

**Toradol®****Roche****trometamol cetorolaco****Analgésico da classe anti-inflamatórios não hormonais****IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome do produto:** Toradol®**Nome genérico:** trometamol cetorolaco**Forma(s) farmacêutica(s), via(s) de administração e apresentação(ões)**

Solução injetável de uso intramuscular ou intravenoso: ampolas de 30 mg em 1 mL - caixas com 10 unidades

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS****Composição***Princípio ativo:*

Cada ampola de 1 mL contém 30 mg de trometamol cetorolaco.

*Excipientes:*

Álcool etílico, cloreto de sódio, ácido clorídrico ou hidróxido de sódio e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

**1. AÇÃO DO MEDICAMENTO****Toradol®** é um potente analgésico da classe dos anti-inflamatórios não hormonais (AINH), com propriedade analgésica, anti-inflamatória e antitérmica.

Não possui efeito significativo sobre o Sistema Nervoso Central e não tem propriedade sedativa ou ansiolítica.

O pico de ação da dose IV é de aproximadamente cinco minutos e 50 minutos para a dose IM.

O medicamento é metabolizado no fígado e eliminado 92% pela urina e 6% nas fezes.

**2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO****Toradol®** está indicado para o controle, em curto prazo, da dor aguda, de intensidade moderada a grave, que necessite de analgesia equivalente a um opioide, como por exemplo, nos pós-operatórios, cólica renal, dor lombar, cólica biliar, etc. Não está indicado para dor crônica.**3. RISCOS DO MEDICAMENTO****Contraindicações e precauções****Você não deverá tomar Toradol® se for alérgico ao trometamol cetorolaco ou a qualquer substância contida na ampola. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.****Pacientes com úlcera péptica, insuficiência renal ou alergia a outros anti-inflamatórios e ao ácido acetilsalicílico não devem usar esta medicação.****Está contraindicado durante o trabalho de parto, em pacientes com sangramento cerebrovascular suspeito ou confirmado, pacientes submetidos a cirurgias com alto risco de hemorragia ou hemostasia incompleta e aqueles com risco de sangramento.**

Toradol<sup>®</sup>, assim como os outros AINHs, é contraindicado em 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 AINHs, Toradol<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Toradol<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica > 442 µmol/L) ou em pacientes sob risco de insuficiência renal devido à redução da volemia ou desidratação. Também durante o trabalho de parto e o parto. Em pacientes com hipersensibilidade ao Toradol<sup>®</sup>, ou outros AINHs, e em pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico ou outros inibidores da síntese de prostaglandina induzem reações alérgicas (reações do tipo anafiláticas graves foram observadas nestes pacientes). Está contraindicado como analgesia profilática em grandes cirurgias devido à inibição da agregação plaquetária e no intra-operatório devido ao aumento do risco de sangramento. Toradol<sup>®</sup> inibe a função plaquetária e, por isto, é contraindicado em pacientes com suspeita ou com sangramento cerebrovascular, pacientes submetidos a cirurgias com alto risco de hemorragia ou hemostasia incompleta e aqueles sob risco de sangramento. Toradol<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes em uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINHs. Toradol<sup>®</sup> não deve ser usado para administração neuroaxial (epidural ou espinhal) devido a seu componente alcoólico.

A associação de Toradol<sup>®</sup> e oxipenfilina é contraindicada.

#### Advertências

- *Efeitos hematológicos* - Toradol<sup>®</sup> 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 o tratamento com Toradol<sup>®</sup> é suspenso.

Deve-se ter muito cuidado no uso de Toradol<sup>®</sup> em pacientes com distúrbios de coagulação. Estes pacientes devem ser monitorados cautelosamente. Apesar dos estudos não indicarem uma interação significativa entre Toradol<sup>®</sup> e varfarina ou heparina, o uso concomitante de Toradol<sup>®</sup> com terapias que afetam a hemostasia, incluindo doses terapêuticas de anticoagulantes (varfarina), baixa dose profilática de heparina (2500-5000 unidades a cada 12 horas) e dextran pode estar associado com um aumento do risco de sangramento. A administração de Toradol<sup>®</sup> a estes pacientes deve ser feita com extremo cuidado, e deve-se manter monitoramento rigoroso.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados hematomas e outros sinais de sangramento de feridas associados ao uso peri-operatório de Toradol<sup>®</sup>. Os médicos devem estar cientes do risco potencial de sangramento quando a hemostasia é crítica, em casos como ressecção de próstata, amigdalectomias, cirurgias cosméticas, dentre outros.

- *Pacientes idosos* – podem apresentar maior frequência de efeitos indesejáveis do que pacientes jovens. Esse risco relacionado à idade é comum a todas as drogas. Recomenda-se a utilização da menor dose possível nos idosos.

- *Fertilidade* - Toradol<sup>®</sup> e as outras drogas de sua classe terapêutica podem prejudicar a fertilidade e seu uso não é recomendado em mulheres que estejam tentando engravidar.

- **Retenção hídrica e edema** - Toradol<sup>®</sup> deve ser usado com cuidado em pacientes com descompensação cardíaca, hipertensão e condições similares, pois existem relatos de retenção hídrica, em poucos casos.

- **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 AINHs. Os pacientes estão mais expostos a estas reações no início do tratamento. Toradol<sup>®</sup> 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 AINHs, incluindo Toradol<sup>®</sup> a qualquer tempo do tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou história pregressa de eventos gastrintestinais graves. Toradol<sup>®</sup> pode causar irritações, sangramento e úlceras, como outros AINHs. O maior risco é em pacientes idosos e em pacientes debilitados. A maioria dos eventos gastrintestinais fatais associados a anti-inflamatórios não-esteroidais ocorreu em pacientes debilitados e/ou idosos. O risco de ocorrer sangramento gastrintestinal clinicamente importante é dose-dependente. Para estes 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 de combinação com agentes protetores da mucosa gástrica (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de prótons). Os AINHs devem ser administrados com cautela em pacientes com doenças inflamatórias do cólon (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que pode ocorrer exacerbação das mesmas. Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente quando idosos, devem relatar qualquer sintoma abdominal incomum (especialmente sangramento gastrintestinal). Se ocorrer sangramentos ou perfurações gastrintestinais o tratamento com Toradol<sup>®</sup> deve ser suspenso.

Pacientes recebendo 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.

Na experiência pós-comercialização, hematomas pós-operatórios e outros sinais de sangramentos em feridas foram relatados em associação com uso de Toradol<sup>®</sup>. Os médicos devem estar cientes do risco potencial de sangramento quando hemostasia é crítica, em casos como, ressecção da próstata, amigdalectomia ou cirurgia cosmética.

- **Retenção hídrica/sódio em condições cardiovasculares e edema** - deve-se ter cuidado em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois foram relatadas retenção hídrica e edema, durante o uso da terapia com AINHs nestes pacientes. Foram relatados retenção hídrica, hipertensão e edema com o uso de Toradol<sup>®</sup> e, portanto, deve ser usado com cuidado em pacientes com descompensação cardíaca ou hipertensão ou condições similares.

- **Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares** - foram relatados retenção de fluídos e edema durante a terapia com AINHs em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de coxibes e alguns AINHS (principalmente em altas doses) podem estar associados a pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), principalmente em altas doses. Apesar do ceterolaco não ter aumentado os eventos trombóticos, como infarto do miocárdio, não há dados suficientes para excluir este risco.

Pacientes com pressão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doença arterial periférica e/ou distúrbio cérebro vascular só devem ser tratados com Toradol<sup>®</sup> 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 tabagistas).

Como em outros AINHS, a incidência e gravidade de complicações gastrointestinais podem aumentar de acordo com o aumento da dose e duração do tratamento. O risco de ocorrer sangramento gastrointestinal clinicamente importante é dose-dependente, particularmente em pacientes idosos que recebam dose diária média superior a 60 mg/dia. A história pregressa de doença ulcerativa péptica aumenta a possibilidade do desenvolvimento de complicações gastrointestinais durante a terapia com Toradol<sup>®</sup>.

- *Efeito renal* - como outros AINHS, Toradol<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em paciente com insuficiência renal ou história de doença renal por ser um potente inibidor da síntese de prostaglandina. Pode ocorrer toxicidade renal com Toradol<sup>®</sup> e com outros AINHS 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 Toradol<sup>®</sup> ou de outro AINH, pode causar inibição dose-dependente da formação de prostaglandina e precipitar insuficiência renal. Os pacientes com maior risco de apresentar esta reação são aqueles com insuficiência renal, hipovolemia, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, em uso de diuréticos e idosos. A suspensão de Toradol<sup>®</sup>, ou outros AINHS, é geralmente seguida do retorno da função renal ao estado pré-tratamento.

- *Efeitos anafiláticos* - Ocorrem principalmente e não exclusivamente, em pacientes com história de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, outros AINHS ou Toradol<sup>®</sup> e incluem, mas não estão limitados a, anafilaxia, broncoespasmo, rubor, erupção cutânea, hipotensão, edema laríngeo e angioedema.

Toradol<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com história de asma e com síndrome completa ou parcial de pólipos nasal, angioedema e broncoespasmo.

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

Injetável: não deve ser superior a 2 dias

As doses se restringirão a:

Dose máxima para jovens: 90 mg/dia

Dose máxima para idosos: 60 mg/dia

Principais interações medicamentosas

- *Anticoagulantes* - pode ocorrer aumento do risco de hemorragia.

- *Lítio* - pode ocorrer aumento da concentração plasmática do mesmo.

- *Diuréticos e anti-hipertensivos* - pode ocorrer a diminuição do efeito dos medicamentos, portanto deve-se ter cuidado especial em paciente com insuficiência cardíaca.

- **Metotrexato** - pode ocorrer aumento da toxicidade do mesmo.

- **Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos de serotonina** - há aumento do risco de sangramento gastrointestinal quando agentes antiplaquetários e inibidores seletivos da recaptação de serotonina são associados com AINHs.

- Inibidores da enzima conversora de angiotensina podem aumentar o risco de insuficiência renal.

Utilize sempre a via de administração recomendada.

Deve-se ter cuidado especial em pacientes idosos (maiores que 65 anos) com insuficiência renal e hepática.

#### **Gravidez e amamentação**

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

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando. Toradol® não deve ser usado durante o trabalho de parto.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

Esse medicamento é contraindicado na faixa etária menor que dois anos de idade.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

## **4. MODO DE USO**

### *Aspecto físico*

**Toradol®** apresenta-se como um líquido límpido e sua coloração pode variar de incolor a amarelada.

- Dose única (IM ou IV)

*Pacientes menores que 65 anos* - 1 dose de 10 a 60 mg IM ou 10 a 30 mg IV.

*Maiores que 65 anos ou com insuficiência renal* - uma dose de 10 a 30 mg IM ou 10 a 15 mg IV.

*Crianças ≥ 2 anos* - uma dose IM de 1,0 mg/kg ou dose IV de 0,5 a 1,0 mg/kg.

Não é recomendado para crianças menores que dois anos.

- Múltiplas doses (IM ou IV)

*Pacientes menores que 65 anos* - dose máxima diária não deve exceder 90 mg, com 10 a 30 mg IM a cada 4 - 6 horas ou 10 a 30 mg IV em *bolus*.

*Maiores que 65 anos ou com insuficiência renal* -10 a 15 mg IM a cada 4 - 6 horas, no máximo 60 mg/dia.

*Crianças ≥ 2 anos* -1 mg/kg IM ou 0,5 a 1,0 mg/kg a cada 6 horas.

### **Cuidados de administração**

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Informe seu médico se estiver tomando outros medicamentos e quais são eles. Não use nem misture medicamentos por conta própria.

### **Interrupção do tratamento**

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico. O tempo de tratamento varia com o tipo e evolução da doença. Seu médico sabe quando você deve parar o tratamento.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

## **5. REAÇÕES ADVERSAS**

Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, como: dor ou desconforto abdominal, falta de apetite, obstipação, flatulência, gastrite, úlceras, vômitos, qualquer tipo de sangramento (p.e. vômitos com sangue, sangue nas fezes, sangramento nasal), convulsão, depressão, boca seca, sede excessiva, aumento do suor, dor de cabeça, falta de concentração, insônia ou sonolência, vertigem ou qualquer tipo de tontura, diminuição da quantidade de urina, palpitação, dor no peito, palidez, aumento ou diminuição da pressão arterial, asma, falta de ar, urticária, coceira na pele, ganho de peso, febre, edema, reações no local da injeção, dor torácica, infertilidade, distúrbios visuais, diminuição da audição, zumbido, paladar anormal, pensamentos anormais, ansiedade, nervosismo, reações psicóticas, sonhos anormais, alucinações, euforia, habilidade de concentração prejudicada, inchaço na laringe, rubor, náusea, anorexia, diarreia, dispepsia, eructação, plenitude, pancreatite e dor muscular.

**Atenção:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

## **6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

Em caso de superdosagem, pode ocorrer dor abdominal, náusea, vômito, hiperventilação, úlcera péptica e/ou gastrite erosiva e disfunção renal, que se resolvem com a descontinuação da droga.

Também podem ocorrer sangramentos gastrintestinais. Raramente, observa-se hipertensão arterial, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma associados ao uso de AINHs. Reações anafilactoides foram relatadas com ingestão de AINHs em dose terapêutica e podem ocorrer com superdosagem.

*Tratamento* - pacientes devem ser tratados suportivamente de acordo com os sintomas apresentados e de acordo com o manejo de intoxicação por AINHs. Não há antídotos específicos. A diálise não retira quantidades significativas do cetorolaco da corrente sanguínea.

## 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

As ampolas devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C) e protegidas da luz.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **Prazo de validade**

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Toradol**<sup>®</sup> é um potente analgésico da classe dos anti-inflamatórios não hormonais (AINH), com propriedade analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Inibe a síntese de prostaglandina através da inibição do sistema de enzima ciclooxigenase. **Toradol**<sup>®</sup> é uma mistura racêmica de enantiômeros com a forma [-]S exercendo a atividade analgésica. Esta droga não possui efeito significativo sobre o sistema nervoso central (SNC) em animais e não possui propriedade sedativa ou ansiolítica. Não é um opioide nem tem efeito nos receptores centrais de opioides. Não possui efeito intrínseco na respiração e não exacerba a depressão respiratória causada pelos opioides ou sedação.

### **Farmacocinética**

#### *Absorção*

Após a administração intramuscular em voluntários jovens e saudáveis, **Toradol**<sup>®</sup> é rápida e completamente absorvido, com um pico médio de concentração plasmática de 2,2 – 3,0 mcg/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 mcg/mL ocorrendo em uma média de 5,4 minutos após a 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 5 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 6 horas.

#### *Distribuição*

A farmacocinética de **Toradol**<sup>®</sup> em adultos jovens e saudáveis é linear, após uma dose única, múltiplas doses, IM ou IV. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico *steady-state* são alcançadas após a quarta dose, quando **Toradol**<sup>®</sup> é administrado em *bolus* IV a cada 6 horas em adultos jovens e saudáveis.

Mais de 99% do **Toradol**<sup>®</sup> 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. Porque

**Toradol**<sup>®</sup> é uma droga muito potente e presente em baixas concentrações no plasma, por isso não se espera que ela desloque as ligações proteicas de outras medicações.

Praticamente toda droga circulante no plasma é **Toradol**<sup>®</sup> (96%) ou seu metabólito farmacologicamente inativo p-hidroxicetorolaco.

**Toradol**<sup>®</sup> atravessa a placenta em aproximadamente 10% da concentração sérica materna e tem sido detectado no leite materno em baixas concentrações.

#### *Metabolismo*

É largamente metabolizado no fígado, principalmente através da conjugação com o ácido glicurônico e em menor grau por p-hidroxilação.

#### *Eliminação*

A principal via de eliminação de **Toradol**<sup>®</sup> e seus metabólitos é renal. Aproximadamente 92% da dose administrada é encontrada na urina, cerca de 40% como metabólitos e 60% como droga ativa. 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 - 9,2 horas, e o *clearance* plasmático 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 **Toradol**<sup>®</sup> é prolongada, em média sete horas, quando comparada com adultos jovens e saudáveis, variando de 4,3 - 8,6 horas. O *clearance* plasmático total pode estar reduzido em cerca de 0,019 L/h/kg, também em comparação a adultos jovens saudáveis.

##### *Insuficiência renal*

Em pacientes com insuficiência renal a eliminação de **Toradol**<sup>®</sup> está diminuída como se percebe através de uma meia-vida plasmática prolongada e do *clearance* plasmático total reduzido quando comparado a adultos jovens e saudáveis. A taxa de eliminação é reduzida proporcionalmente ao grau de insuficiência renal, exceto para pacientes com insuficiência renal grave, nos quais existe maior *clearance* de cetorolaco do 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 **Toradol**<sup>®</sup>, apesar de haver aumento estatisticamente significativo da  $T_{max}$  e da fase de meia-vida terminal, comparado com voluntários adultos jovens e saudáveis.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Toradol**<sup>®</sup> em dose única ou em múltiplas doses de 10 a 30 mg por via intramuscular ou intravenosa promove analgesia equivalente as doses padrão de alguns opioides.<sup>[1, 2, 3]</sup>

Apresenta 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.<sup>[4, 5, 6, 7]</sup>

Quando administrado via intramuscular ou intravenosa, uma dose única de cetorolaco 30 mg foi significativamente superior ao diclofenaco 75 mg.<sup>[8]</sup>

#### Referências Bibliográficas

1. Powell H, Smallman JM, Morgan M. Comparison of intramuscular ketorolac and morphine in pain control after laparotomy. *Anaesthesia* 1990;45:538-42



2. Ebersson CP, Pacicca DM, Ehrlich MG. The role of Ketorolac in decreasing length of stay and narcotic complications in the postoperative pediatric orthopaedic patient. *J Pediatr Orthop* 1999;19(5):688-96
3. Lieh-Lai MW, Kauffmann RE, Uy HG, et al. A randomized comparison of ketorolac tromethamine and morphine for postoperative analgesia in critically ill children. *Crit Care Med* 1999;27(12):2786-91.
4. Freedland SJ, Blanco-Yarosh M, Sun JC, et al. Ketorolac-based analgesia improves outcomes for living kidney donors. *Transplantation* 2002; 73(5):741-5.
5. O'Donovan S, Ferrara A, Larach S, Williamson P. Intraoperative use of Toradol facilitates outpatient hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37(8):793-9
6. Coloma M, White PF, Huber Jr PH, et al. The effect of ketorolac on recovery after anorectal surgery: intravenous versus local administration. *Anesth Analg* 2000;90:1107-10
7. Pernice LM, Bartalucci B, Bencini L, et al. Early and late (ten years) experience with circular stapler hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2001;44(6):836-41.
8. Morrow BC, Bunting H, Milligan KR. A comparison of diclofenac and ketorolac for postoperative analgesia following day-case arthroscopy of the knee joint. *Anesthesia* 1993;48:585-7.

### 3. INDICAÇÕES

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

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Toradol<sup>®</sup>**, assim como os outros AINHS, é contraindicado em 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 AINHS, **Toradol<sup>®</sup>** é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca severa.

**Toradol<sup>®</sup>** é contraindicado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica > 442 mcmol/L) ou em pacientes sob risco de falência renal devido à redução da volemia ou desidratação. Também durante o trabalho de parto e o parto. Em pacientes com hipersensibilidade ao **Toradol<sup>®</sup>**, ou outros AINHS, e em pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico ou outros inibidores da síntese de prostaglandina induzem reações alérgicas (reações do tipo anafiláticas graves foram observadas nestes pacientes). Está contraindicado como analgesia profilática em grandes cirurgias devido à inibição da agregação plaquetária e no intraoperatório devido ao aumento do risco de sangramento. **Toradol<sup>®</sup>** inibe a função plaquetária e, por isto, é contraindicado em pacientes com suspeita ou com sangramento cerebrovascular, pacientes submetidos a cirurgias com alto risco de hemorragia ou hemostasia incompleta e aqueles sob risco de sangramento. **Toradol<sup>®</sup>** é contraindicado em pacientes em uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINHS. **Toradol<sup>®</sup>** não deve ser usado para administração neuroaxial (epidural ou espinhal) devido a seu componente alcoólico.

**A associação de Toradol<sup>®</sup> e oxipenfilina é contraindicada.**

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Ampolas - podem ser usadas via IM (dose única ou múltipla), via IV, em bolus ou ainda por via IV em infusão.

As doses intravenosas em *bolus* devem ser administradas em período mínimo de 15 segundos.

A administração IM deve ser feita de forma lenta e profunda no músculo.

### Observações especiais

#### *Incompatibilidades*

**Toradol**<sup>®</sup> 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 mesmo.

**Toradol**<sup>®</sup> é compatível com solução salina normal, dextrose 5%, Ringer, Ringer-Lactato ou solução Plasmalyte quando misturados nas soluções IV contendo garrafas ou sacos padrão de administração, este é compatível com aminofilina, cloridrato de licocaína, sulfato de morfina, cloridrato de epiridina, cloridrato de dopamina, insulina regular humana e heparina sódica. A compatibilidade com outras drogas é desconhecida.

## 6. POSOLOGIA

**Toradol**<sup>®</sup> está indicado para administração intramuscular ou para injeção intravenosa em *bolus*. **Toradol**<sup>®</sup> não deve ser usado para administração epidural ou espinhal. A dosagem deve ser ajustada de acordo com a gravidade da dor e da resposta do paciente.

#### *Duração do tratamento*

Em adultos e crianças, a duração máxima de múltiplas doses de **Toradol**<sup>®</sup> IM ou IV em *bolus* não deve exceder dois dias devido à possibilidade de aumento de eventos adversos com o uso prolongado. A duração máxima para uso IV de **Toradol**<sup>®</sup> em infusão em adultos não deve exceder 24 horas.

Pode ser usado via IM (dose única ou múltipla), via IV em *bolus* ou ainda via IV por infusão. Deve ser administrada a menor dose eficaz. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente e a intensidade da dor. Pode-se suplementar esta dosagem com baixas doses de opioides conforme a necessidade, a não ser que haja contra-indicação. Quando utilizado em associação com **Toradol**<sup>®</sup>, a dose diária de opioide é geralmente menor do que a normalmente necessária.

Deve-se corrigir a hipovolemia antes da administração de **Toradol**<sup>®</sup> assim como de outros AINHs, pois estas drogas só devem ser utilizadas em pacientes com volemia e balanço eletrolítico adequados.

As doses intravenosas 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 1 a 2 horas após sua administração. A duração da analgesia é geralmente de 4 a 6 horas.

#### *Dose única (IM ou IV):*

Pacientes < 65 anos de idade: Uma dose de 10 a 60 mg IM de acordo com a intensidade da dor ou uma dose de 10 a 30 mg IV.

Pacientes ≥ 65 anos de idade ou em pacientes com insuficiência renal: uma dose de 10 a 30 mg IM ou 10 a 15 mg IV.

**Toradol**<sup>®</sup> não é recomendado para crianças com menos de dois anos de idade, pela experiência limitada com seu uso nesta faixa etária.

Crianças ≥ 2 anos de idade: uma dose IM de 1,0 mg/kg ou uma dose IV de 0,5 a 1,0 mg/kg.

#### *Múltiplas doses (IM ou IV):*

Pacientes < 65 anos de idade: A dose máxima diária não deve exceder 90 mg. A dose recomendada é de 10 a 30 mg IM, a cada 4 a 6 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 6 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  $\geq 65$  anos de idade ou em pacientes com insuficiência renal: A dose recomendada é 10 a 15 mg IM, a cada 4 a 6 horas conforme a necessidade, e a dose máxima diária não deve exceder 60 mg ou 10 a 15 mg IV a cada 6 horas conforme a necessidade e dose máxima diária também de 60 mg. A infusão contínua não é recomendada nesta população pela experiência limitada.

Crianças  $\geq 2$  anos 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.

#### *Instruções especiais de dosagem*

*Idosos ( $\geq 65$  anos de idade):* em pacientes acima de 65 anos o *clearance* de **Toradol**<sup>®</sup> pode ser mais lento e esta população é mais sensível aos efeitos adversos dos AINHS, portanto deve-se ter cuidado extra e reduzir a dosagem nestes casos. Recomenda-se o valor mais baixo, dentro da variação de dosagem. Uma dose diária total de 60 mg não deve ser excedida (vide item *Precauções*).

*Insuficiência renal:* uma vez que **Toradol**<sup>®</sup> e seus metabólitos são excretados basicamente pelos rins, em pacientes com *clearance* de creatinina reduzido, ocorrerá diminuição do *clearance* da droga. **Toradol**<sup>®</sup> é contraindicado em casos de insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica  $> 442$  mc mol/L) e deve ser usado com cautela nos casos de insuficiência renal leve (creatinina sérica 170 - 442 mc mol/L); estes pacientes devem receber uma dose reduzida pela metade (não excedendo 45 mg/dia) e sua função renal deve ser cuidadosamente monitorada. **Toradol**<sup>®</sup> não é significativamente dialisável.

## 7. ADVERTÊNCIAS

O uso concomitante de **Toradol**<sup>®</sup> com outros AINHS, incluindo a inibidores seletivos de ciclooxygenase-2, deve ser evitado.

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

**Efeitos hematológicos:** **Toradol**<sup>®</sup> 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 **Toradol**<sup>®</sup> é descontinuado.

Deve-se ter muito cuidado no uso de **Toradol**<sup>®</sup> em pacientes com distúrbios de coagulação. Estes pacientes devem ser monitorados rigorosamente. Apesar dos estudos não indicarem uma interação significativa entre **Toradol**<sup>®</sup> e varfarina ou heparina, o uso concomitante de **Toradol**<sup>®</sup> com terapias que afetam a hemostasia, incluindo doses terapêuticas de anticoagulantes (varfarina), baixa dose profilática de heparina (2500 - 5000 unidades a cada 12 horas) e dextran pode estar associado com um aumento do risco de sangramento. A administração de **Toradol**<sup>®</sup> a estes pacientes deve ser feita com extremo cuidado, e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados hematomas e outros sinais de hemorragia da cicatriz cirúrgica em associação ao uso peri-operatório de **Toradol**<sup>®</sup>. Os médicos devem estar cientes do risco potencial de sangramento quando a hemostasia é crítica, em casos como ressecção de próstata, amigdalectomias ou em cirurgias cosméticas.

- **Pacientes idosos:** podem correr mais riscos de apresentar efeitos indesejáveis do que pacientes jovens. Este risco relacionado à idade é comum a todas as drogas e a todos os AINHS. Comparados a adultos jovens, nos idosos **Toradol**<sup>®</sup> apresenta uma meia-vida plasmática maior e o *clearance* plasmático pode estar reduzido. Recomenda-se a menor dose possível nestes pacientes.

- **Fertilidade:** o uso de Toradol<sup>®</sup>, assim como de qualquer droga inibidora da ciclooxigenase e da síntese de prostaglandinas, pode prejudicar a fertilidade e seu uso não é recomendado em mulheres que estejam tentando engravidar. A retirada de Toradol<sup>®</sup> deve ser considerada em mulheres com dificuldade em engravidar ou que estejam em investigação de infertilidade.

- **Retenção hídrica e edema:** foram relatados retenção hídrica, hipertensão e edema com o uso do Toradol<sup>®</sup> e, portanto, deve ser usado com cuidado em pacientes com descompensação cardíaca ou hipertensão ou condições similares.

- **Interferências sobre a capacidade de operar máquinas ou dirigir veículos:** alguns pacientes podem apresentar sonolência, tontura, vertigem, insônia ou depressão com o uso de Toradol<sup>®</sup>. Se o paciente apresentar estes ou outros efeitos indesejáveis, ele deve ter cuidado na realização de atividades que requeiram atenção.

Recomenda-se cuidado quando probenecida é administrada concomitantemente ao Toradol<sup>®</sup>, já que alterações na farmacocinética deste último foram relatadas com esta combinação.

Também se recomenda cuidado quando da administração concomitante com metotrexato, pois tem sido relatada redução de seu *clearance* com o uso de algumas drogas inibidoras da síntese de prostaglandinas, o que possibilitaria aumento de sua toxicidade.

- **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 AINHs. Os pacientes estão mais expostos a estas reações no início do tratamento. Toradol<sup>®</sup> 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 AINHs, incluindo Toradol<sup>®</sup> a qualquer tempo do tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou história passada de eventos gastrintestinais graves. Pacientes idosos apresentam maior frequência de eventos adversos, principalmente sangramentos e perfurações gastrintestinais, podendo ser fatais. Pacientes debilitados tem menor tolerância a ulcerações e sangramentos que os demais pacientes. A maioria dos eventos gastrintestinais fatais associados a anti-inflamatórios não esteroidais, ocorreu em pacientes debilitados e/ou idosos. Quanto maior a dose de AINHs, incluindo Toradol<sup>®</sup>, maior o risco de ocorrer sangramento gastrintestinal, perfuração ou ulcerações, principalmente em pacientes com úlceras complicadas com hemorragias ou perfurações e em idosos.

O risco de ocorrer sangramento gastrintestinal clinicamente importante é dose-dependente. Os pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose possível. Para estes pacientes e para os pacientes que fazem uso de medicamentos que aumentem o risco de problemas gastrintestinais (p.e., ácido acetilsalicílico), deve ser considerada a terapia de combinação com agentes protetores da mucosa gástrica (p.e. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons).

Os AINHs devem ser administrados com cautela em pacientes com doenças inflamatórias do cólon (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que pode ocorrer exacerbação das mesmas. Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente quando

idosos, devem relatar qualquer sintoma abdominal incomum (especialmente sangramento gastrointestinal). Se ocorrer sangramentos ou perfurações gastrointestinais, o tratamento com Toradol<sup>®</sup> deve ser suspenso.

Pacientes recebendo tratamentos concomitantes que aumentem o risco de ulcerações ou sangramento, como corticoides orais, anticoagulantes (p.e. varfarina), inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários (p.e. ácido acetilsalicílico) devem ter cautela.

- *Retenção hídrica/sódio em condições cardiovasculares e edema:* deve-se ter cuidado em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois foram relatadas retenção hídrica e edema, durante o uso da terapia com AINHS nestes pacientes. Foram relatados retenção hídrica, hipertensão e edema com o uso de Toradol<sup>®</sup> e, portanto, deve ser usado com cuidado em pacientes com descompensação cardíaca ou hipertensão ou condições similares.

- *Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares:* foram relatados retenção de fluídos e edema durante a terapia com AINHS 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 AINHS (principalmente em altas doses) podem estar associados a pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (p.e. infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), principalmente em altas doses. Apesar do ceterolaco não ter aumentado os eventos trombóticos, como infarto do miocárdio, não há dados suficientes para excluir este risco.

Pacientes com pressão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doença arterial periférica e/ou distúrbio cerebrovascular só devem ser tratados com Toradol<sup>®</sup> após avaliação cuidadosa. Deve-se avaliar criteriosamente o uso do medicamento em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (p.e. hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus* e tabagistas).

Como em outros AINHS, a incidência e gravidade de complicações gastrointestinais podem aumentar de acordo com o aumento da dose e duração do tratamento. O risco de ocorrer sangramento gastrointestinal clinicamente importante é dose-dependente, particularmente em pacientes idosos que recebam dose diária média superior a 60 mg/dia. A história pregressa de doença ulcerativa péptica aumenta a possibilidade do desenvolvimento de complicações gastrointestinais durante a terapia com Toradol<sup>®</sup>.

- *Efeito renal:* como outros AINHS, Toradol<sup>®</sup> 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 Toradol<sup>®</sup> e com outros AINHS 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 Toradol<sup>®</sup> ou de outro AINH pode causar inibição dose-dependente da formação de prostaglandina e precipitar insuficiência renal. Os pacientes com maior risco de apresentar esta reação são aqueles com insuficiência renal, hipovolemia, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, em uso de diuréticos e idosos. A suspensão de Toradol<sup>®</sup>, ou outros AINHS, é geralmente seguida do retorno da função renal ao estado pré-tratamento.

- *Efeitos anafiláticos:* ocorrem principalmente e não exclusivamente, em pacientes com história de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, outros AINHS ou Toradol<sup>®</sup> e incluem,

mas não estão limitados a, anafilaxia, broncoespasmo, rubor, erupção cutânea, hipotensão, edema laríngeo e angioedema.

Toradol<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com história de asma e com síndrome completa ou parcial de pólipos nasal, angioedema e broncoespasmo.

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

#### Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Toradol<sup>®</sup> deve ser usado durante a gestação e lactação somente se o benefício potencial justificar o potencial risco para o feto. É contraindicado durante o trabalho de parto ou o parto devido ao 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. Não houve evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos estudados em doses tóxicas de Toradol<sup>®</sup> para as mães. O prolongamento do período de gestação e/ou atraso no parto foram observados em ratos. Foi demonstrado que o Toradol<sup>®</sup> atravessa a placenta em aproximadamente 10% da concentração sérica materna e tem sido detectado no leite humano em baixas concentrações.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso

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

## 8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

- *Idosos maiores que 65 anos de idade:* o *clearance* de Toradol<sup>®</sup> pode ser mais lento e esta população é mais sensível aos efeitos adversos dos AINHs, portanto, deve se ter mais cuidado e reduzir a dosagem nesses casos. Recomenda-se o valor mais baixo, dentro da variação de dosagem (vide *Advertências*).

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

- Nas crianças (≥ 2 anos) que receberem dose única IV de cetorolaco (0,5 a 0,6 mg/kg), o volume de distribuição e os valores de *clearance* foram maiores que os dos adultos, provavelmente devido ao maior volume líquido corporal e/ou menor ligação proteica em crianças. Os valores da meia-vida de eliminação do cetorolaco foram semelhantes. Toradol<sup>®</sup> não é recomendado para uso em crianças menores de dois anos de idade.

## 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os AINHs podem potencializar o efeito de anticoagulantes, como a varfarina. **Toradol**<sup>®</sup> inibe a agregação plaquetária, reduz as concentrações de tromboexano e prolonga o tempo de sangramento. Diferentemente dos efeitos prolongados do ácido acetilsalicílico, a função plaquetária com o uso de **Toradol**<sup>®</sup> retorna ao normal dentro de 24 a 48 horas, após a descontinuação do uso.

Há aumento do risco de sangramento gastrointestinal quando agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina são combinados com AINHs.

Em pacientes em uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINHs podem ter o risco aumentado de reações adversas graves relacionadas aos AINHs.

Quando **Toradol**<sup>®</sup> é administrado concomitantemente à oxpentofilina, ocorre aumento da tendência de sangramento.

O tratamento concomitante com probenecida é contraindicado devido à diminuição do *clearance* plasmático e do volume de distribuição de **Toradol**<sup>®</sup>, com consequentes aumentos no nível plasmático e na meia-vida do mesmo.

Tem sido relatado que algumas drogas inibidoras da síntese da prostaglandina reduzem o *clearance* do metotrexato e possivelmente aumentem sua toxicidade.

A inibição do *clearance* renal do lítio, levando ao aumento de sua concentração plasmática, tem sido relatada com algumas drogas inibidoras da síntese de prostaglandina. Existem relatos de aumento da concentração plasmática de lítio durante a terapia com **Toradol**<sup>®</sup>.

**Toradol**<sup>®</sup> está altamente ligado à proteína plasmática humana (> 99%) e a ligação é independente da concentração. Como esta é uma droga altamente potente e está presente em baixas concentrações no plasma, não se espera que desloque outras drogas de suas ligações proteicas de forma significativa.

**Toradol**<sup>®</sup> não altera a ligação proteica da digoxina. Estudos *in vitro* indicam que em concentrações terapêuticas de salicilato (300 mcg/mL), a ligação de **Toradol**<sup>®</sup> foi reduzida em aproximadamente 99,2 a 97,5%, representando aumento potencial na concentração plasmática desta droga livre em duas vezes. As concentrações terapêuticas de digoxina, varfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofeno, fenitoína e tolbutamida não alteram a ligação proteica de **Toradol**<sup>®</sup>.

Apesar dos estudos não indicarem uma interação significativa entre **Toradol**<sup>®</sup>, varfarina ou heparina, o uso concomitante de **Toradol**<sup>®</sup> e terapias que afetem a hemostasia, incluindo doses terapêuticas de anticoagulantes (varfarina), baixa-dose de heparina profilática (2500 - 5000U a cada 12 horas) e dextran, pode estar associado ao aumento do risco de hemorragia.

**Toradol**<sup>®</sup> 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 AINHs podem reduzir o efeito de diuréticos e anti-hipertensivos. O risco de insuficiência renal aguda, a qual é usualmente reversível, pode aumentar em alguns pacientes com comprometimento da função renal (p.e. pacientes desidratados e idosos), quando inibidores da ECA e/ou antagonistas de angiotensina II são combinados com AINHs. No entanto, a combinação deve ser administrada com cautela, especialmente em idosos. Pacientes devem ser

adequadamente titulados e deve-se monitorar a função renal após o início da terapia combinada e, a partir deste momento, periodicamente.

**Toradol<sup>®</sup>** tem mostrado reduzir a necessidade de analgesia concomitante com opióide quando é utilizado para o alívio da dor pós-operatória.

*Abuso/Dependência:* **Toradol<sup>®</sup>** é isento de potencial de dependência. Não foram observados sintomas de abstinência após sua descontinuação abrupta.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

***Distúrbios do Trato Gastrointestinal:*** os eventos adversos mais comumente observados são os gastrointestinais. Úlceras pépticas ou não, perfuração ou sangramento gastrointestinal, algumas vezes fatais, podem ocorrer principalmente em idosos. Dor/desconforto abdominal, anorexia, obstipação, diarreia, dispepsia, eructação, flatulência, plenitude, gastrite, sangramento gastrointestinal, hematêmese, náusea, esofagite, pancreatite, ulceração/perfuração gastrointestinal, estomatite, estomatite ulcerativa, vômito, boca seca, sangramento retal, melena, exacerbação de colite ou síndrome de Crohn, foram relatadas durante a administração. Menos frequentemente foi observada gastrite.

***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, habilidade de concentração prejudicada 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, pode ocorrer após uma dose de **Toradol<sup>®</sup>**, 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 (p.e. infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). No entanto, o ceterolaco não mostrou aumento nos eventos trombóticos, como infarto do miocárdio, mas não há dados suficientes para excluir o risco do ceterolaco.

***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 em bolus, incluindo síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica (muito rara).

***Distúrbio Músculo-esqueléticos e Tecidos Conectivos:*** mialgia.

***Distúrbios Gerais e no Local de Administração:*** sede excessiva, astenia, edema, reações no local da injeção, febre e dor torácica.

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

**Atenção:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

## 11. SUPERDOSE

Superdosagem única de **Toradol**<sup>®</sup> tem sido associada a dor abdominal, náusea, vômito, hiperventilação, úlcera péptica e/ou gastrite erosiva e insuficiência renal que se resolveram após a descontinuação da droga.

Também podem ocorrer sangramentos gastrintestinais. Raramente, observa-se hipertensão arterial, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma associados ao uso de AINHS. Reações anafilactoides foram relatadas com ingestão de AINHS em dose terapêutica e podem ocorrer com superdosagem.

**Tratamento:** pacientes devem ser tratados suportivamente de acordo com os sintomas apresentados e de acordo com o manejo de intoxicação por AINHS. Não há antídotos específicos. A diálise não retira quantidades significativas do ceterolaco da corrente sanguínea.

## 12. ARMAZENAGEM

As ampolas devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C) e protegidas da luz.

MS -1.0100.0587

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Distribuído por Farmoquímica S/A

Rio de Janeiro - RJ

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

N<sup>o</sup> do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 2.0 D