

NITROPRUS®
(nitroprusseto de sódio)

Pó Liofilizado para Solução Injetável
50 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nitroprus®

nitroprusseto de sódio di-hidratado

APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável

Embalagem contendo 5 Frasco-Ampola + 5 Ampolas diluente + 5 Envelopes fotoprotetores

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.

USO INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável

Cada frasco-ampola contém:

nitroprusseto de sódio di-hidratado 50 mg

Diluente:

Cada ampola de 2 mL contém:

solução de glicose a 5% 1 mL

II - 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 intraoperatória 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. RESULTADOS DE 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 he-

modinâmico e clínico, reduzindo a resistência vascular sistêmica, pressão de enchimento ventricular esquerdo e aumento do débito cardíaco.

Opasich C, Cioffi G, Gualco A. Nitroprusside in decompensated heart failure: what should a clinician really know?. Curr Heart Fail Rep. 2009;6(3):182-90.

Elkayam U, Janmohamed M, Habib M, Hatamizadeh P. Vasodilators in the management of acute heart failure. Crit Care Med. 2008;36(1 Suppl):S95-105.

Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008;52(3):200-7.

Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, Moriguchi JD, Woo M. Acute reduction of atrial overload during vasodilator and diuretic therapy in advanced congestive heart failure. Am J Cardiol. 1990;65(18):1209-12.

Elkayam U, Weber L, Torkan B, McKay CR, Rahimtoola SH. Comparison of hemodynamic responses to nifedipine and nitroprusside in severe chronic congestive heart failure. Am J Cardiol. 1984;53(9):1321-5.

Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins 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(10):1623-9.

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(7):461-4.

Capomolla S, Febo O, Opasich C, Guazzotti G, Caporotondi A, La Rovere MT 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(5):601-10.

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 ocorrência 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(4):307-10.

Doença Valvular

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

Miller RR, Vismara LA, DeMaria AN, Salel AF, Mason DT. Afterload reduction therapy with nitroprusside in severe aortic regurgitation: improved cardiac performance and reduced regurgitant volume. Am J Cardiol. 1976;38(5):564-7.

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, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. N Engl J Med. 2003;348(18):1756-63.

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, Drusin RE, Smith CR, Reison DS et al. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. Circulation. 1987;76(5 Pt 2):V52-5.

Aneurisma Dissecante

O nitroprusseto é o fármaco 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;25(7-8):735-8.

Hanaki Y, Yasui K, Kamiya H, Matsunami T, Ohsugi S, Ohno M et al. 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;89(1):73-85.

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

Hipertensão Arterial Aguda

O nitroprusseto de sódio é considerado como fármaco 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(4):385-93.

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

Em situação 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;39(6):997-1001.

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;40(1):23-5.

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

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. J Bone Joint Surg Br. 1983;65(3):255-8.

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(3):441-63.

Cirurgia Cardíaca e Vascular

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

Patel CB, Laboy V, Venus B, Mathru M, Wier D. Use of sodium nitroprusside in post-coronary bypass surgery. A plea for conservatism. Chest. 1986 May;89(5):663-7.

Gelb AW. Anesthetic considerations for carotid endarterectomy. Int Anesth Clin. 1984; 22(3):153-64.

Hemorragia Cerebral

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

Agrawal A, Patir R, Kato Y, Chopra S, Sano H, Kanno T. Role of intraventricular sodium nitroprusside in vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a 5-year prospective study with review of the literature. Minim Invasive Neurosurg. 2009;52(1):5-8.

Lam AM. The choice of controlled hypotension during repair of intracranial aneurysms: techniques and complications. Agressologie. 1990;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;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 hipóxia 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;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;140(4):575-82.

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;21(3):509-25.

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.

Benitz WE, Malachowski N, Cohen RS, Stevenson DK, Ariagno RL, Sunshine P. Use of sodium nitroprusside in neonates: efficacy and safety. *J Pediatr*. 1985;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;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.

O fármaco exerce seu efeito inicialmente sobre os vasos sanguíneos contraídos por espasmo, enquanto 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, o fármaco 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 tônus 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 desintegra depois de entrar em contato com a hemoglobina, com a formação de cianometemoglobina, Fe^{2+} e cianeto.

Cianeto e cianometemoglobina 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 superdose e/ou ausência de tiosulfato endógeno, é devida quase inteiramente à presença de concentrações excessivamente elevadas (>8 mcg 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 mg/100 mL).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado no tratamento da hipertensão compensatória, isto é, em pacientes com *shunt* arteriovenoso ou coarctação da aorta. Em pacientes com hipersensibilidade ao fármaco ou aos demais componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções e Advertências:

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 medicamento for prolongada, principalmente se houver disfunção renal, a dose recomendada não pode exceder a velocidade máxima de infusão de 10 mcg/kg/minuto. Se durante a terapia houver tolerância aumentada ao fármaco, 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 deve ser interrompida, substituindo-a por outro medicamento.

Durante a administração, tomar precaução para evitar o extravasamento, pois poderá causar irritação.

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

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 “10. SUPERDOSE”).

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.

Lactação

Não foram determinados os níveis de nitropruseto de sódio no leite materno após a administração, entretanto, seus metabólitos (tiocianato e cianeto) estão presentes e podem desencadear reações no lactente. Caso opte-se pela administração do fármaco, o aleitamento deve ser temporariamente interrompido.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso em idosos

Os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos hipotensores do fármaco.

Em tratamentos prolongados (superiores a 3 dias), é conveniente a determinação do nível de tiocianato no sangue, que não deve ultrapassar a 100 mcg/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 nitropruseto de sódio deve ser administrado exclusivamente através de infusão intravenosa e em dose não superior a 10mcg/kg/minuto.

A acidose metabólica pode ser sinal prematuro de toxicidade.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente até o cessar dos efeitos.

Informe ao paciente que este medicamento pode causar hipotensão grave com alto risco de morte quando associado aos inibidores de fosfodiesterase-5, como sildenafila, tadalafila, vardenafila ou lodenafila.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com Nitroprussiato de sódio e até 5 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

Este medicamento contém 7,7 mg de sódio/frasco, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para aumentar o efeito hipotensor de Nitroprus[®] podem-se administrar outros fármacos anti-hipertensivos. 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 betabloqueadores 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 um fármaco inotrópico positivo, como a dopamina. Nesses casos, a coinfusão de Nitroprus[®] (0,5 - 1,8 mcg/kg de peso corporal/min) e dopamina em dose baixa (3,5 mcg/kg de peso corporal por minuto; variação da posologia 3-7 mcg/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 nitropruseto de sódio com o besilato de atracúrio e com levofloxacino.
- Fitoterápicos com propriedades hipertensivas como Alcaçuz, *Caulophyllum*, Cola, Efedra, Gengibre, Ginseng americano, Murta, Pimenta-de-caiena podem diminuir o efeito anti-hipertensivo do nitropruseto.
- Fitoterápicos com propriedades hipotensivas como Bolsa-de-pastor, Cimicífuga, Cóleo, Cratego, Hydrastis, papoula-da Califórnia, Quinina, Vinca e Visco podem aumentar o efeito anti-hipertensivo do nitropruseto.
- Bloqueadores de canal de cálcio (ex: anlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamil) podem aumentar o efeito hipotensor do nitropruseto.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

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

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

A solução reconstituída é estável por 4 horas ao abrigo da luz. A solução diluída é estável por até 24 horas dentro do envelope fotoprotetor.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Necessário adquirir agulhas e equipos de infusão. Para a administração intravenosa, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 21G–23G, com comprimento de 25–32 mm, e equipos de infusão IV com conector Luer (6%), compatíveis com a via de administração intravenosa. A escolha final deve considerar o volume a ser administrado e o critério médico.

Preparação da solução para infusão

Reconstituir o conteúdo do frasco-ampola âmbar contendo nitropruseto de sódio com o diluente, solução de glicose a 5% (2 mL) contida na ampola; a solução reconstituída 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 nitropruseto 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:

mcg Nitroprus[®]/kg/minuto

Dose inicial 0,3 a 1 mcg

Dose média 3 mcg

Dose máxima: Adultos 8 mcg

Dose máxima: Crianças 10 mcg

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 mcg 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
1000 mL de glicose a 5%	50 mcg	3 mcg	1 mcg
500 mL de glicose a 5%	100 mcg	6 mcg	2 mcg
250 mL de glicose a 5%	200 mcg	12 mcg	4 mcg

Adaptação da dose à sensibilidade individual

Para adaptar a dose individualmente a cada paciente, pode-se diluir primeiro a solução concentrada em 1000 mL (1 gota terá cerca de 3 mcg 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 1000 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 mcg/kg/min.) x (Peso do paciente em kg) = número mcg/min.

$$2 - \frac{n^{\circ} \text{ mcg/min}}{\text{mcg/gotas}} = \text{número de gotas/minuto}$$

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 mcg/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 mcg/100 mL para concentrações sanguíneas de cianeto e/ou 8 mcg/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 superdose 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 mcg/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 do fármaco.

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

Insuficiência Renal: A dose recomendada não pode exceder a velocidade máxima de infusão de 10 mcg/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) e Lactação: Pacientes grávidas ou lactantes deverão utilizar este medicamento com cuidado e somente se o provável benefício a ser obtido com a medicação prevalecer sobre os potenciais riscos envolvidos.

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

A acidose metabólica pode ser sinal prematuro de toxicidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas podem listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reações adversas comuns (> 1/100 e <1/10):

- Cardiovasculares: palpitações, hipotensão, bradicardia, mudanças eletrocardiográficas, taquicardia.
- Dermatológicas: *rash* cutâneo, diaforese.
- Neurológicas: confusão, pressão intracraniana elevada, miose, tinitos, tontura, cefaleia.

Reações de frequência incomum (>1/1.000 e <1/100):

- Toxicidade pelo cianeto ou tiocianato. (Associado a altas doses, duração prolongada do tratamento e insuficiência renal).

Reações de frequência desconhecida:

- Náuseas, vômitos, sudorese, vertigem, apreensão, tremores musculares, desconforto retroesternal e dor abdominal.
- Respiratório: hipóxia
- Hematológicas: metemoglobinemia.
- Diversas: *flushing*, estrias venosas, irritação no local de infusão.

Esses sintomas desaparecem se a velocidade da infusão for mais lenta ou se a infusão for interrompida temporariamente.

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

10. SUPERDOSE

Se Nitroprus® for administrado em dose elevada durante longos períodos, ou se ocorrer superdose de curta duração, os níveis do tiossulfato endógeno disponível podem ficar diminuídos e, consequentemente, a velocidade de desintoxicação de cianeto ficará reduzida.

Metemoglobinemia

A metemoglobinemia é causada pelo aumento da concentração de metemoglobina (MetHb) no sangue, por alterações congênitas (crônicas) e agudas pelo desequilíbrio nas reações de redução e oxidação induzidas pela exposição a agentes químicos diversos, dentre eles o nitroprussiato de sódio. A principal característica é cianose central, que não responde à oxigenoterapia.

A dose recomendada de azul de metileno é de 1 a 2 mg.kg⁻¹, administrada como solução a 1% por via venosa ao longo de 5 minutos. Doses adicionais podem ser administradas a cada hora quando necessárias, não devendo ultrapassar 7 mg.kg⁻¹ de peso no total. (Nascimento, Pereira, Mello, & Costa, 2008)

Cianeto

Os cianetos agem no organismo fixando-se ao ferro trivalente (férico) de enzimas respiratórias celulares (citocromo oxidase) provocando assim uma hipóxia citotóxica.

De forma rara, pode ocorrer toxicidade pelo cianeto, pois o nitroprussiato se converte em cianeto e é metabolizado no fígado pela enzima rodonase para tiocianato e excretado pelo rim. O risco de intoxicação é maior em insuficiência renal e hepática, em uso de altas doses por prazo prolongado.

Em permanência de níveis altos de tiocianato, acima de 10 mg /100 ml, durante dias, a toxicidade pode se manifestar com fadiga, náusea desorientação, psicose e raramente hipotireoidismo, pela inibição da captação de iodo pela glândula tireoide.

Em caso de suspeita de toxicidade pelo tiocianato, como, acidose metabólica, deve-se interromper a administração e A toxicidade pelo cianeto deve ser evitada pela administração concomitante de hidroxycobalamina.

Tratamento

Os procedimentos abaixo devem ser seguidos de acordo com a gravidade de cada caso. Assim a equipe assistente deve estar continuamente monitorando a resposta do paciente.

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- Controle dos níveis pressóricos em caso de hipotensão.
- 3- Hidratação adequada se não houver contraindicação.
- 4- Injetar 4 – 6 mls da solução de nitrito de sódio a 3%, em 4 minutos seguido pela administração de tiosulfato de sódio a 25%.
- 5- Infundir solução de hidroxycobalamina 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 hidroxycobalamina 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 hidroxycobalamina também pode ser administrada por via intramuscular. A hidroxycobalamina reage com cianeto “livre” resultando em cianocobalamina não tóxica (vitamina B12) que é rapidamente eliminada;
- 6- Tiosulfato 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 tiosulfato através das membranas celulares, ele só age completamente após 15 a 30 minutos. Os dois antídotos podem ser administrados como coinfusão. Como nenhuma das duas substâncias prejudica a ação do nitroprusseto de sódio, também se podem administrar hidroxycobalamina e/ou tiosulfato, profilaticamente, enquanto se infunde o medicamento.
- 7- 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 intoxicado.

Nascimento TS, Pereira OL, Mello HLDd, Costa J. Metemoglobinemia: do Diagnóstico ao Tratamento. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008; 58:6: p. 651-664.

Feitosa GS, Lopes RD, Poppi NT. Emergências hipertensivas. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008; 20(3): p. 305-312.

Tavares A, Kohlmann O. Vasodilatadores de ação direta. In Batlouni M, Ramires JAF. *Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular.* 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 229-235.

Rodrigues CIS. Tratamento das emergências hipertensivas. *Rev Bras Hipertens.* 2002; 9: p. 353-358.

Valli JB. *saude.es.gov.br.* [Online]. Vitória; 2011 [cited 2015 Setembro 16. Available from: http://www.saude.es.gov.br/download/D1_5_Antidotos_Joanina_B_Valli.pdf.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0218

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

Registrado e produzido por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

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

CNPJ nº: 44734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/06/2026.



R_0218_4-1

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2026	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-----	-----	-----	-----	Adequações para atendimento a RDC 768/22	VP / VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável Embalagem contendo 5 Frasco- Ampola + 5 Ampolas diluente + 5 Envelopes fotoprotetores
06/04/2021	1316014/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-----	-----	-----	-----	Correção de código interno da empresa	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável Embalagem contendo 5 Frasco- Ampola + 5 Ampolas diluente + 5 Envelopes fotoprotetores
09/03/2021	0921659/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-----	-----	-----	-----	<u>VPS:</u> 9- Reações adversas	VP VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável Embalagem contendo 5 Frasco- Ampola + 5 Ampolas diluente + 5 Envelopes fotoprotetores

09/10/2015	0902205/15-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/08/2015	---	Ofício nº 0744596152/ 2015, CO- ORDENA- ÇÃO DE BULA E ROTULA- GEM/ANVI SA	----	<u>VP</u> : Todos os itens foram alterados	VP VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetá- vel Embalagem contendo 5 Frasco- Ampola + 5 Ampolas diluente + 5 Envelopes fotoprotetores
27/06/2014	0509371/14-6	10457 – PRODUTO SIMILAR-Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	---	-----	----	<u>VP e VPS</u> : Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetá- vel Embalagem contendo 5 Frasco- Ampola + 5 Ampolas diluente + 5 Envelopes fotoprotetores