao medicamento comparador³.

Um ensaio clínico semelhante foi realizado com 83 pacientes usando a apresentação de Toragesic sublingual comparado ao Naproxeno comprimidos no tratamento de lombalgia aguda de intensidade moderada e grave também provou a não-inferioridade do produto em relação ao comparador estudado⁴.

¹Patrocínio, L.G.; Rangel, M. de O.; Miziara, G.S.M.; Rodrigues, A.M.; Patrocínio, J.A.; Patrocínio, T.G.. Estudo comparativo entre cetorolaco e cetoprofeno no controle da dor pós operatória de uvulopalatofaringoplastia. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, vol. 73, nº 3. Maio/Junho, 2007. São Paulo – SP.

²Forrest, J.B.; Heitlinger, E.L.; Revell, S.. O cetorolaco no manejo da dor pós-operatória em crianças. Drug Saf 16(5): 309-29, maio de 1997.

³ Estudo duplo cego, randomizado, double-dummy de não inferioridade da eficácia do Cetorolaco Trometamol solução oral comparado ao Naproxeno no tratamento de pacientes com lombalgia de dor moderada a grave. Data on file EMS.

⁴ Estudo duplo cego, randomizado, double-dummy de não inferioridade da eficácia do Cetorolaco Trometamol comparado ao Naproxeno no tratamento de pacientes com lombalgia de dor moderada a grave. Data on File EMS.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Toragesic[®] é um potente agente analgésico da classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE's). Não é um opiáceo e não apresenta efeitos sobre os receptores opiáceos. Seu mecanismo de ação é através da inibição do sistema enzimático ciclooxigenase e, conseqüentemente, da síntese de prostaglandinas. Pode ser considerado um analgésico de atividade periférica. Sua atividade biológica está associada com sua forma S.

Toragesic[®] não apresenta propriedades sedativas ou ansiolíticas.

Absorção e Distribuição: O trometamol cetorolaco é rápida e completamente absorvido após administração oral. Em pH fisiológico o sal de trometamol cetorolaco se dissocia completamente na forma de cetorolaco aniônico. Sua biodisponibilidade varia de 0,81 – 1,00, sugerindo pequeno ou nenhum metabolismo pré-sistêmico, não havendo, portanto, interação com enzima de indução. O pico plasmático é de 0,8 mg . l⁻¹ e ocorre de 30 a 60 minutos após a administração de doses orais de 10 e 30 mg respectivamente.

A tmax. ocorre tardiamente em idosos, em pacientes com doenças renais ou hepáticas e após ingestão de alimentos. O pico de concentração plasmática aumenta linearmente com a dose. A meia-vida do trometamol cetorolaco é muito semelhante para as diferentes vias de administração (IV, IM ou oral), com uma média de 5,4 horas, e uma faixa de 4,5 a 5,6 horas. O nível plasmático de steady-state consiste de 0,6 – 0,8 mg . l⁻¹ (faixa 0,2 – 1,7 . l⁻¹) e 1,3 – 1,5 mg . l⁻¹ (faixa 0,3 – 3,5 mg . l⁻¹) após 24 horas da administração de trometamol cetorolaco 15 ou 30 mg respectivamente, a cada 6 horas.

No plasma o trometamol cetorolaco se liga mais de 99% às proteínas, preferencialmente à albumina. A distribuição é rápida, mas grande parte do composto fica retido no compartimento vascular devido ao baixo volume de distribuição 0,11 – 0,25 lKg⁻¹, o qual chega a dobrar em crianças de 4 a 8 anos. No entanto, como nestes pacientes o “clearance” também é maior, não há mudança na meia-vida plasmática da droga. A penetração na barreira hematoencefálica é pobre com apenas 0,2% da concentração plasmática e proporção cérebro/plasma de somente 0,03. Estudos em animais demonstraram que a razão renal/plasma é de 1,5, mas que a proporção tecido/plasma é menor que 1,0, indicando que não há acúmulo tissular da droga.

O trometamol cetorolaco atravessa a placenta e entra na circulação fetal, atingindo níveis sanguíneos no feto de 11,6% (faixa de 4 – 25%) em relação aos níveis sanguíneos maternos. Como consequência observa-se um efeito antiagregante das plaquetas do neonato. O trometamol cetorolaco é pouco excretado no leite materno, e sua concentração neste não excede a 7,9 µg . l⁻¹, num regime de 10 mg a cada 6 horas. A proporção leite/plasma é menor que 0,04.

Metabolismo e Excreção: Aproximadamente 40% da dose de trometamol cetorolaco é metabolizada, sendo preferencialmente por via hepática. A maior via de excreção é a urinária, com mais de 90% da droga inalterada, além de metabólitos. Uma pequena porcentagem da dose (10%) é excretada nas fezes. O clearance plasmático total em voluntários jovens e saudáveis foi de 0,35 – 0,55 mL . min⁻¹ . Kg⁻¹, enquanto que em pacientes com dano renal e em idosos o clearance é reduzido. A meia-vida de eliminação em idosos foi de 6 – 7 horas, em pacientes com dano renal 9 – 10 horas, e em pacientes com cirrose hepática 5,4 horas. Mudanças na farmacocinética do trometamol cetorolaco são raras e não necessitam nenhuma alteração no regime de dosagem.

Não há evidência de nenhuma relação entre o efeito terapêutico do cetorolaco e sua concentração plasmática.

Absorção oral	>95%
Metabolismo pré-sistêmico	<10%
Meia-vida plasmática (faixa)	4,4 – 5,6 h
Meia-vida plasmática (média)	5,4 h
Volume de distribuição	0,11 – 0,3. Kg ⁻¹
Ligação à proteína plasmática	99,2%

4. CONTRAINDICAÇÕES

Toragesic[®] é contraindicado para uso por pacientes com ulceração péptica (lesão no estômago ou duodeno); sangramento gastrointestinal; sangramento cérebro-vascular; Diátese hemorrágica (hemofilia), distúrbios de coagulação do sangue; pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, sob uso de anticoagulantes, incluindo baixa dose de heparina (2500-5000 unidades a cada 12 horas); em pós-operatório com um alto risco de

hemorragia ou homeostasia incompleta; hipersensibilidade ao trometamol ceterolaco, ou a qualquer um dos componentes da fórmula ou a outros AINEs (anti-inflamatórios não-esteroidais), em pacientes onde o ácido acetilsalicílico ou os inibidores da síntese de prostaglandinas induzam reações alérgicas; polipose nasal e asma brônquica concomitantes, pelo risco de apresentarem reação alérgica intensa (reações anafiláticas severas têm sido observadas em tais pacientes); tratamento concomitante com outros AINEs, pentoxifilina, probenecida ou sais de lítio; hipovolemia ou desidratação; insuficiência renal grave ou moderada (creatinina sérica >160 micromol/L); história de asma; insuficiência cardíaca crônica; doença do sistema cardiovascular; evento de risco cardiovascular aumentado; infarto do miocárdio; fumantes; colite ulcerosa (úlceras no cólon); gravidez, parto ou lactação. Toragesic[®] também é contraindicado em administração neuroaxial (epidural ou intratecal), devido à presença de álcool; como profilático na analgesia antes e durante a realização de cirurgias, devido à inibição da agregação plaquetária e consequente aumento do risco de sangramento.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O Toragesic[®] comprimidos sublinguais contém LACTOSE: Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose), não devem tomar o Toragesic[®] comprimidos sublinguais, pois eles possuem lactose em sua formulação.

Os médicos devem estar cientes de que o alívio da dor para alguns pacientes pode não ocorrer em até 30 minutos após a administração deste medicamento.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: alguns pacientes podem apresentar vertigem, sonolência, distúrbios visuais, dores de cabeça, insônia ou depressão com o uso do Toragesic[®]. Se os pacientes apresentarem estes sintomas ou efeitos indesejáveis similares, não devem dirigir veículos ou operar máquinas.

Pacientes idosos: Pacientes com idade acima de 65 anos, comparados aos pacientes jovens, podem apresentar um grande risco de apresentar eventos adversos. Os riscos relacionados à idade são comuns para todos os AINEs. Comparado a adultos jovens, o idoso apresenta uma meia-vida do trometamol ceterolaco aumentada no plasma e uma redução do clearance.

Efeitos gastrintestinais: Toragesic[®] pode causar irritação gastrintestinal, úlceras ou sangramentos em pacientes com ou sem história de sintomas prévios, como todo AINE. Pacientes idosos e debilitados são mais propensos a desenvolver estas reações. A incidência aumenta com a dose e a duração do tratamento.

Em um estudo de vigilância não-randomizado, em hospital, pós-marketing, foi relatado o aumento do risco de sangramento gastrintestinal, clinicamente sério, em pacientes com menos de 65 anos de idade e que receberam uma dose média maior que 90 mg de trometamol ceterolaco Intramuscular/Intravenosa, comparado com aqueles pacientes que receberam opiáceos via parenteral.

Efeitos respiratórios: broncoespasmo pode ser precipitado em pacientes com história de asma.

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

Pacientes com insuficiência renal: como o trometamol ceterolaco e seus metabólitos são excretados primariamente pelos rins, pacientes com insuficiência renal moderada a grave (creatinina sérica maior que 160 micromol/L) não devem receber Toragesic[®]. Pacientes com menor dano renal devem receber uma dose reduzida de trometamol ceterolaco (não exceder 60 mg/dia Intramuscular ou Intravenosa e não exceder 40mg/dia Comprimidos sublinguais e Solução oral) e seu status renal deve ser monitorado de perto.

Em pacientes sob condições que levam a uma redução do volume sanguíneo e/ou do fluxo de sangue renal, cuidados devem ser observados quanto às prostaglandinas renais, que apresentam um papel de suporte na manutenção da perfusão renal. Nestes pacientes, a administração dos AINEs pode causar uma redução, que é dose-dependente, na formação das prostaglandinas renais e pode precipitar lesão renal. Pacientes com grande risco desta reação são aqueles que apresentam diminuição da volemia devido à perda de sangue ou desidratação severa, pacientes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, idosos e aqueles em uso de diuréticos.

A descontinuação da terapia com AINEs é tipicamente seguida pelo restabelecimento do estado clínico pré-tratamento.

A inadequada troca de sangue/fluido durante a cirurgia, conduzindo à hipovolemia, pode levar a uma insuficiência renal exacerbada quando Toragesic[®] é administrado. Portanto, a perda de volume deve ser corrigida e a ureia e a creatinina séricas devem ser monitoradas rigorosamente. Em pacientes em diálise renal, o clearance do trometamol cetorolaco foi reduzido a aproximadamente metade da taxa normal, e o aumento da meia-vida terminal foi de aproximadamente 3 vezes.

Retenção de fluido e edema: foram relatados com o uso de Toragesic[®] e, portanto, deve ser utilizado com cuidado em pacientes com descompensação cardíaca, hipertensão ou condições similares.

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

Efeitos hematológicos: pacientes com distúrbios da coagulação sanguínea não devem receber Toragesic[®]. Pacientes sob terapia com anticoagulantes podem apresentar um aumento do risco de sangramento se Toragesic[®] for administrado simultaneamente. O uso concomitante de trometamol cetorolaco e uma dose baixa profilática de heparina (2500 – 5000 unidades a cada 12 horas) não foram estudados extensivamente e pode também estar associado com o aumento do risco de sangramento. Pacientes sob uso de anticoagulantes, ou que recebem baixa dose de heparina, não devem receber trometamol cetorolaco. Pacientes que estão recebendo outra terapia com drogas que interferem com a homeostasia devem ser cuidadosamente observados se Toragesic[®] for administrado. Em estudos clínicos controlados, a incidência clínica significativa de sangramento pós-operatório foi menor que 1%.

Trometamol cetorolaco inibe a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Em pacientes com função normal de sangramento, os tempos foram aumentados, mas não estavam fora da taxa normal de 2 a 11 minutos. Ao contrário dos efeitos prolongados do ácido acetilsalicílico, após a descontinuação do trometamol cetorolaco, o retorno da função plaquetária ao normal ocorre dentro de 24 a 48 horas. Hematoma, epistaxe e outros sinais de hemorragia foram relatados com o uso de Toragesic[®].

Os médicos devem estar cientes da similaridade farmacológica do trometamol cetorolaco com outras drogas antiinflamatórias não-esteroidais que inibem a cicloxigenase e aumentam o risco de sangramento, particularmente nos idosos.

O risco de sangramento gastrointestinal sério é dose-dependente. Isto é particularmente verdadeiro em pacientes idosos que recebem uma dose média diária máxima de 60 mg/dia de Toragesic[®].

Toragesic[®] não é um agente anestésico e não possui efeito sedativo ou propriedades ansiolíticas. Portanto, o trometamol cetorolaco não deve ser usado como profilaxia analgésica, como apoio de anestesia, antes ou durante o ato cirúrgico e no pós-operatório em pacientes que apresentem alto risco de hemorragia ou homeostasia incompleta. Devem-se ter cuidados quando a homeostasia for crítica.

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

Sistema urinário: insuficiência renal aguda, dor lombar (com ou sem hematuria ou uremia), síndrome urêmico-hemolítico, hipercalemia, hiponatremia, aumento da frequência urinária, retenção urinária, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, oligúria, aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina.

A administração de uma dose de trometamol cetorolaco pode ser seguida de sinais indicativos de insuficiência renal, e elevação dos níveis de creatinina e de potássio.

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

Pele: dermatite esfoliativa, erupção cutânea máculo-papulosa, prurido, urticária, púrpura, angioedema, sudação. Reações bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (muito raro).

Outros: astenia, aumento de peso e febre.

Em pacientes com idade acima de 65 anos ou com menos de 50 Kg, não ultrapassar a dosagem máxima de 40 g/dia.

Gravidez e Lactação: Não houve evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos estudados, com doses tóxicas maternas de trometamol ceterolaco. Foi verificado, em ratos, um prolongamento do período de gestação e/ou um atraso nos partos.

Tem-se demonstrado que o trometamol ceterolaco e seus metabólitos passam para o feto e para o leite de animais. Trometamol ceterolaco tem sido detectado no leite humano em baixos níveis, portanto, não é recomendado a amamentação em pacientes que estejam utilizando o mesmo.

A segurança na gravidez humana não foi estabelecida. Anormalidades congênitas foram relatadas quando associadas com a administração de AINEs no homem, porém, são baixos em frequência e não seguem qualquer padrão discernível. Trometamol ceterolaco é, portanto, contraindicado durante a gravidez, trabalho de parto ou em mães que estejam amamentando.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento – Medicamento:

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

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

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

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

Cefamandol, cefoperazona, cefotetan, moxalactam ou plicamicina: aumentam o risco de úlceras gastrintestinais devido aos efeitos antiplaquetários e hipoprotrombinêmicos destes;

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

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

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

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

Colchicina: aumenta os riscos de hemorragias e ulcerações gastrintestinais;

Compostos de ouro: comumente usados em associação para o tratamento de artrite podem aumentar o risco de efeitos adversos renais;

Ciclosporina: aumenta a concentração sérica desta por inibição das prostaglandinas renais e aumenta o risco de nefrotoxicidade;

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

Metotrexato: aumenta a gravidade dos efeitos adversos renais;

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

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

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

Quinolonas: aumento do risco de apresentar convulsões;

Sulfampirazona: aumenta o risco de ulcerações e hemorragia gastrintestinais.

Interações Medicamento - Substância Química:

Evite ingerir bebidas alcoólicas enquanto estiver tomando este medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do produto é 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

Comprimidos sublinguais: comprimido branco, circular e monosssectado.

Solução oral: líquido rosa, com odor de morango e sabor de morango, isento 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

Os comprimidos sublinguais de Toragesic[®] devem ser colocados e mantidos abaixo da língua, até completa dissolução, conforme orientações a seguir:

- 1. Abra o frasco, gire a tampa no sentido indicado na figura (anti-horário)**

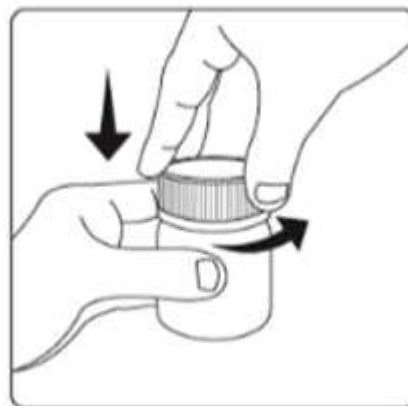


Figura 1

- 2. Retire o comprimido sublingual**

Retira o comprimido sublingual com as mãos secas e coloque abaixo da língua (Figura 2)



Figura 2

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pacientes até 65 anos de idade: A dose recomendada é de 10 a 20 mg em dose única ou 10 mg a cada 6 a 8 horas. A dose máxima diária não deve exceder 60 mg.

Pacientes com mais de 65 anos de idade, com menos de 50 Kg ou pacientes com insuficiência renal: A dose recomendada é de 10 a 20 mg em dose única ou 10 mg a cada 6-8 horas. A dose máxima diária não deve exceder 40 mg.

O tempo total de tratamento não deve superar o período de 5 dias.

INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÕES		
USO ORAL (comprimidos SL e gotas)		
	DOSE ÚNICA	DOSES MÚLTIPLAS
	Comprimidos SL e Gotas	Comprimidos SL e Gotas
Adultos até 65 anos	10 a 20 mg	10 mg a cada 6-8h
Dose máxima diária	-	60 mg
Adultos maiores de 65 anos ou peso corpóreo inferior a 50 Kg	10 a 20 mg	10 mg a cada 6-8h
Dose máxima diária	-	40 mg

Gotas: 1 gota = 1 mg de trometamol cetorolaco

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer:

Reações comuns (>1/100 e <1/10): dor abdominal com cólicas, diarreia, tontura, sonolência, dispepsia, edema, cefaleia, náusea. Foi relatado em alguns pacientes, dor no local da injeção (para o Toragesic® Solução Injetável).

Reações incomuns (> 1/1.000 e <1/100): dermatite alérgica, reações alérgicas, constipação, hiperidrose, hipertensão, aumento do apetite, flatulência, prurido de pele, exantema cutâneo, estomatite, urticária e vômitos.

Reações raras (> 1/10.000 e <1/1.000): Úlcera péptica aguda com hemorragia e perfuração, anafilaxia, anemia, anorexia, azotemia, sangramento de feridas, sangue nas fezes, visão turva, asma brônquica, doença pulmonar, tosse, depressão, disgeusia, dispneia, eosinofilia, epistaxe, eructação, euforia, dermatite esfoliativa, doença extrapiramidal, desmaio, febre, calafrios, dor de garganta persistente, flatulência, gastrite, fraqueza geral, alucinações, perda da audição, hematúria, hepatite, agitação, aumento da frequência urinária, infecção, icterícia, edema da laringe, nefrite, nervosismo, oligúria, palidez, palpitações, parestesia, úlcera péptica, inibição da agregação plaquetária, polidipsia, poliúria, proteinúria, edema pulmonar, púrpura, sangramento retal, falência renal, rinite, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, zumbido, inchaço da língua, tremores, retenção urinária, urticária, vertigem, ganho de peso, xerostomia, testes da função hepática anormais, acidente vascular cerebral, hepatite medicamentosa, cólica renal, hemorragia e perfuração gastrointestinal, infarto do miocárdio, fácil contusão/hemorragia, dificuldade para respirar.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal

10. SUPERDOSE

O tratamento nas primeiras horas após a ingestão consiste em esvaziamento e lavagem gástrica ou indução do vômito. Carvão ativado poderá ser administrado juntamente com um bloqueador H₂. O paciente deverá ser mantido em observação e monitorado quanto à possibilidade de hemorragia gastrointestinal e mudança das funções hepática e renal. Tratamento de suporte deverá ser implantado se necessário.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS nº. 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

Para a solução oral:

Fabricado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Para o comprimido sublingual:

Fabricado por: **EMS S/A**
São Bernardo do Campo/SP

SAC: 0800 – 191222

www.ems.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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
26/06/2014	0504096/14-5	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	10 mg: embalagem contendo 4, 5, 10, 20 e 30 comprimidos 20 mg/mL: embalagem contendo frasco contendo gotas de 10, 20 e 30 mL.
21/07/2015	0641422/15-2	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: III) DIZERES LEGAIS Bula do profissional de Saúde: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 mg: embalagem contendo 4, 5, 10, 20 e 30 comprimidos 20 mg/mL: embalagem contendo frasco contendo gotas de 10, 20 e 30 mL
24/04/2018	0337886/18-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	10 mg: embalagem contendo 4, 5, 10, 20 e 30 comprimidos 20 mg/mL: embalagem contendo frasco contendo gotas de 10, 20 e 30 mL.
18/02/2020	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	18/12/2019	509562/19-0	Resposta submetida ao Ofício nº. 3147004/19-1	10/02/2020	1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	10 mg: embalagem contendo 4,5,10,20 e 30 comprimidos.

Toragesic[®]

trometamol cetorolaco

EMS Sigma Pharma Ltda.

Solução injetável

30 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Toragesic[®]

trometamol cetorolaco

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 ACIMA DE 16 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

trometamol cetorolaco 30 mg

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

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

**gradação alcoólica: 0,1 g/mL.

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

Trometamol cetorolaco em dose única ou em múltiplas doses de 10 a 30 mg por via intramuscular ou intravenosa promove analgesia equivalente às doses padrão de alguns opioides.^{1, 2, 3} Pacientes tratados com Trometamol cetorolaco apresentam uma diminuição de 25% a 50% do consumo de opioides durante as primeiras 24 a 48 horas do pós-operatório de diversos tipos de cirurgia de médio e grande porte.^{4, 5, 6, 7} Quando administrado por via intramuscular ou intravenosa, uma dose única de cetorolaco 30 mg foi significativamente superior ao diclofenaco 75 mg.⁸ **Referências bibliográficas** 1. Powell H, Smallman JM, Morgan M. Comparison of intramuscular ketorolac and morphine in pain control after arthroscopy. *Anaesthesia* 1990;45:538-42. 2. Ebersson CP, Pacicca DM, Ehrlich MG. The role of Ketorolac in decreasing length of stay and narcotic complications in the postoperative pediatric orthopaedic patient. *J Pediatr Orthop* 1999;19(5):688-96. 3. Lieh-Lai MW, Kauffmann RE, Uy HG, et al. A randomized comparison of ketorolac tromethamine and morphine for postoperative analgesia in critically ill children. *Crit Care Med* 1999;27(12):2786-91. 4. Freedland SJ, Blanco-Yarosh M, Sun JC, et al. Ketorolac-based analgesia improves outcomes for living kidney donors. *Transplantation* 2002; 73(5):741-5. 5. O'Donovan S, Ferrara A, Larach S, Williamson P. Intraoperative use of Toradol facilitates outpatient hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37(8):793-9. 6. Coloma M, White PF, Huber Jr PH, et al. The effect of ketorolac on recovery after anorectal surgery: intravenous versus local administration. *Anesth Analg* 2000;90:1107-10. 7. Pernice LM, Bartalucci B, Bencini L, et al. Early and late (ten years) experience with circular stapler hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2001;44(6):836-41. 8. Morrow BC, Bunting H, Milligan KR. A comparison of diclofenac and ketorolac for postoperative analgesia following day-case arthroscopy of the knee joint. *Anesthesia* 1993;48:585-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 cetorolaco é rápida e completamente absorvido, com um pico médio de concentração plasmática de 2,2 – 3,0 µg/mL, ocorrendo, em média, 50 minutos após uma dose única de 30 mg. Já com a administração intravenosa de uma dose única de 10 mg no mesmo tipo de população, o pico médio de concentração plasmática é de 2,4 µg/mL, ocorrendo, em média, de 5,4 minutos após a administração da dose. Na infusão contínua, após uma dose inicial de 30 mg em voluntários jovens e saudáveis, o pico

médio de concentração plasmática ocorreu após cerca de cinco minutos e, mantendo-se infusão de 5 mg/h, mantém-se a concentração plasmática nos mesmos níveis daqueles atingidos com doses de 30 mg intramuscular a cada seis horas.

Distribuição: A farmacocinética do ceterolaco em adultos jovens e 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 ceterolaco no plasma é ligado às proteínas, com um volume médio de distribuição de 0,15 L/kg após a administração IM e IV de doses únicas de 10 mg em adultos jovens e saudáveis. A ligação às proteínas plasmáticas é independente da concentração. Como ceterolaco é um fármaco muito potente e presente em baixas concentrações no plasma, não se espera que ele desloque as ligações proteicas de outras medicações. Praticamente todo o medicamento circulante no plasma (96%) está na forma inalterada ou como seu metabólito farmacologicamente inativo p-hidroxiceterolaco. O ceterolaco atravessa a placenta em, aproximadamente, 10% da concentração sérica materna e tem sido detectado no leite materno em baixas concentrações.

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

Eliminação: A principal via de excreção do ceterolaco e seus metabólitos é renal. Aproximadamente 92% da dose administrada é encontrada na urina, cerca de 40% como metabólitos e 60% como fármaco inalterado. Aproximadamente outros 6% da dose são excretados nas fezes. Em média, a meia-vida plasmática terminal é de 5,3 horas, variando de 2,4 a 9,2 horas, e a depuração plasmática total é de cerca de 0,023 L/h/kg, em indivíduos jovens e saudáveis.

Farmacocinética em situações clínicas especiais:

Idosos (65 anos de idade): Nos idosos, a meia-vida plasmática terminal de 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 ceterolaco que o estimado a partir do grau de insuficiência renal isolada.

Insuficiência hepática: Pacientes com insuficiência hepática não apresentam alterações clínicas importantes na farmacocinética de Toragesic[®] apesar de haver aumento estatisticamente significativo do $t_{máx}$ 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 gastrointestinal ou de úlcera péptica ou hemorragia digestiva recorrente (dois ou mais episódios distintos e comprovados de ulceração ou sangramento). Assim como nos outros AINEs, 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 ceterolaco ou outros AINEs e a pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico ou outros inibidores da síntese de prostaglandina induzem reações alérgicas (reações do tipo anafiláticas graves foram observadas nesses pacientes). 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”). Toragesic[®] não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

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

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

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, amidalectomias 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 gastrointestinal, sangramento e perfuração: sangramentos gastrointestinais, 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 gastrointestinais graves. Pacientes idosos apresentam maior frequência de eventos adversos, principalmente sangramentos e perfurações gastrointestinais, podendo ser fatais. Pacientes debilitados têm menor tolerância a ulcerações e sangramentos que os demais pacientes. A história pregressa de doença ulcerativa péptica aumenta a possibilidade do desenvolvimento de complicações gastrointestinais durante a terapia com Toragesic[®]. A maioria dos eventos gastrointestinais fatais associados a anti-inflamatórios não esteroides ocorreu em pacientes debilitados e / ou idosos. Quanto maior a dose de AINEs, incluindo Toragesic[®], maior o risco de ocorrer sangramento gastrointestinal, perfuração ou ulcerações, principalmente em pacientes com úlceras complicadas com hemorragias ou perfurações e em idosos com dose diária média superior a 60 mg/dia. O risco de ocorrer sangramento gastrointestinal clinicamente importante é dose dependente. Os pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose possível. Para esses pacientes e para os pacientes que fazem uso de medicamentos que aumentem o risco de problemas gastrointestinais (por exemplo: ácido acetilsalicílico), deve ser considerada a terapia associada com agentes protetores da mucosa gástrica (por exemplo: misoprostol ou inibidores da bomba de prótons). Os AINEs devem ser administrados com cautela a pacientes com doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que pode ocorrer exacerbação dessas doenças. Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente quando idosos, devem relatar qualquer sintoma abdominal incomum (especialmente sangramento gastrointestinal). Na presença de sangramentos ou perfurações gastrointestinais, o tratamento com 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 recaptção 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 cetorolaco 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 nasal, 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 (≥ 16 anos) que receberem dose única IV de cetorolaco (0,5 a 0,6 mg/kg): o volume de distribuição e os valores de depuração foram maiores que as dos adultos, provavelmente por causa do maior volume líquido corporal e / ou menor ligação proteica em crianças. Os valores da meia-vida de eliminação do cetorolaco foram semelhantes.

Gestação e lactação:

Categoria de risco na gravidez: D.

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

Toragesic[®] deve ser usado durante a gestação e lactação. O prolongamento do período de gestação e / ou atraso no parto foram observados em ratos.

Teratogenicidade: não houve evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos estudados em doses tóxicas de 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 cetorolaco) possa causar *doping*.

A duração do tratamento à base de cetorolaco se restringirá a: Injetável: Não deve ser superior a dois dias.

As doses se restringirão a:

Dose máxima para jovens: 90 mg/dia.

Dose máxima para idosos: 60 mg/dia.

O tratamento deve ser iniciado em ambiente hospitalar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os AINEs podem potencializar o efeito de anticoagulantes, como a varfarina (vide item “Advertências e precauções”). Há aumento do risco de sangramento gastrointestinal quando agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina são combinados com AINEs. Em pacientes em uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs, o risco de reações adversas graves relacionadas aos AINEs pode estar aumentado. Quando 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 µg/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 saudáveis e normovolêmicos em aproximadamente 20%. Portanto, deve-se ter cuidado especial em pacientes com descompensação cardíaca. Os AINEs podem reduzir o efeito de diuréticos e anti-hipertensivos. O risco de insuficiência renal aguda, geralmente reversível, pode aumentar em alguns pacientes com comprometimento da função renal (por exemplo: pacientes desidratados e idosos), quando inibidores da ECA e / ou antagonistas de angiotensina II são combinados com AINEs. No entanto, a combinação deve ser administrada com cautela, especialmente em idosos. A dose nesses pacientes deve ser adequadamente ajustada. A função renal deve ser avaliada após o início da terapia combinada e, a partir desse momento, monitorada periodicamente. Demonstrou-se que 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

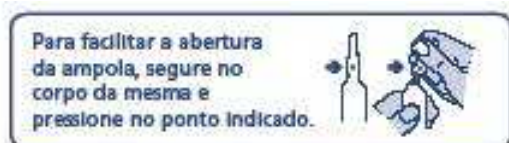
Solução injetável: líquido límpido, levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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. Para a administração das doses por infusão intravenosa (IV), Toragesic[®] é compatível com solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico), dextrose (soro glicosado) 5%, Ringer, Ringer-Lactato ou solução Plasmalyte. A concentração recomendada de trometamol cetorolaco é de 30mg/50mL para todas as soluções citadas. Após o preparo da solução diluída, utilizar num prazo máximo de 24 horas. Estas soluções quando misturadas nas soluções IV que contém garrafas ou bolsas-padrão de administração, são compatíveis com aminofilina, cloridrato de lidocaína, sulfato de morfina, cloridrato de meperidina, cloridrato de dopamina, insulina regular humana e heparina sódica. A compatibilidade com outras drogas é desconhecida.

Observações especiais Incompatibilidades 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. 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. **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 16 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 ou 10 a 15 mg IV, a cada seis horas, conforme a necessidade. A infusão contínua não é recomendada nessa população, por causa da experiência limitada. Crianças com 16 anos ou mais de idade: a dose máxima diária não deve exceder 90 mg para crianças acima de 16 anos de idade e 60 mg para pacientes com insuficiência renal e pacientes com menos de 50 kg. Os ajustes de dose podem ser considerados dependendo do peso corporal. 1,0 mg/kg IM ou 0,5 a 1,0 mg/kg IV, seguido de 0,5 mg/kg IV a cada seis horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

As frequências das categorias são definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e <1/10), incomum (>1/1.000 e <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000), muito rara (<1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir da informação disponível). Reações comuns (>1/100 e <1/10) Dor de cabeça, tontura, sonolência, náusea, dispepsia, dor/ desconforto abdominal, diarreia, sudorese, edema. Reações Incomuns (>1/1.000 e <1/100) Pensamento anormal, depressão, insônia, nervosismo, euforia, parestesia, paladar anormal, dificuldade de concentração, visão anormal, rubor, asma, dispneia, vômito, flatulência, obstipação, melena, estomatite, estomatite ulcerativa, boca seca, sangramento retal, gastrite, prurido, urticária, púrpura, mialgia, aumento da frequência urinária, retenção urinária, oligúria, sede excessiva, astenia. Reações raras (>1/10.000, <1/1.000) Trombocitopenia, reações de hipersensibilidade como broncoespasmo, erupção cutânea, rubor, hipotensão e edema laríngeo, sonhos anormais, alucinações, convulsões, hipercinesia, diminuição de audição, insuficiência cardíaca, hipertensão, hipotensão, edema pulmonar, hematêmese, sangramento gastrointestinal, ulceração e perfuração³ gastrointestinal, exacerbação de colite, doença Crohn, dermatite esfoliativa, erupção maculopapular, infertilidade feminina, insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, dor no flanco (com ou sem hematúria +/- azotemia), hemorragia pós-operatória. Reações muito raras (<1/10.000) Meningite asséptica, reações¹ anafiláticas e anafilactóides, anorexia, hipercalemia², hiponatremia, ansiedade, reações psicóticas, zumbido, vertigem, palpitação, bradicardia, hematoma, esofagite, pancreatite, plenitude, hepatite, icterícia colestática, insuficiência hepática, angioedema, reações bolhosas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, síndrome hemolítica urêmica, reações no local da aplicação da injeção, febre, dor torácica, tempo de sangramento prolongado, aumento da ureia sérica, aumento da creatinina², testes de função hepática anormais. Reações com frequência desconhecida. Palidez, eructação. ¹Reações anafilactóides, como anafilaxia, pode ter um desfecho fatal. ² Assim como acontece com outros fármacos que inibem os sinais da síntese de prostaglandinas renais da insuficiência renal, tais como, mas não limitados à elevações de creatinina e potássio, pode ocorrer após uma dose de Toradol®. ³ Úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, pode ser fatal, em particular nos idosos. Na experiência pós-comercialização, hematomas pós-operatórios e outros sinais de sangramento em feridas foram relatados em associação com uso de Toragesic®.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal

10. SUPERDOSE

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 ceterolaco 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: **UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**

Pouso Alegre/MG

Embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

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	0063494/15-8	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	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
13/03/2017	0398758/17-2	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2016	2114308/16-1	(10148) – SIMILAR – Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	20/02/2017	DIZERES LEGAIS	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
01/02/2018	0083348/18-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Identificação do medicamento	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
24/04/2018	0337886/18-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	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
27/12/2019	3585693/19-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	30 MG/ML SOL INJ CT 3 AMP VD AMB X 1 ML

		Texto de Bula – RDC 60/12					7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	30 MG/ML SOL INJ CT 3 AMP VD AMB X 2 ML
--	--	------------------------------	--	--	--	--	--	-----	--