

Tridil[®]

nitroglicerina

Solução Injetável 5 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRIDIL®

nitroglicerina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 5mg/mL

- caixa com 1 e 10 ampolas de 5 mL
- caixa com 1 e 10 ampolas de 10 mL

USO INTRAVENOSO NÃO DIRETO DILUIR ANTES DO USO

Composição:

Tridil® 5mg/mL

Cada mL contém:

nitroglicerina 5 mg
veículo estéril qsp 1 mL

(Veículo: álcool etílico, propilenoglicol e água para injetáveis)

A solução é estéril, apirogênica e não explosiva.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para o tratamento de hipertensão perioperatória; para controle de insuficiência cardíaca congestiva, no ajuste do infarto agudo do miocárdio, para tratamento de *angina pectoris* em pacientes que não respondem à nitroglicerina sublingual e betabloqueadores e para indução de hipotensão intraoperatória.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **TRIDIL®** é um medicamento chamado de vasodilatador porque dilata os vasos sanguíneos do corpo. Este medicamento é utilizado para baixar a pressão arterial, melhorar a circulação do sangue no coração em casos de dor no peito, infarto do coração ou insuficiência cardíaca. Ele é administrado na veia através de uma bomba de infusão (aparelho que controla o tempo de infusão do medicamento) e apenas um médico pode indicar o seu uso e somente um profissional de saúde deve administrá-lo no paciente devido ao risco de queda abrupta da pressão arterial quando administrado em doses elevadas ou em doses que não são toleradas pelo paciente. Este medicamento apresenta ação rápida além de permitir um ajuste controlado da dose ao ser administrado na veia, ou seja, a dose é ajustada de acordo com a resposta clínica que o paciente apresentar garantindo maior segurança de uso em casos de reações adversas. Por isso, o medicamento é administrado em hospitais para que o profissional de saúde possa monitorar os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca) e tratar uma situação de emergência caso ela ocorra.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

São extremamente raras as reações alérgicas aos nitratos orgânicos, mas existem. O **TRIDIL®** é contraindicado em:

- Pacientes alérgicos à nitroglicerina ou aos componentes da fórmula;
- Uso associado com inibidores de fosfodiesterase-5 (PDE-5) como sildenafil, tadalafila, vardenafila ou lodenafila;
- Glaucoma de ângulo fechado;
- Traumatismo craniano ou hemorragia cerebral (por elevação da pressão intracraniana);
- Anemia severa;
- Hipotensão;
- Hipovolemia não corrigida;
- Circulação cerebral inadequada;
- Pacientes com tamponamento pericárdico (acúmulo de líquido no pericárdio), cardiomiopatia restritiva (doença do coração) ou pericardite (inflamação no pericárdio) constrictiva, pois o débito cardíaco é dependente do retorno venoso.

Risco na gravidez: categoria C

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

TRIDIL® é destinado apenas para uso intravenoso. Não administrar por injeção intravenosa direta. Deve ser diluído em glicose (5%) ou cloreto de sódio (0,9%) antes da realização da infusão. O equipo usado para infusão pode influenciar na quantidade de nitroglicerina administrada ao paciente e requer atenção para a resposta clínica.

A amplificação dos efeitos vasodilatadores de nitroglicerina pelo uso de sildenafil pode resultar em hipotensão grave. Não foram estudados cuidados de suporte apropriados para esta interação, mas parece razoável iniciar o tratamento da mesma forma que uma overdose de nitrato, com elevação das extremidades e com expansão de volume.

Pode haver ocorrência de grave hipotensão e choque, mesmo com pequenas doses de TRIDIL®. Este medicamento, portanto, deve ser usado com cuidado nos pacientes que possam ter depleção de volume ou que, por qualquer razão, sejam já hipotensos. A hipotensão induzida por nitroglicerina pode ser acompanhada de bradicardia (batimento cardíaco lento) paradoxal e maior *angina pectoris* (dor severa com uma sensação de constrição do coração).

A terapia com nitratos poderá agravar a angina provocada pela cardiomiopatia hipertrófica.

Em trabalhadores industriais que tiveram exposição a longo prazo a doses desconhecidas (presumivelmente elevadas) de nitratos orgânicos, a tolerância ocorreu de forma clara. Ocorreu dor no peito, infarto agudo do miocárdio, e até mesmo morte súbita durante a retirada temporária de nitratos de estes trabalhadores, o que demonstra a existência de dependência física verdadeira.

Em vários estudos clínicos, a nitroglicerina foi administrada em pacientes com *angina pectoris*, durante 12 horas contínuas. Observou-se um aumento da frequência de crises de angina, em um número pequeno de pacientes durante intervalos sem nitratos. As concentrações menores de nitroglicerina aumentam a precisão potencial de dose, mas estas concentrações aumentam o volume total de fluidos que devem ser administrados ao paciente. A carga total de fluido pode ser um aspecto dominante em pacientes que tem função cardíaca, hepática ou renal comprometida.

As infusões de nitroglicerina somente devem ser administradas através de uma bomba que possa manter uma velocidade controlada de infusão.

Não foi estudada a injeção intracoronariana de nitroglicerina.

Evitar o uso associado com inibidores da fosfodiesterase-5 como a sildenafil, tadalafila, vardenafila ou lodenafila.

Testes Laboratoriais

Devido ao conteúdo de propilenoglicol na nitroglicerina intravenosa, os ensaios de triglicérides séricos que dependem de glicerol oxidase podem dar resultados elevados falsos, em pacientes que recebem esta medicação.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

Estudos de carcinogênese animal com nitroglicerina injetável não foram realizados.

A nitroglicerina foi fracamente mutagênica em testes de Ames executados em dois laboratórios diferentes.

Não houve evidência de mutagenicidade em um ensaio letal dominante *in vivo* com ratos tratados com doses de até 363 mg/kg/dia ou em teste citogenético *in vitro* em tecidos de ratos e cães.

Em um estudo de reprodução com 3 gerações realizado em ratos, não houve evidência clara de teratogenicidade.

Gravidez: Categoria de Risco C

Estudos de teratogenicidade animal não foram conduzidos com injeção de nitroglicerina.

Não há estudos controlados e adequados em mulheres grávidas. A nitroglicerina somente deve ser administrada a uma mulher grávida quando os potenciais benefícios sejam superiores aos riscos e se claramente necessário.

O médico deverá ser imediatamente comunicado em caso de gravidez, durante o uso do medicamento.

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

Lactantes

Não se sabe se a nitroglicerina é excretada no leite humano. Deve-se ter cautela ao administrar **TRIDIL®** a uma lactante.

Uso Pediátrico

Não foi estabelecida a segurança e eficácia em crianças.

CUIDADOS:

A nitroglicerina migra prontamente por muitos plásticos, inclusive o cloreto de polivinila (PVC), plásticos normalmente usados em equipos para aplicação intravenosa. A absorção de nitroglicerina por tubos de PVC é maior quando o tubo é longo, os índices de fluxo são baixos e a concentração de nitroglicerina na solução é elevada. A fração liberada do conteúdo de nitroglicerina original da solução tem sido de 20-60% em estudos publicados usando-se tubulação de PVC; a fração varia com o tempo gasto, durante uma única infusão, e não pode ser usado nenhum fator de simples correção. A tubulação de PVC tem sido utilizada na maior parte dos estudos publicados sobre nitroglicerina intravenosa, mas as doses reportadas foram calculadas simplesmente multiplicando-se o índice de fluxo da solução pela concentração original da solução de nitroglicerina.

As doses efetivas administradas têm sido menores, por vezes muito menores, que as indicadas.

Alguns filtros intravenosos em linha absorvem a nitroglicerina, devendo ser evitados.

Devido ao problema da absorção de nitroglicerina por um tubo de cloreto de polivinila (PVC), a injeção de nitroglicerina deve ser usada com um tubo de infusão de menor absorção (isto é, tubo não-PVC) disponível.

Instruções de dose devem ser seguidas com cautela. Quando são utilizados os equipos de perfusão apropriados, a dose calculada será a administrada ao paciente, porque a perda da injeção de nitroglicerina provocada com um tubo de PVC padrão será evitada. As doses relatadas em estudos publicados utilizaram equipos de PVC de uso geral e as doses recomendadas baseadas nestes estudos serão muito altas quando equipos de infusão de baixa absorção forem usados.

O produto deve ser administrado de acordo com a orientação dada pelo médico e somente ele deverá recomendar a sua interrupção.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Os efeitos de vasodilatação da nitroglicerina podem ser aditivos aos de outros vasodilatadores.

A administração de infusões de nitroglicerina através do mesmo conjunto de infusão que o de sangue pode resultar em pseudoaglutinação (aglomerado de células sanguíneas, eritrócitos, que podem ser dispersos pela agitação) e hemólise (destruição de células sanguíneas, hemácias). De forma mais geral, a nitroglicerina em dextrose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% não deve ser misturada com qualquer outra medicação, de qualquer espécie.

A nitroglicerina intravenosa pode interferir com o efeito anticoagulante da heparina. A terapia concomitante com heparina deve ser orientada por frequentes avaliações do tempo de tromboplastina parcial ativada (tempo gasto para ocorrer à coagulação do plasma)

Alteplase: a nitroglicerina pode diminuir a concentração sérica de alteplase.

Diazóxido: pode potencializar o efeito hipotensor dos anti-hipertensivos.

Metilfenidato: pode diminuir o efeito hipotensor dos anti-hipertensivos.

Inibidores de Fosfodiesterase-5: podem potencializar o efeito vasodilatador dos nitratos.

Análogos da Prostaciclina: pode potencializar o efeito hipotensor dos anti-hipertensivos.

Rituximabe: os anti-hipertensivos podem potencializar o efeito hipotensor do rituximabe.

Rosiglitazona: os nitratos podem potencializar o efeito adverso da rosiglitazona especificamente o maior risco de isquemia miocárdica.

Álcool: pode aumentar o efeito hipotensor da nitroglicerina.

Fitoterápicos: os fitoterápicos com propriedade hipotensora podem acentuar o efeito dos anti-hipertensivos como, por exemplo, o gengibre, ginseng, cola, alcaçuz, quinino.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar o medicamento em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade é de 24 meses, a partir da data de fabricação. O medicamento não deve ser utilizado após ter o prazo de validade vencido, pois a ação terapêutica fica sensivelmente diminuída.

A influência de fatores ambientais e químicos pode diminuir os benefícios terapêuticos do produto.

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

O **TRIDIL**[®] - solução injetável apresenta-se como uma solução límpida, incolor a levemente amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Observação: Não se destina à injeção intravenosa direta.

O **TRIDIL**[®] é um fármaco concentrado, que deve ser diluído antes de sua infusão em Dextrose (5%) para injeção ou Cloreto de Sódio (0,9%) para injeção. O **TRIDIL**[®] não deve ser misturado com outros fármacos.

1. Diluição inicial:

Transferir assepticamente o conteúdo de uma ampola de **TRIDIL**[®] (contendo 25 ou 50 mg de nitroglicerina para um frasco de vidro de 500 mL com Dextrose (5%) para injeção ou Cloreto de sódio (0,9%) para injeção. Isto leva a uma concentração de 50 mcg/mL, ou 100 mcg/mL. A diluição de 5 mg de **TRIDIL**[®] em 100 mL dará também uma concentração final de 50 mcg/mL.

2. Diluição de Manutenção:

É importante considerar os requisitos de fluidos dos pacientes, assim como a duração esperada de infusão, na seleção da diluição apropriada de **TRIDIL**[®] (nitroglicerina). Após a titulação da dose inicial, a concentração da solução poderá ser aumentada, se necessário, para limitar os fluidos dados ao paciente. A concentração de **TRIDIL**[®] não deve exceder 400 mcg/mL. Ver a tabela a seguir

Se a concentração for ajustada, é necessário lavar ou substituir o equipo de infusão antes de uma nova concentração ser utilizada. Se o equipo não for lavado ou substituído, pode levar minutos a horas, dependendo do índice de fluxo e o espaço morto do equipo, para a nova concentração ser administrada ao paciente.

TABELA DE DILUIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DE TRIDIL®

 Cada mL de **TRIDIL®** = 5 mg de nitroglicerina

DILUIÇÃO: (Diluyente: Dextrose 5% ou Cloreto de Sódio 0,9%)

	5 mL de TRIDIL® em 250 mL ou 10 mL de TRIDIL® em 500 mL	10 mL de TRIDIL® em 250 mL ou 20 mL de TRIDIL® em 500 mL	20 mL de TRIDIL® em 250 mL ou 40 mL de TRIDIL® em 500 mL
CONCENTRAÇÃO DA SOLUÇÃO	100 MCG/ML	200 MCG/ML	400 MCG/ML
ÍNDICE DO FLUXO DA DILUIÇÃO EM MICROGOTAS/MINUTO = ML/HORA			ÍNDICE DE TRIDIL ADMINISTRADO EM MCG/MINUTO
103	105	110	120
116	110	120	140
112	120	140	180
124	140	180	160
148	180	160	320
172	120	240	480
196	160	320	640

Inverter o frasco de vidro com a solução diversas vezes, para assegurar diluição uniforme do **TRIDIL®**. Quando armazenado em recipientes de vidro, a solução diluída fica física e quimicamente estável por até 48 horas, à temperatura ambiente, e até por sete dias, sob refrigeração.

A dose é afetada pelo tipo de recipiente e o equipo de administração usado.

Embora a faixa de dose inicial usual para adultos relatados em estudos clínicos seja de 25 mcg/minuto ou mais, estes estudos usaram equipos de administração de PVC.

O USO DE TUBULAÇÃO NÃO-ABSORVENTE RESULTARÁ NA NECESSIDADE DE DOSES REDUZIDAS.

Se uma bomba de infusão peristáltica for usada, o equipo de administração apropriado deve possuir uma câmara de gotejamento que forneça aproximadamente 60 microgotas/mL. A tabela de diluição e administração de **TRIDIL®** pode ser usada para calcular a diluição e índice de fluxo de nitroglicerina em microgotas/minuto para atingir a taxa de administração de nitroglicerina desejada. Em geral, inicia-se com uma dose de 5 – 10 mcg/minuto, podendo ser aumentada progressivamente de acordo com a resposta clínica do paciente em relação as metas predeterminadas para cada situação clínica.

Se uma bomba de infusão volumétrica for utilizada, um equipo conector de bomba de infusão volumétrica deve ser utilizado. A tabela de diluição e administração de **TRIDIL®** ainda pode ser usada; no entanto, o índice do fluxo será determinado diretamente pela bomba de infusão, independentemente do tamanho da gota das câmaras de gotejamento adequadas ao equipo. Assim, a

referência a “microgotas / min” não é aplicável, e o índice de fluxo correspondente em mL/ h, deve ser utilizado para determinar os ajustes da bomba de infusão.

Alguns pacientes com pressão de enchimento ventricular esquerdo normal ou baixa, ou pressão capilar pulmonar (ex: pacientes anginosos sem outras complicações) podem ser hipersensíveis aos efeitos do **TRIDIL**[®], e podem responder inteiramente às doses, de até 5 mcg/minuto. Estes pacientes requerem titulação especialmente cuidadosa e monitoração.

Não há uma dose ótima fixada para o **TRIDIL**[®]. Devido às variações nas respostas individuais ao fármaco, cada paciente deve ser titulado segundo o nível desejado de função hemodinâmica. Portanto, a monitoração contínua de parâmetros fisiológicos (ou seja, pressão arterial e frequência cardíaca em todos os pacientes, e outras medidas, como pressão capilar pulmonar, quando apropriadas) deve ser realizada para se ter a dose correta. A pressão arterial sistêmica adequada e a pressão de perfusão coronariana devem ser mantidas.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso. Este medicamento é utilizado sob demanda (necessidade do paciente) de acordo com critério clínico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

- Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): rash induzido pelo fármaco, rubor, fenômeno de rebote isquêmico com a descontinuação do fármaco.
- Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipertensão de rebote.
- Reações adversas com frequências desconhecidas:
 - Sem informações detalhadas: bradicardia paradoxal e aumento da angina pectoris (associados com hipotensão induzida por nitroglicerina, bradiarritmia, hipotensão ortostática, hipotensão postural (vertigem, fraqueza, palpitações ou outros sintomas, especialmente em pacientes eretos imobilizados), hipoxemia, aumento do volume plasmático, cefaleia, enxaqueca (com ou sem aura), taquifilaxia.
 - Relatos isolados: angina paradoxal, hipotensão severa (mesmo em baixas doses), síncope, reação anafilactoide, irritação no local de aplicação, eritroderma, dermatite esfoliativa, exacerbação de esofagite de refluxo.
 - Relato de caso: ectasia de artéria coronária em conjunto com precordialgia persistente, edema, acidose láctica, hiperosmolaridade, coma, trombocitopenia, gota (articular), paralisia do nervo abducente, aumento da pressão intracraniana, Doença de Wernicke (encefalopatia), nitroglicerina associada com intoxicação por etanol e propilenoglicol,
 - Reações relatadas na pós-comercialização: taquicardia, eritroderma, dermatite esfoliativa, hipoxemia.
 - Eventos adversos graves: reação anafilactoide, aumento da pressão intracraniana.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Os efeitos nocivos da nitroglicerina podem ser caracterizados por manifestações sistêmicas, inclusive o aumento da pressão intracraniana seguida de cefaleia persistente, tonturas e febre moderada, vertigem, palpitação, distúrbios visuais, náusea e vômitos (possivelmente com cólica e até mesmo diarreia sanguinolenta); síncope (especificamente na postura ereta); falta de ar e dispneia, posteriormente seguida de menor esforço ventilatório; diaforese com pele ruborizada ou fria e pegajosa; bloqueio cardíaco e bradicardia, paralisia, coma, desmaios e óbito.

Não há disponibilidade de qualquer dado sobre manobras fisiológicas (ex: manobras para mudança de pH da urina), que possam acelerar a eliminação de nitroglicerina e seus metabólitos ativos. Similarmente, caso houver, não se sabe qual destas substâncias podem normalmente ser removidas do organismo por hemodiálise. Não se conhece nenhum antagonista específico aos efeitos vasodilatadores da nitroglicerina e nenhuma intervenção foi submetida a estudo controlado, como a terapia de nitroglicerina em superdose. A elevação dos membros inferiores do paciente poderá ser suficiente, mas a infusão intravenosa de expansores volêmicos, poderá ser também necessária.

O uso de epinefrina ou outros vasoconstritores neste quadro tem probabilidade de ser mais prejudicial do que benéfico.

Metahemoglobinemia:

Íons nitratos liberados durante o metabolismo da nitroglicerina podem oxidar a hemoglobina em metahemoglobina. Níveis de metahemoglobina são analisáveis na maioria dos laboratórios clínicos. Deve-se suspeitar do diagnóstico em pacientes que apresentam sinais de redução da oferta de oxigênio, apesar do débito cardíaco e pO₂ arterial estarem adequados. Normalmente, o sangue metahemoglobinêmico é descrito como castanho-chocolate sem mudança de cor com exposição ao ar. Quando a metahemoglobinemia é diagnosticada, o tratamento de escolha é o azul de metileno a 1 a 2 mg/kg por via intravenosa.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

MS N.º 1.0298.0133

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

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/caixa.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**



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
20/12/2016	-----	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10450 – MEDICAMEN TO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR 9. O QUE DEVO FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO?	VP	5 mg/mL – caixas com 1 e 10 ampolas de 5 mL e 10 mL
25/06/2014	0500059/14-9	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	5 mg/mL – caixas com 1 e 10 ampolas de 5 mL e 10 mL