

adenosina

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

3 mg/mL

adenosina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:

3 mg/mL – Caixa contendo 50 ampolas de 2 mL

USO ADULTO – USO INTRAVENOSO**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução injetável contém:

adenosina.....3 mg

Veículo q.s.p1 mL

(cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

No tratamento da taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) ao ritmo sinusal, incluindo a associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White, visando a reversão ao ritmo sinusal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos controlados desenvolvidos nos Estados Unidos avaliaram doses de 3 mg, 6 mg, 9 mg e 12 mg de adenosina e demonstraram que 60% dos pacientes com TPSV foram revertidos ao ritmo sinusal dentro de um minuto após a aplicação do medicamento em bolus venoso de 6 mg (alguns, já com a dose de 3 mg, que foi substituída sequencialmente por 6 mg em caso de falha). Cumulativamente, 92% dos pacientes reverteram após uma dose de 12 mg em bolus venoso. As respostas foram observadas em pacientes usando digoxina ou não, em caso de Wolff-Parkinson-White e independentemente de gênero ou etnia.

Estudo desenvolvido por Lauer MR (1994) demonstrou a eficácia da adenosina em pacientes com taquicardia recorrente ou reentrante, independentemente da influência catecolaminérgica.

No estudo de Camaiti A (1998), 107 pacientes foram avaliados. A adenosina demonstrou eficácia e segurança tanto nos subgrupos acima como abaixo de 70 anos de idade.

Estudos observacionais não controlados demonstraram a capacidade da adenosina de coibir episódios de TPSV. Tais análises iniciais levaram ao desenvolvimento de estudos clínicos específicos randomizados, prospectivos e controlados por placebo.

Dois estudos, envolvendo 37 centros de pesquisa, incluíram pacientes acima de 18 anos com episódios de TPSV de duração superior a cinco minutos. No primeiro estudo, os pacientes foram randomizados para utilizar adenosina (em doses progressivas de 3 mg, 6 mg, 9 mg e 12 mg, em dois segundos, por via venosa) ou placebo. Se o episódio não fosse revertido em dois minutos, o paciente receberia a próxima dose mais elevada. Após o máximo de quatro doses, o protocolo da pesquisa previa a abertura e análise dos resultados. Caso não houvesse resposta à adenosina, o paciente seria tratado de acordo com a decisão do médico. Aqueles, no entanto, que não respondessem ao placebo seriam direcionados para utilizar doses sequenciais de adenosina. O objetivo principal do estudo foi avaliar o índice de conversão ao ritmo sinusal. Foram avaliados 201 pacientes; 137 receberam adenosina e 64, placebo. Pacientes com arritmia de origem ventricular, identificados posteriormente (29 no total), foram excluídos da análise de eficácia. O perfil clínico dos subgrupos foi bastante homogêneo. O sucesso cumulativo da adenosina em reverter a TPSV ao ritmo sinusal, tanto no grupo original como entre os que foram redirecionados para a adenosina, foi, respectivamente, 35,2%, 62,3%, 80,2% e 91,4% para as doses de 3 mg, 6 mg, 9 mg e 12 mg. Apenas 16,1% dos pacientes do grupo placebo reverteram ao ritmo sinusal. A diferença global, favorável à adenosina (91,4% versus 16,1%), alcançou significância estatística ($p < 0,001$).

Em estudo prospectivo e randomizado de comparação direta, a adenosina e o verapamil foram avaliados em pacientes com TPSV, entre os quais alguns reverteram ao ritmo sinusal durante a infusão de solução salina em dois minutos, previamente à medicação ativa. No total, 64 pacientes utilizaram verapamil e 61, adenosina por via injetável. Incluindo-se todos os participantes (análise por intenção de tratar), 93,4% dos pacientes do grupo adenosina e 90,6% dos randomizados para verapamil reverteram ao ritmo sinusal ($p = NS$). Tanto episódios de reentrada nodal como de taquicardia AV recorrente responderam bem ao tratamento oferecido.

O verapamil, por via injetável, apresenta risco de induzir hipotensão arterial prolongada e grave, o que pode ser facilmente contornável com a opção preferencial pela adenosina.

Em estudo retrospectivo ($n = 20$; 32 episódios), Sellers e Di Marco (1985) relataram 100% de reversão de TPSV com adenosina e 90% com verapamil.

Em análise que incluiu estudo eletrofisiológico, Garratt (1989) demonstrou reversão da TPSV em 20 pacientes que utilizaram adenosina e em 19 que foram selecionados para verapamil.

Em estudo clínico brasileiro (1996) com avaliação de 50 pacientes, Ferreira demonstrou que a adenosina, em comparação ao verapamil injetável, reverteu crises de TPSV em 30 segundos em média, contra 248 segundos do verapamil, e concluiu que a adenosina é mais segura em pacientes com disfunção ventricular.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A adenosina é um medicamento com ação no miocárdio e sistema de condução cujo princípio ativo é a adenosina, nucleosídeo endógeno presente em todas as células do organismo, quimicamente denominada 6-amino-9-beta-D-ribofuranosila-9-H-purina, com peso molecular 267,24 e fórmula empírica C₁₀H₁₃N₅O₄. A adenosina é um pó branco cristalino, solúvel em água e praticamente insolúvel em álcool. Sua solubilidade aumenta com o aquecimento e a diminuição do pH.

A adenosina não está quimicamente relacionada a outros fármacos antiarrítmicos.

A adenosina é uma solução injetável estéril e apirogênica para injeção intravenosa em bolus.

Entre seus efeitos farmacológicos incluem-se vasodilatação coronária e atividade adrenérgica. Reduz o tempo de condução através do nó AV, pode interromper a atividade reentrante através do nó AV e restaurar o ritmo sinusal em pacientes com TPSV, incluindo a taquicardia associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White. As metilxantinas são antagonistas competitivas da adenosina, e os bloqueadores do transporte de nucleosídeos são agentes que potencializam seus efeitos. Não sofre bloqueio pela atropina.

As doses usuais de 6 mg ou 12 mg de adenosina não costumam produzir efeitos hemodinâmicos significativos e duradouros. Quando são usadas doses maiores por infusão, ocorre queda da pressão arterial devido à diminuição da resistência periférica.

Quando administrada intravenosamente, a adenosina é removida da circulação muito rapidamente. Após bolus intravenoso, é absorvida pelos eritrócitos e células do endotélio vascular.

A adenosina é rapidamente metabolizada pela adenosinoquinase para adenosina monofosfato (AMP), via fosforilação, ou pela adenosinodesaminase à inosina, via desaminação. Como a adenosinoquinase tem Km e V_{máx} menor do que a adenosinodesaminase, a desaminação assume o papel principal somente quando a adenosina citosólica satura a via de fosforilação. A inosina formada por desaminação da adenosina pode sair da célula intacta ou ser degradada em hipoxantina, xantina e finalmente em ácido úrico. Já a AMP formada por fosforilação é diretamente incorporada ao *pool* de fosfato de alta energia. A meia-vida estimada é inferior a dez segundos.

Como a adenosina não é ativada ou inativada por via hepática ou renal, não se esperam alterações de sua eficácia ou tolerabilidade em caso de insuficiência hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bloqueio AV de segundo e terceiro grau (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionante); doença do nó sinusal ou bradicardia sintomática (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionante); hipersensibilidade à adenosina ou aos componentes de sua formulação. Doença pulmonar broncoconstritiva conhecida ou suspeita (e.g. asma).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Apesar de a administração intravenosa de adenosina não ter ocasionado exacerbação severa de asma em indivíduos que apresentam essa afecção, deve-se alertar quanto à possibilidade de ocorrência de broncoconstrição, tendo em vista os relatos sobre este tipo de evento clínico pela inalação de adenosina por pacientes asmáticos. Foi observado comprometimento respiratório durante infusão da adenosina em pacientes com doença pulmonar obstrutiva, não associada à broncoconstrição (como enfisema e bronquite). A adenosina deve ser descontinuada no caso de o paciente desenvolver dificuldades respiratórias.

A adenosina pode provocar bloqueio AV de curta duração, de primeiro, segundo ou terceiro grau. Não devem ser administradas doses adicionais do medicamento em pacientes que tenham desenvolvido bloqueio AV avançado após uso de adenosina. Por causa da meia-vida curta da adenosina, esses efeitos são, geralmente, autolimitados.

Casos extremos resultaram em assistolia transitória ou prolongada e, raramente, em fibrilação ventricular. Quando necessária, deve ser instituída terapia emergencial apropriada. Na maioria dessas ocorrências, os casos foram associados ao uso concomitante de digoxina e, menos frequentemente, ao uso concomitante de digoxina e verapamil.

Na conversão ao ritmo sinusal, podem surgir, no eletrocardiograma, uma série de novos ritmos que duram somente poucos segundos, sem necessidade de intervenção, manifestos na forma de contrações ventriculares ou atriais prematuras, bradicardia ou taquicardia sinusal e bloqueio AV de diversos graus. Essas ocorrências foram observadas em cerca de 55% dos pacientes.

Uso em idosos: os estudos clínicos realizados não incluíram número suficiente de pacientes com idade de 65 anos ou mais, portanto, não foi possível a confirmação de uma resposta diferencial em relação aos pacientes mais jovens. No geral, a adenosina deve ser utilizado com cautela em pacientes idosos, uma vez que essa população pode apresentar função cardíaca deprimida, disfunção nodal, doenças ou terapias concomitantes que podem alterar a função hemodinâmica e produzir bradicardia severa ou bloqueio AV.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução: estudos em animais não foram realizados para avaliação do potencial carcinogênico da adenosina. Os resultados para potencial mutagênico foram negativos para a adenosina em *Salmonella* (teste Ames) e teste com microssomas de mamíferos. A adenosina, assim como outros nucleosídeos, em concentrações milimolares presentes em culturas celulares por muito tempo pode produzir uma variedade de alterações cromossômicas. Em ratos e camundongos, a administração intraperitoneal de adenosina uma vez ao dia, por cinco dias, a 50 mg/kg, 100 mg/kg e 150 mg/kg, produziu diminuição da espermatogênese e aumento do número de espermatozoides anormais, o que revelou a possibilidade da adenosina de provocar dano cromossômico.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: C

Não existem estudos de reprodução animal realizados com a adenosina; não há estudos realizados em mulheres grávidas. O medicamento somente deve ser administrado nesse período quando estritamente necessário, pois, apesar de não serem previstos efeitos fetais, a adenosina é amplamente distribuída pelo organismo.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas interações com outros fármacos cardioativos como quinidina, agentes betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores de enzimas da conversão de angiotensina.

O uso concomitante de adenosina com digoxina e verapamil foi raramente associado à fibrilação ventricular, devido ao potencial aditivo ou sinérgico dos efeitos depressores desses agentes sobre os nós AS e AV. Embora não tenha sido estabelecida nenhuma relação causal ou de interação medicamentosa, a adenosina deve ser utilizada com cautela em pacientes sob uso de digoxina ou digoxina e verapamil simultaneamente. O uso de adenosina e digitálicos pode ser raramente associado à fibrilação ventricular.

O dipiridamol potencializa os efeitos da adenosina, sendo assim, doses menores de adenosina podem ser efetivas na sua presença.

Há relatos sobre a ação da carbamazepina no aumento do grau do bloqueio AV ocasionado por outros agentes. Como a adenosina exerce seu efeito primário por meio da redução da condução do nó AV, quando na presença de carbamazepina, podem ocorrer graus maiores de bloqueio AV.

Deve-se orientar o paciente a evitar ingestão de café, chá e bebidas contendo cafeína. As metilxantinas, como cafeína e teofilina, antagonizam os efeitos da adenosina. Quando estão presentes, são necessárias doses maiores ou mesmo pode resultar em ineficácia da adenosina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 2 mL.

Características organolépticas: solução incolor, de odor característico e livre de material particulado.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

A adenosina não apresenta conservante em sua formulação, a quantidade não utilizada deve ser descartada.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Dosagem

Inicial: 6 mg (uma ampola) administrados rapidamente em bolus intravenoso em um a dois segundos.

Administração subsequente: podem ser administradas uma segunda ou terceira dose de 12 mg (duas ampolas) após intervalo de um a dois minutos, em caso de persistência da taquicardia. Doses únicas superiores a 12 mg não são recomendadas. Uma recomendação alternativa consiste de uma dose inicial de 3 mg (meia ampola) administrada em bolus intravenoso rápido por dois segundos seguido de uma segunda dose de 6 mg (uma ampola) dentro de um a dois minutos e então uma terceira dose de 12 mg (duas ampolas) dentro de um a dois minutos, se a taquicardia persistir.

Quando clinicamente adequado, antes da utilização de adenosina, devem ser utilizadas manobras vagais, como por exemplo, a manobra de Valsalva.

A adenosina não converte o *flutter* atrial em fibrilação atrial, nem a taquicardia ventricular ao ritmo sinusal.

Em caso de *flutter* atrial ou fibrilação atrial, uma redução modesta e transitória da resposta ventricular pode ocorrer imediatamente após a administração do medicamento.

Todo medicamento destinado à aplicação parenteral, antes de sua administração, deve ser inspecionado visualmente para verificação da formação de material particulado e do aspecto da solução. A adenosina é para aplicação única, qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada.

- **Risco de uso por via de administração não recomendada:** este medicamento deve ser administrado somente pela via intravenosa.

Modo de usar

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de adenosina injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

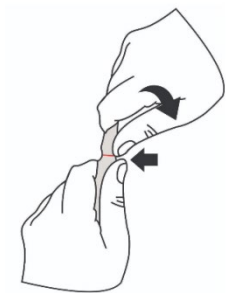
No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para trás para realizar a abertura da ampola.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns ($\geq 10\%$): rubor facial (*flushing*) e respiração ofegante/dispneia; cefaleia; desconfortos gastrintestinais; atordoamento, tontura, dor de cabeça e na região do pescoço.

Reações comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): pressão no peito; náuseas; bloqueio AV de primeiro ou segundo grau; parestesia, hipotensão, nervosismo.

Reações incomuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): dor nas costas, fraqueza, IM não fatal, arritmia ventricular, bradicardia, palpitação, alterações da onda T ECG, hipertensão, instabilidade emocional, tremor, tosse, boca seca, gosto metálico, congestão nasal, escotomas, desconforto na língua.

Relatos pós-comercialização: assistolia prolongada, taquicardia e fibrilação ventricular, hipertensão transitória, bradicardia, fibrilação atrial e broncoespasmo; reação no local da aplicação, convulsões, perda da consciência, náusea e vômito, parada respiratória.

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

10. SUPERDOSE

Sendo a meia-vida da adenosina inferior a dez segundos, os efeitos adversos são, geralmente, autolimitados e de curta duração. O tratamento de qualquer reação adversa prolongada deve ser feito de forma individualizada e direcionado especificamente ao efeito. As metilxantinas, como cafeína e teofilina, são antagonistas competitivos da adenosina.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1343.0182

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

Registrado e produzido por:

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3, Borges /Sabará – MG

CEP: 34.735-010

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Ou

Produzido por:

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Montes Claros – MG

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/10/2024.

Rev.04



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
02/03/2011	184846/11-1	PETIÇÃO MANUAL 10269 –GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – Adequação à RDC 47/2009	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009	VPS	3 mg/mL - ct contendo 2 ampolas x 2 mL - cx contendo 50 ampolas x 2 mL - cx contendo 100 ampolas x 2 mL
24/08/2011	735319/11-7	PETIÇÃO MANUAL 1418- GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Adequação à RDC 60/2010 e a bula padrão.	VPS	3 mg/mL - cx contendo 50 ampolas x 2 mL - cx contendo 100 ampolas x 2 mL
03/09/2018	0859640/18-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão. - Composição	VPS	3 mg/mL - cx contendo 50 ampolas x 2 mL
09/03/2021	0925128/21-6	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão. - Reações adversas.	VPS	3 mg/mL - cx contendo 50 ampolas x 2 mL
01/06/2023	0563117/23-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar.	VPS	3 mg/mL - cx contendo 50 ampolas x 2 mL
22/10/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Adequação das bulas do paciente e profissional de saúde conforme RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	3 mg/mL - cx contendo 50 ampolas x 2 mL