

**Tridil<sup>®</sup>**

**nitroglicerina**

**Solução Injetável 5 mg/mL**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## 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 ADULTO

### 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 TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Hipertensão perioperatória

A nitroglicerina é utilizada efetivamente na prevenção e controle da hipertensão e diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio quando administrada antes<sup>1,2</sup>, durante<sup>3,4,5,6</sup> e após cirurgia de revascularização miocárdica<sup>7,8</sup> e também em outros estudos clínicos<sup>6,9</sup> através de infusão intravenosa na dose média de 0,8 a 2,1 mcg/kg/min.

Em doses de 32 a 300 mcg/minuto por via intravenosa, a nitroglicerina produziu uma redução significativa (20 a 40%) da pressão arterial sistólica, pressão capilar pulmonar, resistência vascular sistêmica, pressão venosa central e em muitos estudos a pressão da artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar. A diminuição da pré e pós-carga não foi acompanhada por alterações significativas na frequência cardíaca, índice cardíaco e índice de volume sistólico.<sup>10</sup>

1. Kaye, S.E.; Dimai, W. and Gattiker, R. Intravenous nitroglycerin during surgery for coronary artery disease. *Anaesth Intens Care*. 1981; 9: 247-254.

2. Sethna, D.H.; Moffitt, E.A.; Bussell, J.A.; Raymond, M.J.; Matloff, J.M.; Gray, R.J.: Intravenous nitroglycerin and myocardial metabolism during anesthesia in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesth Analg* 1982a; 61: 828-833.

3. Bale, R.; Powles, A.; Wyatt, R. I.V. glyceryl trinitrate: Haemodynamic effects and clinical use in cardiac surgery. *Brit J Anaesth*. 1982; 54: 297-301.

4. Franke, N.; Schmucker, P.; van Ackern, K.; Kreuzer, E.; Reichart, B. Control of afterload by intravenous nitroglycerin in patients undergoing myocardial revascularization. *Anaesthetist*. 1979; 28: 484-488.

5. Kaplan, J.A. and Jones, E.L. Vasodilator therapy during coronary artery surgery. Comparison of nitroglycerin and nitroprusside. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 1979; 77:301-309.

6. Tobias, M.A. Comparison of nitroprusside and nitroglycerine for controlling hypertension during coronary artery surgery. *Brit J Anaesth.* 1981; 53: 891-896.
7. Flaherty, J.T.; Magee, P.A.; Gardner, T.L.; Potter, A. and MacAllister, N.P. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982a; 65: 1072-1077.
8. Stinson. E.B.; Holloway, E.L.; Derby, G.; Oyer, P.E.; Hollingsworth, J.; Griep, R.B.; Harrison, D.C. Comparative hemodynamic responses to chlorpromazine, nitroprusside, nitroglycerin, and trimethaphan immediately' after open heart operations. *Circulation* 1975; 51, 52 (Suppl. 1):1-26-33.
9. Stengert, K.B.; Wilsey, B.L.; Hurley, E.J.; Grehl, T.M.; Lurie, A.J.; Klein, R.C.; Upjohn, L.R.: Incremental intravenous nitroglycerin for control of afterload during anesthesia in patients undergoing myocardial revascularization. *Anaesthesist* 1978a; 27: 223-227.
10. Sorkin EM, Brodgen RN, Romankiewicz JA. Intravenous Glyceryl Trinitrate (Nitroglycerin) A review of its Therapeutic Efficacy. *Drugs* 1984;27: 45-80

#### **Indução de hipotensão intraoperatória**

Em um estudo aberto com 54 pacientes, Chestnut e cols avaliaram a eficácia da nitroglicerina intravenosa na indução de hipotensão intraoperatória durante procedimentos neurocirúrgicos. A pressão arterial média foi mantida entre 50 a 90 mm Hg. Houve redução de 47% da pressão arterial média em 22 pacientes com aneurismas e malformação arterio-venosas nos quais a dose de nitroglicerina foi titulada para produzir um efeito normotensivo (pressão arterial média entre 80 a 90 mm Hg). Os autores concluíram que a nitroglicerina produziu uma hipotensão controlada rápida com rápido retorno ao nível pressórico basal com a descontinuação do fármaco.

1. Chestnut. J.S.; Albin, M.S.; Gonzalez Abola E., Newfield, P. and Maroon. J.C. Clinical evaluation of intravenous nitroglycerin for neurosurgery. *J Neurosurg* 1978; 48: 704-711

#### **Controle da Insuficiência Cardíaca Congestiva**

A infusão intravenosa de nitroglicerina melhorou a função ventricular esquerda em pacientes com falência ventricular esquerda pós-infarto agudo do miocárdio<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> A taxa de infusão de 37 mcg/mL em 12 pacientes com falência ventricular esquerda produziu uma redução de 45% da pressão de enchimento ventricular com apenas 7% de queda da pressão arterial média. Na continuação deste estudo, a taxa de infusão média de nitroglicerina de 57,3 mcg/min diminuiu a pressão de enchimento ventricular esquerdo em 51%, pressão arterial média em 17% e índice cardíaco em 9%.<sup>4,5</sup>

1. Bussmann, W.D.; Schofen, H. and Kaltenbach, M. Effects of intravenous nitroglycerin on haemodynamics and ischemic injury in patients with acute myocardial infarction. *European J Cardiol* 1978; 8: 61-74.
2. Class. J.J.; Bareiss. P.; Pasquali, J.L.; Meyer, R.; Weryha, A.; Storck, D.; Warter, J. Intravenous nitroglycerin as vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Semaine des Hopifaux de Paris* 1978; 54: 919-924.
3. Derrida. J.P; Sal, R.; Chiche, P. Nitroglycerin infusion in acute myocardial infarction. *New England J Medic* 1977; 297: 336.
4. Flaherty, J.T.; Reid, P.R.; Kelly, D.T.; Taylor, D.R.; Weisfeldt, M.L. and Pitt, B. Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1975; 51: 132-139.
5. Flaherty, J.T.; Come, P.C.; Baird, M.G.; Rouleau, J.; Taylor, D.R.; Weisfeldt, M.L.; Greene, H.L.; Becker, L.C. and Pitt, B. Effects of intravenous nitroglycerin on left ventricular function and ST segment changes in acute myocardial infarction. *British Heart Journal* 1976; 38: 612-621.
6. LePailleur, C. Intravenous trinitroglycerin during acute myocardial infarction with cardiac failure. Cooperative study of 68 patients. *Nouvelle Presse Medicale* 1979; 8: 257-260.

7. Mikhailov, A.A.; Lazutin, V.K.; Zhelnow, V.V.; Simonov, V.I.; Giliarovsky, A.K.; Brown, D.K. Use of nitroglycerin during the acute period of myocardial infarction. *Kardiologiya* 1981; 21:65-69.

### **Infarto Agudo do Miocárdio**

Estudos prospectivos e randomizados<sup>1,2,3</sup> envolvendo 104 pacientes, foram realizados com infusão de nitroglicerina durante 48 horas ou placebo iniciada entre as primeiras 18 horas do infarto agudo do miocárdio. O objetivo era avaliar se a infusão prolongada de nitroglicerina evitava a progressão da isquemia miocárdica.

A análise retrospectiva dos grupos de pacientes evidenciou que de acordo com a fase precoce ou tardia do tratamento apenas nos pacientes em que a nitroglicerina foi iniciada com menos de 10 horas após o desencadeamento da dor ocorreu melhor resposta da fração de ejeção.

A avaliação da extensão do infarto do miocárdio realizada através de doses seriadas de CPK mostrou que a injúria miocárdica foi menos frequente no grupo nitroglicerina tratado precocemente (8%) que o grupo tratado tardiamente (26%) ou nos 2 grupos que receberam placebo (33% e 18%)<sup>1</sup>

1. Flaherty, J.T.; Becker, L.D.; Weisfeldt, M.L.; Weiss, J.L.; Gerstenblith, G.; Kaltman, C.H. and Bulkley, B.H. Results of a prospective randomized clinical trial of intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62 (Supplement 111): 111-82.

2. Flaherty, J.T.; Bulkley, B.H.; Weisfeldt, M.L.; Weiss, J.L.; Gerstenblith, G.; Kallman, C.; Becker, L.C. Importance of early administration of intravenous nitroglycerin to preserve ischemic myocardium. *Amer J Cardiol* 1981; 47: 490.

3. Flaherty, J.T.; Becker, L.C.; Bulkley, B.H.; Weiss, J.L.; Gerstenblith, G.; Kallman, C.H.; Silverman, K.J.; Wei, J.Y.; Pitt, B.; Weisfeldt, M.L. A randomised prospective trial of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 68: 576-588.

### **Angina pectoris**

Estudo aberto realizado em casos de angina instável não responsivos com nitrato oral, betabloqueadores ou bloqueador de canal de cálcio com infusão de nitroglicerina em infusão contínua apresentaram alívio da dor completa ou parcial variando de 36 a 100%.<sup>1</sup>

Em todos os estudos clínicos a taxa de infusão foi ajustada de acordo com a resposta individual do paciente através do alívio da dor, redução da pressão arterial sistólica a um valor pré-determinado<sup>2,3,4</sup>), dose máxima atingida<sup>5</sup> ou presença de reações adversas.<sup>1,2,5,6</sup> A taxa de infusão final variou de 47 a 152 mcg/min entre os inúmeros estudos e devido à grande variabilidade individual dos pacientes. A duração do tratamento variou de 3 a 7 dias.

1. Kaplan, K.; Davison, R.; Parker, M.; Przybylek, J.; Teagarden, J.R.; Lesch, M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Amer J Cardiol* 1983; 51: 694-698.

2. DePace, N.L.; Herling, I.M.; Kotler, M.N.; Hakki, A.H.; Spielmann, S.R.; Segal, B.L. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiological mechanisms of action. *Archives of Internal Medicine* 1982; 142: 1806-1809.

3. Mikolich, J.R.; Nicoloff, N.B.; Robinson, P.H. and Logue, R.B. Relief of refractory angina with continuous intravenous infusion of nitroglycerin. *Chest* 1980; 77: 375-379.

4. Roubin, G.S.; Harris, P.J.; Eckhardt, I.; Hensley, W. and Kelly, D.T. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1982; 12: 598-602.

5. Dauwe, F.; Affaki, G.; Waters, D.D.; Theroux, P.; Mizgala, H.F. Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina. *Amer J Cardiol* 1979; 43: 416.

6. Kaplan, J.A. Nitroglycerin for the treatment of hypertension during coronary artery surgery; in Robinson and Kaplan (Eds) *The International Symposium on the Clinical use of Tridil, Intravenous Nitroglycerin* pp. 26-34 (The Medicine Publishing Foundation, Oxford 1982).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O **TRIDIL**<sup>®</sup> é quimicamente intitulado como 1,2,3-trinitrato de propanotriol, e, genericamente denominado nitroglicerina.

Nitroglicerina é um vasodilatador coronariano de ação direta que produz um relaxamento da musculatura lisa. Está também indicado para controle da hipertensão arterial perioperatória, para produzir hipotensão controlada durante intervenções cirúrgicas, para tratar de emergências hipertensivas, e para tratar a insuficiência cardíaca congestiva associada com infarto do miocárdio. Nitroglicerina também tem sido utilizada para tratar a hipertensão pulmonar.

Apesar da predominância dos efeitos a nível venoso, a nitroglicerina produz dilatação, tanto a nível arterial como a nível venoso, em relação direta com a dose.

Já a administração de **TRIDIL®**, na forma de solução injetável, permite a obtenção rápida de altas concentrações de nitroglicerina na circulação sistêmica e pronto início da terapia, principalmente no tratamento urgente da insuficiência cardíaca congestiva e da isquemia aguda.

### **Mecanismo de Ação**

Semelhante a outros nitritos e nitratos orgânicos, a nitroglicerina é convertida em óxido nítrico (NO), um radical reativo livre. O óxido nítrico, composto ativo intermediário comum a todos os agentes desta classe, ativa a enzima guanilato ciclase, estimulando a síntese de guanosina 3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc). Este segundo mensageiro, em seguida, ativa uma série de fosforilações de proteínas quinase dependente nas células do músculo liso, o que resulta na desfosforilação da cadeia leve da miosina de fibras musculares lisas e posterior liberação de íons de cálcio. O estado contrátil do músculo liso é normalmente mantido por uma cadeia leve de miosina fosforilada (estimulada por um aumento de íons de cálcio).

Assim, o nitrito ou nitrato induzido por desfosforilação da cadeia de miosina emite sinais a célula para liberação de cálcio, e assim, relaxar as células musculares lisas e produzir vasodilatação.

Acredita-se que os nitratos regulam a relação de oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio através da redução da pressão arterial sistêmica e pressão arterial pulmonar (pós-carga) e redução do débito cardíaco secundária à dilatação periférica. Nitratos relaxam os vasos venosos periféricos diminuindo o retorno venoso para o coração, reduzindo a pré-carga. Nitratos reduzem a pressão arterial e venosa, resultando em uma redução da tensão na parede ventricular esquerda durante a sístole, o que diminui a pós-carga. Assim, o nitrato induz e aumenta a vasodilatação venosa e diminui a capacidade de resistência das arteríolas, reduzindo a pré e a pós-carga e a redução da demanda de oxigênio cardíaco.

O fluxo sanguíneo coronariano total pode ser aumentado por nitritos e nitratos em pacientes com coração normal, mas em pacientes com isquemia, a nitroglicerina não aumenta o fluxo sanguíneo coronariano total, apenas redistribui o sangue para áreas isquêmicas. Este efeito é provavelmente devido à dilatação preferencial do fármaco dos vasos da circulação coronária, que, na presença de doença aterosclerótica coronariana, redireciona a distribuição do suprimento sanguíneo coronariano para áreas isquêmicas.

Nitratos causam um aumento transitório da frequência cardíaca e contratilidade miocárdica, que normalmente aumentaria o consumo de oxigênio pelo miocárdio, mas o nitrato diminui a tensão da parede ventricular resultando em uma redução na demanda de oxigênio pelo miocárdio e melhora da angina pectoris. Além disso, a nitroglicerina relaxa todos os outros tipos de músculo liso, incluindo a musculatura lisa brônquica, biliar, gastrointestinal, uretral e uterina. Nitritos e nitratos são antagonistas funcionais da acetilcolina, noradrenalina e histamina.

### **Farmacocinética**

O volume de distribuição de nitroglicerina é de cerca de 3L/kg e a nitroglicerina é eliminada deste volume a taxas extremamente rápidas, apresentando meia-vida sérica de cerca de 3 minutos. Taxas de depuração observadas (perto de 1 L/kg/min) excedem em muito o fluxo sanguíneo hepático; os locais conhecidos do metabolismo extra-hepático incluem os glóbulos vermelhos e as paredes vasculares.

Os metabólitos de nitroglicerina, 1,3 - e 1,2-dinitrato de glicerina, apresentam meia-vida de cerca de 40 minutos e são excretados pelos rins. Os dinitratos são vasodilatadores menos eficazes que a nitroglicerina, mas são mais duradouros no soro, e sua contribuição para o efeito geral das infusões de longa duração da nitroglicerina não é conhecida. Os dinitratos são posteriormente metabolizados para mononitratos (não vasoativos) e, por fim, para glicerol e dióxido de carbono.

Para evitar o desenvolvimento de tolerância à nitroglicerina, sabe-se que intervalos livres do fármaco de 10 a 12 horas são suficientes; intervalos mais curtos não foram bem estudados. Num ensaio clico bem controlado, os indivíduos que receberam nitroglicerina pareceram apresentar um efeito rebote ou de retirada, de modo que a tolerância ao exercício no final do intervalo diário livre do fármaco foi menor do que o exibido pelo grupo paralelo que recebeu o placebo.

A nitroglicerina pode ser administrada por via oral, spray (lingual), sublingual, intrabucal, tópica, ou via intravenosa. Independentemente da via de administração, nitratos orgânicos são metabolizados pela enzima glutatona-orgânica nitrato redutase, de modo que a biotransformação sistêmica ou hepática pré-sistêmica é o fator determinante da biodisponibilidade e duração da ação das várias preparações. O início de ação para a nitroglicerina é imediata após a administração IV

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

- Pacientes alérgicos à nitroglicerina ou aos componentes da fórmula;
- Uso associado com inibidores de fosfodiesterase5 (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, cardiomiopatia restritiva ou pericardite 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.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**TRIDIL**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>. 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 paradoxal e maior *angina pectoris*.

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 a cada dia. Observou-se um aumento da frequência de crises de angina, em um número pequeno de pacientes durante intervalos sem nitratos, e os pacientes demonstraram rebote hemodinâmico e diminuição da tolerância ao exercício. Não é conhecida a importância dessas observações para a rotina e uso clínico da nitroglicerina intravenosa.

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 e/ou renal comprometida.

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

Ratos recebendo até 434 mg/kg/dia de nitroglicerina por 2 anos desenvolveram mudanças fibróticas e neoplásicas no fígado, incluindo carcinomas e tumores de células intersticiais. Em altas doses, a incidência de carcinomas hepatocelulares em ambos os sexos foram 52% vs. 0% nos controles e a incidência de tumores testiculares foram 52% vs. 8% nos controles.

Incidências de adenomas de pituitária e tumores mamários femininos normalmente vistos em ratas envelhecidas foram significativamente reduzidos, isto ocorre devido à diminuição da tomada de alimento e do peso corpóreo relacionado ao tratamento, aumento da duração de vida foi também visto em fêmeas com altas doses. Administração dietética de até 1058 mg/kg/dia de nitroglicerina não foi oncogênica em camundongos.

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, ratos receberam doses dietéticas de nitroglicerina de até 434 mg/kg/dia por seis meses, antes do acasalamento da geração F0 com tratamento contínuo, através das gerações sucessivas F1 e F2. A alta dose foi associada com a diminuição do alimento e ganho de peso corpóreo em ambos os sexos em todos os acasalamentos. Nenhum efeito específico na fertilidade da geração F0 foi visto. Notou-se a infertilidade em gerações subsequentes, mas foi atribuído devido ao aumento de tecido de células intersticiais e espermatogênese nos machos com altas doses. Nesse estudo de três gerações não houve evidência clara de teratogenicidade.

#### **Gravidez: Categoria de Risco C**

Estudos de teratogenicidade animal não foram conduzidos com injeção de nitroglicerina. Estudos de teratologia em ratos e coelhos, entretanto, foram conduzidos com pomada de nitroglicerina aplicada topicamente em doses até 80 mg/kg/dia e 240 mg/kg/dia, respectivamente. Nenhum efeito tóxico nas mães ou fetos foi verificado em qualquer dose testada.

Não há estudos adequados e controlados 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. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela ao administrar TRIDIL<sup>®</sup> 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 infusão 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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

A administração de infusões de nitroglicerina através do mesmo equipo de infusão pode resultar em pseudoaglutinação e hemólise. 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.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 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**<sup>®</sup> - 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.**

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Observação: Não se destina à injeção intravenosa direta.**

O **TRIDIL**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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.

<b>TABELA DE DILUIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DE TRIDIL®</b>			
Cada mL de <b>TRIDIL®</b> = 5 mg de nitroglicerina			
<b>DILUIÇÃO</b> (Diluyente: Dextrose 5% ou Cloreto de Sódio 0,9%)			
	5 mL de <b>TRIDIL®</b> em 250 mL ou 10 mL de <b>TRIDIL®</b> em 500 mL	10 mL de <b>TRIDIL®</b> em 250 ml ou 20 mL de <b>TRIDIL®</b> em 500 mL	20 mL de <b>TRIDIL®</b> em 250 ml ou 40 mL de <b>TRIDIL®</b> em 500 mL
<b>CONCENTRAÇÃO DA SOLUÇÃO</b>	100 MCG/ML	200 MCG/ML	400 MCG/ML
<b>ÍNDICE DO FLUXO DA DILUIÇÃO EM MICROGOTAS/MINUTO = ML/HORA</b>	<b>ÍNDICE DE TRIDIL ADMINISTRADO EM MCG/MINUTO</b>		
3	5	10	20
6	10	20	40
12	20	40	80
24	40	80	160
48	80	160	320
72	120	240	480
96	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 mcg/minuto, podendo ser aumentada progressivamente a cada 3 – 5 minutos, de acordo com a resposta clínica do paciente em relação as metas predeterminadas para cada situação clínica. Se não for observada resposta a 20 mcg / min, podem ser utilizados incrementos de 10 e posteriormente 20 mcg / min. Uma vez que a resposta parcial da pressão arterial é observada, o aumento da dose deve ser reduzido e o intervalo entre os aumentos deve ser prolongado.

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.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

- **Reação comum** (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura, cefaleia severa
- **Reação incomum** (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipotensão, hipertensão de rebote, síncope
- **Reação muito rara** (ocorre em < 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): metemoglobinemia
- **Reações adversas com frequências desconhecidas:**
  - **Sem informações detalhadas:** bradiarritmia, aumento do volume plasmático, cefaleia, taquifilaxia, angina instável, enxaqueca sem aura (mais suscetível em infusão de nitroglicerina do que pacientes com episódios de cefaleia tensional), reação anafilactoide.
  - **Relato de caso:** ectasia de artéria coronária em conjunto com precordialgia persistente, 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, angina pectoris (precordialgia persistente, elevação do segmento ST, piora da angina e novas alterações nas ondas T), acidente isquêmico transitório (AIT), bradiarritmia

- **Eventos adversos graves:** reação anafilactoide, aumento da pressão intracraniana e metemoglobinemia.
- **Reações adversas identificadas durante período de pós-comercialização:** flebite e urticária

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

## 10. SUPERDOSE

Os efeitos nocivos da nitroglicerina são em geral resultados da capacidade da nitroglicerina de induzir vasodilatação, redução do retorno venoso, menor débito cardíaco e hipotensão. Estas alterações hemodinâmicas podem ter 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.

As determinações laboratoriais de níveis séricos de nitroglicerina e seus metabólitos não são amplamente disponíveis e, tais determinações, em qualquer caso, não estabeleceram o papel da superdose de **TRIDIL**<sup>®</sup>.

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 do **TRIDIL**<sup>®</sup>, e nenhuma intervenção foi submetida a estudo controlado, como a terapia de nitroglicerina em superdose. Como a hipotensão associada à superdose de nitroglicerina é o resultado de vasodilatação e hipovolemia arterial, a terapia adequada nesta situação deve ser direcionada para o aumento do volume de fluido central. 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.

Em pacientes com problemas renais ou insuficiência cardíaca congestiva, a terapia resultante em expansão volêmica não é isenta de riscos. O tratamento da superdose de **TRIDIL**<sup>®</sup> nestes pacientes pode ser difícil, podendo ser necessária a monitoração invasiva.

### **Metahemoglobinemia:**

Íons nitratos liberados durante o metabolismo da nitroglicerina podem oxidar a hemoglobina em metahemoglobina mesmo em pacientes totalmente sem atividade de citocromo b5 redutase e, assumindo que metade dos nitratos da nitroglicerina são aplicados quantitativamente para a oxidação da hemoglobina, aproximadamente 1 mg/kg de nitroglicerina devem ser necessários antes que qualquer um desses pacientes manifestem clinicamente significativa (maior ou igual a 10%) metahemoglobinemia. Em pacientes com função redutase normal a produção significativa de metahemoglobina deve exigir ainda maiores doses de nitroglicerina. Em um estudo onde 36 pacientes receberam terapia com nitroglicerina contínua por 2 a 4 semanas, a 3,1 a 4,4 mg/hora, o nível médio de metahemoglobina foi 0,2%; isto foi comparável ao observado em teste paralelo com pacientes que receberam placebo.

Apesar dessas observações, há casos significativos de metahemoglobinemia em associação com superdose moderada de nitratos orgânicos.

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 pO<sub>2</sub> 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 intoxicação 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

**Registrado por:**

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

**Fabricado por:**

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.  
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo – SP  
CNPJ n.º 44.734.671/0008-28 – 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**



**R\_0133\_01**

**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
08/03/2021	-----	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Reações Adversas	VPS	5mg/mL - caixa com 1 e 10 ampolas de 5 mL e 10 mL
12/12/2018	1172038/18-7	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/04/2018	0337225/18-1	Aditamento – Aprovação condicional – RDC 219/2018	29/10/2018	Dizeres Legais	VP e VPS	5mg/mL - caixa com 1 e 10 ampolas de 5 mL e 10 mL
18/05/2018	0440135/18-2	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	-----	-----	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	-----	Todos os itens foram alterados para adequação	VP e VPS	5mg/mL - caixa com 1 e 10 ampolas de 5 mL e 10 mL
20/12/2016	2623776/16-8	10450 – MEDICAMENT O SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	5 mg/mL – caixas com 1 e 10 ampolas de 5 mL e 10 mL
25/06/2014	0500059/14-9	10457 –	-----	-----	10457–	-----	Todos os itens foram		5 mg/mL – caixas

		MEDICAMENT O SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12			MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	com 1 e 10 ampolas de 5 mL e 10 mL
--	--	---	--	--	--	--	---	----------	---------------------------------------