

Nitroprus®

Nitroprusseto de sódio

Pó liófilo Injetável – 50mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nitroprus®

Nitroprusseto de Sódio

Atenção:

O Nitroprus deve ser empregado na preparação de *soluções* diluídas para *infusão* usando-se preferencialmente solução de glicose a 5%. Os frascos de infusão e os tubos devem ser imediatamente envolvidos no envelope protetor anexo para proteger a solução de infusão da ação da luz.

Para atingir a dose ideal de Nitroprus, é necessário controle contínuo da pressão sanguínea.

APRESENTAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA

Pó Liófilo Injetável + Solução Diluente:

Caixa com 5 cartuchos contendo 1 frasco-ampola de cor âmbar com 50 mg + 1 ampola com 2ml de diluente + envelopes fotoprotetores.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Benitz WE, Malachowski N, Cohen RS, et al. **Use of sodium nitroprusside in neonates: Efficacy and safety.** J Pediatr 1985;106:102-10.

COMPOSIÇÃO

Pó Liófilo Injetável:

Cada frasco-ampola contém:

nitroprusseto de sódio diidratado 50 mg

Solução Diluente:

Cada ampola contém:

solução de glicose a 5% 2 ml

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Nitroprus é indicado para:

- estimular o débito cardíaco e para reduzir as necessidades de oxigênio do miocárdio na insuficiência cardíaca secundária ao infarto agudo do miocárdio, bem como na doença valvular mitral e aórtica e na cardiomiopatia, incluindo tratamento intra e pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca;
- produzir hipotensão controlada durante intervenções cirúrgicas, enquanto o paciente está sob anestesia, com o objetivo de reduzir a perda sanguínea intra-operatória e diminuir o fluxo sanguíneo no campo operatório;
- reduzir rápida e eficazmente a pressão sanguínea em crises hipertensivas;
- situações que requerem redução imediata da pressão sanguínea como: encefalopatia hipertensiva, hemorragia cerebral, descompensação cardíaca aguda acompanhada por edema pulmonar, aneurisma dissecante, síndrome de sofrimento respiratório idiopático em recém-nascidos, nefrite glomerular aguda, na ressecção cirúrgica de feocromocitoma;
- espasmo arterial grave e para pronta correção da isquemia dos vasos periféricos provenientes de envenenamento com drogas contendo ergotamina;
- aumentar o fluxo sanguíneo periférico e, com isto, também estimular a troca das substâncias de diálise peritoneal, e para acelerar a troca de calor em casos de pirexia extrema.

2. RESULTADO DA EFICÁCIA

O nitroprusseto apresenta eficácia terapêutica no tratamento da insuficiência cardíaca secundária ao infarto agudo do miocárdio, doença valvular mitral e cardiomiopatia, tratamento intra e pós operatório de cirurgia cardíaca, hipotensão controlada, crises hipertensivas, encefalopatia hipertensiva, hemorragia cerebral, edema agudo de pulmão, aneurisma dissecante, síndrome do sofrimento respiratório idiopático em recém-nascidos, nefrite glomerular aguda e feocromocitoma.

Insuficiência Cardíaca

O nitroprusseto de sódio é um vasodilatador intravenoso adequado, para o tratamento hospitalar agudo de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. A meia-vida curta,e a titulação das doses permitem melhora do estado hemodinâmico e clínico, reduzindo a resistência vascular sistêmica, pressão de enchimento ventricular esquerdo e aumento do débito cardíaco.

Opasich C. **Nitroprusside in decompensated heart failure: what should a clinician really know?** - - Curr Heart Fail Rep - 01-sep-2009; 6(3): 182-90

Elkayam U, Janmohamed M et al. **Vasodilators in the management of acute heart failure.** Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 1 (Suppl.)

Mullens W et al. **Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure.** J Am Coll Cardiol July 15, 2008 52:200-207

Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, et al: **Acute reduction of atrial overload during vasodilator and diuretic therapy in advanced congestive heart failure.** Am J Cardiol 1990; 65:1209–1212

Elkayam U, Weber L, Torkan B, et al: **Comparison of hemodynamic responses to nifedipine and nitroprusside in severe chronic congestive heart failure.** Am J Cardiol 1984; 53:1321–1325

Johnson W, Omland T, Hall C, et al: **Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure.** J Am Coll Cardiol 2002; 39:1623–1629

Stevenson LW, Dracup KA, Tillisch JH: **Efficacy of medical therapy tailored for severe congestive heart failure in patients transferred for urgent cardiac transplantation.** Am J Cardiol 1989; 63:461–464

Capomolla S, Febo O, Opasich C, et al: **Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation:** Safety and clinical outcome. Eur J Heart Fail 2001; 3:601–610

Insuficiência cardíaca secundária ao infarto agudo do miocárdio

O nitroprusseto de sódio mostrou eficácia terapêutica no tratamento da insuficiência cardíaca secundária, uma vez que ocasionou a diminuição da pressão ventricular esquerda, desta forma evitando a decorrência de um infarto agudo do miocárdio.

Subramanyam R, Tandon R, Shrivastava S: **Hemodynamic effects of sodium nitroprusside in patients with ventricular septal defect.** Eur J Pediatr 1982; 138:307–310

Doença Valvular

O nitroprusseto apresentou eficácia terapêutica no tratamento clínico da insuficiência valvular.

Miller R, Vismara LA, DeMaria AN, et al: **Afterload reduction therapy with nitroprusside in severe aortic regurgitation: Improved cardiac performance and reduced regurgitant volume.** Am J Cardiol 1976; 38:564–567

Seu uso melhorou a função cardíaca de pacientes com descompensação de insuficiência cardíaca grave por disfunção sistólica ventricular esquerda e estenose aórtica grave.

Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al: **Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis.** N Engl J Med 2003; 348:1756–1763

Edema Agudo de pulmão

O nitroprusseto de sódio também é empregado na avaliação dos potenciais receptores de transplante cardíaco para determinar a reversibilidade da resistência vascular pulmonar elevada.

Addonizio LJ, Gersony WM, Robbins RC, et al: **Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation.** Circulation 1987; 76:V52–V55

Aneurisma dissecante

O nitroprusseto é a droga de escolha quando associado com betabloqueador para tratamento de aneurisma dissecante de aorta.

Mohindra SK, Udeani GO. **Intravenous esmolol in acute aortic dissection.** DICP. 1991 Jul-Aug;25(7-8):735-8.

Hanaki Y, Yasui K, Kamiya H, Matsunami T, Ohsugi S, Ohno M, Horiba M, Hiramatsu H. **New therapeutic approach to aortic dissection complicated by cardiac tamponade.** Clin Ther. 1988;10(6):651-5.

Crawford ES, Walker HS 3rd, Saleh SA, Normann NA. **Graft replacement of aneurysm in descending thoracic aorta: results without bypass or shunting.** Surgery. 1981 Jan;89(1):73-85.

Wolfe WG. **Acute ascending aortic dissection.** Ann Surg. 1980 Nov;192(5):658-66.

Hipertensão arterial aguda

O nitroprusseto de sódio é considerado como droga de escolha para o tratamento da hipertensão aguda no pós-operatório, especialmente pós-cirurgia cardíaca.

Estafanous FG. **Hypertension in the surgical patient: management of blood pressure and anesthesia.** Cleve Clin J Med 1989;56:385-93.

Marik PE, Varon J. **Hypertensive crises: challenges and management.** Chest. 2007 Jun;131(6):1949-62.

Em situações de emergência hipertensiva o nitroprusseto apresenta eficácia comparada à nitroglicerina na melhora da pressão de enchimento ventricular esquerdo.

Eryonucu B, Güler N, Güntekin U, Tuncer M.. **Comparison of the effects of nitroglycerin and nitroprusside on transmitral Doppler flow parameters in patients with hypertensive urgency.** Ann Pharmacother. 2005 Jun;39(6):997-1001. Epub 2005 May 10.

Encefalopatia hipertensiva

O nitroprusseto apresenta eficácia no controle da hipertensão arterial associada à encefalopatia hipertensiva.

Isles CG. **Management of hypertensive crises.** Scott Med J. 1995 Feb;40(1):23-5.

Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemker JM, van Lieshout JJ. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. Circulation. 2004 Oct 12;110(15):2241-5. Epub 2004 Oct 4.

Hipotensão controlada

O nitroprusseto de sódio apresentou eficácia na hipotensão induzida em procedimento cirúrgico de escoliose com menor perda sanguínea.

Malcolm-Smith NA, McMaster MJ. **The use of induced hypotension to control bleeding during posterior fusion for scoliosis.** Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume, Vol 65-B, Issue 3, 255-258

Em procedimentos neurocirúrgicos de ressecção de malformação arterio-venosa cerebral o nitroprusseto de sódio deve ser considerado para controle da pressão arterial , identificação e controle do sangramento.

Avitsian R, Schubert A. **Anesthetic Considerations for Intraoperative Management of Cerebrovascular Disease in Neurovascular Surgical Procedures.** Anesthesiology Clin 2007;25:441-463.

Cirurgia Cardíaca e Vascular

O nitroprusseto de sódio é o vasodilatador padrão em cirurgia cardíaca e vascular,

Patel CB, et al.. **Use of sodium nitroprusside in post coronary bypass surgery: A plea for conservatism.** Chest. 1986;89:663-667.

Gelb AW. **Anesthetic considerations for carotid endarterectomy.** Int Anesth Clin. 1984; 22:153-164.

Hemorragia Cerebral

O nitroprusseto de sódio apresentou eficácia terapêutica no tratamento da isquemia cerebral em pacientes com vasoespasmo grave pós hemorragia subaracnóide aneurismática e em procedimentos neurocirúrgicos para correção de aneurisma cerebral.

Role of intraventricular sodium nitroprusside in vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a 5-year prospective study with review of the literature. - Agrawal A - Minim Invasive Neurosurg - 01-feb-2009; 52(1): 5-8

Lam AM. The choice of controlled hypotension during repair of intracranial aneurysms: techniques and complications. Agressologie. 1990 Jun;31(6):357-9.

Da Pian R, Pasqualin A, Scienza R, Vivenza C, Malesani GC. Deep controlled hypotension with sodium nitroprusside in the surgical treatment of intracranial arterial aneurysms. J Neurosurg Sci. 1979 Apr-Jun;23(2):109-20.

Síndrome do sofrimento respiratório idiopático em recém-nascidos

A infusão de nitroprusseto de sódio na Síndrome do sofrimento respiratório idiopático em recém-nascidos resultou no aumento imediato da PaO₂ e aumento do pH. Nesta síndrome ocorre hipoxia grave e acidose decorrentes do shunt da direita para a esquerda e perfusão pulmonar baixa e resistência vascular pulmonar alta.

Abbott TR, Rews GJ, Dickinson D, Reynolds G, Lord D. **Sodium nitroprusside in idiopathic respiratory distress syndrome.** Br Med J. 1978 Apr 29;1(6120):1113-4.

Glomerulonefrite aguda

O nitroprusseto é o vasodilatador endovenoso indicado para redução da resistência vascular sistêmica e controle pressórico da glomerulonefrite aguda relacionada com a hipertensão maligna.

Varizi ND. **Malignant or accelerated hypertension.** West J Med 1984 Apr; 140:575-582

Feocromocitoma

O nitroprusseto é o agente de escolha para o tratamento da hipertensão arterial aguda associada à excisão de feocromocitoma.

Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. **Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment.** Hematol Oncol Clin North Am. 2007 Jun;21(3):509-25; ix.

Uso Pediátrico

O nitroprusseto de sódio é eficaz e pode ser usado com segurança em distúrbios circulatórios no recém-nascido. Um estudo foi realizado por Benitz e colaboradores em 58 recém-nascidos, incluindo 11 com síndrome do desconforto respiratório grave, 15 com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, 28 com o choque hemodinâmico, três com hipertensão arterial sistêmica, e dois com hipoplasia pulmonar, todos refratários à terapêutica convencional. Receberam infusão de nitroprusseto de sódio a uma velocidade de 0,2-6,0 mcg / kg / min, por períodos de 10 minutos a 126 horas. Bebês com síndrome do desconforto respiratório grave apresentavam aumento de PaO₂ e diminuição da PaCO₂ ou pico de pressão inspiratória, e quase todos (82%) sobreviveram. Bebês com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido apresentaram respostas variáveis. Crianças em choque apresentaram melhora da perfusão, débito urinário e níveis séricos de bicarbonato, e essas respostas foram significativamente relacionados com a sobrevida. A hipertensão arterial foi controlada em todas as três crianças hipertensas. As reações adversas foram muito raras e os efeitos tóxicos não foram observados.

Use of sodium nitroprusside in neonates: efficacy and safety. Benitz WE, Malachowski N, Cohen RS, Stevenson DK, Ariagno RL, Sunshine P. J Pediatr. 1985 Jan;106(1):102-10.

Hipertensão em crianças

Nitroprusseto apresentou eficácia terapêutica no tratamento da crise hipertensiva de origem renal administrada em crianças na dose de 1,4 mcg/kg/min

Gordillo-Paniagua G, Velásquez-Jones L, Martini R, Valdez-Bolaños E. **Sodium nitroprusside treatment of severe arterial hypertension in children.** J Pediatr. 1975 Nov;87(5):799-802.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Administrado em infusão intravenosa, o nitroprusseto de sódio é um potente vasodilatador. Seu efeito sobre os vasos sanguíneos começa imediatamente depois do início da infusão, é fácil de ser controlado e cessa logo depois que a infusão tenha terminado.

A droga exerce seu efeito inicialmente sobre os vasos sanguíneos contraídos por espasmo, enquanto que a dilatação generalizada dos vasos periféricos ocorre com doses muito mais elevadas. Esses vasos incluem tanto as arteríolas quanto o leito de capacitância (venoso) pós-capilar.

O nitroprusseto de sódio atua exclusivamente na musculatura vascular, independentemente do sistema nervoso autônomo.

O nitroprusseto de sódio baixa a pressão sanguínea a qualquer nível desejado durante a infusão.

Existe uma relação direta entre dose e efeito, com base no estado hemodinâmico inicial do paciente e sua idade. Pacientes jovens requerem doses nitidamente mais elevadas do que pacientes mais velhos para obter a mesma redução na pressão sanguínea.

Graças ao seu efeito vasodilatador, o nitroprusseto de sódio, mesmo quando administrado em doses relativamente baixas, diminui a resistência à ejeção ventricular esquerda (pós-carga) e a maior pressão de enchimento ventricular (pré-carga). Dessa maneira, a droga reduz a necessidade de oxigênio do miocárdio especialmente no infarto do miocárdio.

Farmacocinética

O nitroprusseto de sódio acumula-se nas células dos músculos vasculares, onde diminui o tono muscular por si mesmo ou formando nitrito “ativo”. Em doses terapêuticas, a substância é completamente metabolizada em poucos minutos. A degradação ocorre nos eritrócitos, onde o nitroprusseto de sódio se

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

desintegra depois de entrar em contato com a hemoglobina, com a formação de cianometemoglobin, Fe^{2+} e cianeto.

Cianeto e cianometemoglobin ficam retidos nos eritrócitos (cianeto fixado) sem alterar significativamente a função destes últimos, e só são liberados à baixa velocidade no plasma (cianeto livre). No fígado, o cianeto livre é transformado muito rapidamente em tiocianato relativamente não tóxico na presença de tiosulfato e rodanase, uma enzima de alta capacidade.

A toxicidade do nitroprusseto de sódio, que foi observada em casos de Superdosagem e/ou ausência de tiosulfato endógeno, é devida quase inteiramente à presença de concentrações excessivamente elevadas ($> 8 \mu\text{g}$ por 100 ml) de cianeto plasmático “livre”.

Em consequência da sua similaridade físico-química com o íon iodeto, o tiocianato está sujeito a repetida recirculação enterohepática antes de ser eliminado pelos rins. Em pessoas com rins funcionalmente normais, a meia-vida biológica da substância é de vários dias.

Em pacientes com insuficiência renal, sua meia-vida pode ser consideravelmente mais longa. Quando o nitroprusseto de sódio é administrado em doses elevadas por mais de três dias, podem resultar níveis tóxicos de tiocianato ($> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$).

4. CONTRA INDICAÇÕES

Este medicamento é contra-indicado no tratamento da hipertensão compensatória, isto é, em pacientes com *shunt* arteriovenoso ou coarcação da aorta. Em pacientes com hipersensibilidade à droga ou aos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se forem usadas quantidades excessivas de nitroprusseto de sódio e se os suprimentos de enxofre, normalmente tiosulfato, estiverem depletados, pode ocorrer toxicidade por cianeto.

Se a infusão do produto for prolongada, principalmente se houver disfunção renal, a dose recomendada não pode exceder a velocidade máxima de infusão de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Se durante a terapia houver tolerância aumentada à droga, mostrado pela necessidade de aumento da velocidade de infusão, deve-se monitorar o balanço sanguíneo ácido-base, pois a acidose metabólica é uma das primeiras evidências de toxicidade por cianeto. Se esses sinais aparecerem, a administração do produto deve ser interrompida, substituindo-a por droga alternativa.

Distúrbios conhecidos do fluxo sanguíneo cerebral

Em pacientes com distúrbios conhecidos do fluxo sanguíneo cerebral, deve-se reduzir a pressão arterial com extrema cautela e empregar apenas doses abaixo do máximo.

Alteração da função hepática

Havendo acentuada alteração da função hepática, só se devem administrar doses baixas, ou administrar tratamento profilático usando os antídotos recomendados (Ver Superdosagem).

Hipotireoidismo

Em pacientes com hipotireoidismo, deve-se ter em mente que concentrações mais elevadas de tiocianato inibem a absorção de iodeto.

Gravidez - Categoria de risco C

Em experiências com animais, observou-se que o nitroprusseto de sódio não é especialmente embriotóxico nem teratogênico, mesmo quando administrado nas mais altas doses possíveis. Contudo, os benefícios terapêuticos potenciais para mulheres grávidas devem ser cuidadosamente avaliados em relação a possíveis riscos para a criança.

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

Uso em idosos

Os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos hipotensores da droga.

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Em tratamentos prolongados (superiores a 3 dias), é conveniente a determinação do nível de tiocianato no sangue, que não deve ultrapassar a 100 µg/ml.

A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de anemia, insuficiência cerebrovascular, hipotireoidismo, disfunção hepática ou renal, déficit de vitamina B12, encefalopatias ou outros estados de hipertensão intracraniana.

O nitroprusseto de sódio deve ser administrado exclusivamente através de infusão intravenosa e em dose não superior a 10 µg/kg/minuto.

A acidose metabólica pode ser sinal prematuro de toxicidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para aumentar o efeito hipotensor de Nitroprus podem-se administrar outras drogas anti-hipertensivas.

Para administração a curto prazo, o agente concomitante empregado deve demonstrar duração comparavelmente curta de ação (meia-vida biológica).

As vantagens principais de Nitroprus estão na sua facilidade de controle e na sua rápida reversibilidade. Não são, portanto, recomendados tratamentos simultâneos com bloqueadores ganglionares de longa duração ou com a clonidina.

A administração auxiliar de beta-bloqueadores só é indicada se já se prevê tratamento prolongado com Nitroprus.

Na hipotensão deliberada, deve-se ter em mente a ação hipotensiva intrínseca de grande número de anestésicos (por exemplo, halotano, etc.). Nos pacientes com deficiência do bombeamento (síndrome de baixo débito) e congestão capilar pulmonar, é em geral indicada a administração auxiliar de uma droga inotrópica positiva, como a dopamina. Nesses casos, a co-infusão de Nitroprus (0,5 - 1,8 µg/kg de peso corporal/min) e dopamina em dose baixa (3,5 µg/kg de peso corporal por minuto; variação da posologia 3-7 µg/kg de peso corporal/min), provoca uma queda da pressão capilar pulmonar, da pressão arterial pulmonar e da velocidade de consumo específico de oxigênio pelo miocárdio. O débito cardíaco aumenta e a função circulatória geral fica sinergisticamente estimulada.

Incompatibilidade do nitroprusseto de sódio com o besilato de atracúrio e com levofloxacino.

Martindale -“The complete drug reference; edição: 33, pg. 971)

Interação Medicamento-planta

Fitoterápicos com propriedades hipertensivas como Alcaçuz, *Caulophyllum*, Cola, Efedra, Gengibre, Ginseng americano, Murta, Pimenta-de-caiena podem diminuir o efeito anti-hipertensivo do nitroprusseto.

Fitoterápicos com propriedades hipotensivas como Bolsa-de-pastor, Cimicifuga, Cóleo, Cratego, Hydrastis, papoula-da Califórnia, Quinina, Vinca e Visco podem aumentar o efeito anti-hipertensivo do nitroprusseto.

Bloqueadores de canal de cálcio (ex: anlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamil), podem aumentar o efeito hipotensor do Nitroprusseto.

Vasodilatadores como o nitroprusseto podem aumentar o efeito anti-hipertensivo do diazóxido e potencializar o efeito hipotensivo do rituximab.

Bachmann KA et. al. **Interações medicamentosas.** 2^a edição. Ed. Manole 2006.
www.uptodate.com

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

O prazo de validade do produto é de 18 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. O produto deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz. Os frascos-ampolas de nitroprusseto devem ser mantidos ao abrigo da luz, em local escuro.

A solução preliminar é estável por 4 horas ao abrigo da luz. A solução para infusão é estável por até 24 horas protegida da luz.

As soluções de nitroprusseto devem ser preparadas extemporaneamente e mantidas protegidas da luz. O envelope fotoprotetor deve ser colocado sobre o equipo de infusão, para proteger o nitroprusseto da ação da luz.

Durante a administração, tomar precaução para evitar o extravasamento, pois poderá causar irritação. Não utilize medicamento com o prazo de validade vencido.

O médico deve ser informado sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término e se a paciente está amamentando.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Aspectos físicos e organolépticos

A cor da solução após reconstituição é castanha ou levemente alaranjada. Se a cor da solução se apresentar vermelha, azul, verde ou descolorida, a solução deverá ser desprezada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparação da solução para infusão

Reconstituir o conteúdo do frasco-ampola âmbar contendo nitroprusseto de sódio com o diluente, solução de glicose a 5% (2 ml) contida na ampola; a solução preliminar assim obtida deve ser diluída em 1000, 500 ou 250 ml de glicose a 5%.

A solução para infusão, levemente marrom, deve ser protegida da luz e usada imediatamente. Qualquer solução remanescente após o término da infusão deve ser descartada, bem como toda solução que tenha sua cor alterada.

Observações gerais relativas à posologia

A velocidade da infusão terá que ser determinada para cada paciente por meio de controle contínuo da pressão sanguínea, não se permitindo que a dose ultrapasse as doses máximas relacionadas abaixo. O nitroprusseto de sódio deve ser administrado usando-se um regulador de microgotas.

Para evitar uma acentuada reação compensatória que ocorre especialmente em pacientes jovens associada a um aumento abrupto dos níveis de catecolamina e renina, e com taquicardia, a dose tem de ser aumentada lentamente até atingir o efeito desejado. Não se deve interromper subitamente a infusão, mas num espaço de tempo de 10 e 30 minutos, para evitar aumento excessivo da pressão arterial (efeito rebote).

Sendo maior a idade do paciente, a dose necessária para atingir a mesma redução da pressão arterial diminui.

Posologia padrão

Para infusão que dure até três horas, recomendam-se as seguintes doses:

μg Nitroprus / kg / minuto

Dose inicial 0,3 a 1 μg

Dose média 3 μg

Dose máxima: Adultos 8 μg

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Dose máxima: Crianças 10 µg

Em pacientes sob anestesia ou que estão recebendo concomitantemente medicação anti-hipertensiva, uma posologia geral de menos de 1 mg por kg de peso corporal administrada durante um período de 3 horas é em geral suficiente para atingir o nível desejado de hipotensão.

Numa velocidade de infusão de 3 µg por kg de peso corporal por minuto, pode-se em geral reduzir a pressão arterial a 60%-70% do nível pré-tratamento e mantê-la nessa faixa.

A tabela abaixo mostra a quantidade de substância ativa contida nas diferentes soluções de a Nitroprus.

(1 ml = 17 gotas = 50 microgotas)			
50 mg de Nitroprus dissolvido em	Quantidade de substância ativa contida em dissolvido em		
	1 ml	1 gota	1 microgota
1.000 ml de glicose a 5%	50 µg	3 µg	1 µg
500 ml de glicose a 5%	100 µg	6 µg	2 µg
250 ml de glicose a 5%	200 µg	12 µg	4 µg

Adaptação da dose à sensibilidade individual

Para adaptar a dose individualmente a cada paciente, pode-se diluir primeiro a solução concentrada em 1.000 ml (1 gota terá cerca de 3 µg de Nitroprus); ou preferindo-se fazer a diluição já em 500 ml infundindo a solução resultante inicialmente em uma velocidade 2 vezes menor que a calculada para o caso em questão, segundo a fórmula adiante. Esta velocidade deverá ser aumentada gradativamente até atingir-se um gotejamento tal que propicie a desejada redução da pressão.

Caso se tenha utilizado um frasco de 1.000 ml de solução de glicose a 5%, uma vez atingida a dose de Nitroprus adequada à redução desejada da pressão, substitui-se a solução por outra de concentração de Nitroprus mais elevada (em frasco de 250 ml ou 500 ml de glicose a 5%) com redução correspondente do número de gotas por minuto (para ¼ ou para ½). O frasco de 1000 ml deverá ser então eliminado.

Fórmula para calcular o número de gotas por minuto a serem administradas:

1 - (Valor posológico µg/kg/min.) x (Peso do paciente em kg) = número µg/min.

$$2 - \frac{\text{n.º } \mu\text{g/min.}}{\mu\text{g/gotas}} = \text{número de gotas/minuto}$$

A infusão com Nitroprus deve prolongar até que o paciente esteja em condições de continuar, com segurança, o tratamento apenas com hipotensores orais. O efeito hipotensor do Nitroprus instala-se muito rapidamente, e ao se interromper a infusão a pressão arterial volta imediatamente aos valores anteriores ao tratamento. Por causa da rápida instalação do efeito e de sua intensidade, deve-se infundir a solução de Nitroprus com um microrregulador de gotas ou uma bomba de infusão que permita estabelecer a velocidade adequada da infusão. A velocidade de administração deve ser ajustada mediante freqüentes mensurações da pressão arterial a fim de se obter o desejado efeito hipotensor.

Instruções para posologia especial

Posologia de longa duração:

Na terapêutica de longa duração (dias e/ou semanas), não se deve ultrapassar a velocidade média de infusão de 2,5 µg/kg de peso corporal/min., (equivalente a 3,6 mg/kg de peso corporal/dia).

Nas infusões lentas, os níveis de cianeto tanto no plasma como no sangue têm de ser controlados: os limites de tolerância são 100 µg/100 ml para concentrações sanguíneas de cianeto e/ou 8 µg/100 ml para concentrações plasmáticas de cianeto.

Se esses valores forem ultrapassados ou sempre que se administrarem doses superiores às recomendadas, deve-se empregar os antídotos recomendados na parte referente à Superdosagem como terapêutica ou tratamento preventivo.

Administrando-se uma infusão por mais de 3 dias, deve-se controlar também os valores de tiocianato no soro: eles não devem exceder 6 mg/100 ml. Níveis excessivamente elevados de tiocianato podem ser rapidamente diminuídos com hemodiálise.

Posologia no espasmo vascular devido ao envenenamento por ergotamina

As doses a serem administradas encontram-se nos limites inferiores da dose recomendada (0,3 - 2,5 µg/kg de peso corporal/min.).

A duração da infusão é em geral de 10 a 30 horas.

Idosos

Os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos hipotensores da droga.

Em tratamentos prolongados (superiores a 3 dias), é conveniente a determinação do nível de tiocianato no sangue, que não deve ultrapassar a 100 µg/ml.

Insuficiência Renal

A dose recomendada não pode exceder a velocidade máxima de infusão de 10 µg/kg/minuto. Limitar o uso devido ao acúmulo de tiocianato.

Insuficiência Hepática

Em pacientes que apresentam problemas de funcionamento do fígado devem receber doses menores que as recomendadas. Limitar o uso devido à toxicidade pelo cianeto.

Gravidez - Categoria de risco C

Pacientes grávidas deverão utilizar este medicamento com cuidado e somente se o provável benefício a ser obtido com a medicação prevalecer sobre os potenciais riscos envolvidos ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de anemia, insuficiência cerebrovascular, hipotireoidismo, disfunção hepática ou renal, déficit de vitamina B₁₂, encefalopatias ou outros estados de hipertensão intracraniana.

O nitroprusseto de sódio deve ser administrado exclusivamente através de infusão intravenosa e em dose não superior a 10 µg/kg/minuto.

A acidose metabólica pode ser sinal prematuro de toxicidade.

Nitroprusside – UpToDate. **Bula do profissional:** item Advertências e precauções

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reduzindo a pressão arterial demasiado rápido, podem ocorrer os seguintes sintomas: náuseas, vômitos, sudorese, cefaléia, vertigem, palpitações, apreensão, tremores musculares, desconforto retroesternal e dor abdominal. Esses sintomas desaparecem se a velocidade da infusão for mais lenta ou se a infusão for interrompida temporariamente.

Outras reações adversas relatadas são:

- *Cardiovasculares:* hipotensão, bradicardia, mudanças eletrocardiográficas, taquicardia.
- *Respiratório:* hipóxia
- *Dermatológicas:* rash cutâneo, diaforese.
- *Hematológicas:* metemoglobinemia.
- *Neurológicas:* desorientação, pressão intracraniana elevada, miose, tinitos
- *Diversas:* flushing, estrias venosas, irritação no local de infusão.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação em Vigilância de Sanitária-NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Se Nitroprus for administrado em dose elevada durante longos períodos, ou se ocorrer hiperdosagem de curta duração, os níveis do tiossulfato endógeno disponível podem ficar diminuídos e, consequentemente, a velocidade de desintoxicação de cianeto ficará reduzida. Se, em consequência, os níveis plasmáticos (livres) de cianeto excederem o valor tolerável de 8 µg/100 ml, podem aparecer os seguintes sintomas de intoxicação por cianeto:

Freqüência respiratória aumentada, mesmo taquipnéia, na presença de compleição rosada e boa circulação sanguínea cutânea; vômitos; vertigem; elevação dos quocientes de O₂/CO₂ no sangue; elevação das concentrações sanguíneas de lactato, e mesmo acidose (odor de HCN no ar expirado); respiração curta com pulso imperceptível; reflexo pupilar ausente; e pupilas dilatadas.

Tratamento

Se for diagnosticado envenenamento por cianeto à luz de sintomas acima descritos, devem ser imediatamente tomadas as seguintes providências:

- 1- Interromper a infusão de Nitroprus;
- 2- Infundir solução de hidroxicobalamina durante 15 minutos em quantidade equivalente a, pelo menos o dobro da quantidade de Nitroprus empregado. Obtém-se a solução para infusão diluindo-se 100 mg de hidroxicobalamina em 100 ml de solução de glicose a 5%. Deve ser preparada de novo, a cada vez, e ser protegida da luz. Em emergências, a hidroxicobalamina também pode ser administrada por via intramuscular. A hidroxicobalamina reage com cianeto “livre” resultando em cianocobalamina não tóxica (vitamina B12) que é rapidamente eliminada;
- 3- Simultânea ou imediatamente depois, deve-se infundir tiossulfato de sódio (12,5 g em 50 ml de solução de glicose a 5%) durante 15 minutos. Em casos graves pode-se repetir a infusão. Em consequência da passagem lenta do tiossulfato através das membranas celulares, ele só age completamente após 15 a 30 minutos. Os dois antídotos podem ser administrados como co-infusão. Como nenhuma das duas substâncias prejudica a ação do nitroprussato de sódio, também se podem administrar hidroxicobalamina e/ou tiossulfato, profilaticamente, enquanto se infunde o produto. O uso recomendado até o presente, de agentes formadores de metemoglobina (por exemplo nitrito de amilo), não é aconselhável, pois a formação de grandes quantidades de metemoglobina afetará ainda mais negativamente a utilização já criticamente baixa de oxigênio do paciente envenenado com cianeto.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo/caixa

Registro M.S.: 1.0298.0218

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 7011918

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ nº: 44734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.



-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	-----	10457 – PRODUTO SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	-----	-----	10457 – PRODUTO SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Pó liófilo Injetável + Solução diluente Caixa com 5 cartuchos contendo 1 frasco- ampola de cor âmbar com 50 mg + 1 ampola com 2ml de diluente + envelopes fotoprotetores.