

ADENOCARD®
adenosina
Solução injetável 3 mg/mL

USO EXCLUSIVO INTRAVENOSO
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Solução injetável com 6 mg de adenosina em cada ampola. Embalagem contendo duas ou 50 ampolas (embalagem hospitalar) com 2 mL cada.

COMPOSIÇÃO

Cada mL de ADENOCARD® contém:

adenosina..... 3 mg
veículo q.s.p..... 1 mL
(cloreto de sódio e água para injeção)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ADENOCARD® é um medicamento com ação no miocárdio (músculo do coração) e no sistema de condução cujo princípio ativo é a adenosina, que trata os batimentos cardíacos irregulares (arritmias).

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

ADENOCARD® é indicado para tratar a taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), convertendo-a ao ritmo sinusal, incluindo a taquicardia associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Está contraindicado no caso de reação alérgica à adenosina, pressão arterial baixa ou certos problemas do coração.

Advertências e precauções

Avise seu médico se você estiver grávida ou se tiver histórico de problemas respiratórios, como asma, enfisema ou bronquite.

Interações com outros medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

Avise seu médico se você estiver utilizando qualquer outro tipo de medicamento, inclusive os que não precisam de prescrição médica ("venda livre").

Avise seu médico se você estiver utilizando medicamentos que tenham digoxina, dipiridamol, carbamazepina e teofilina.

Evite ingerir grandes quantidades de cafeína, encontrada, por exemplo, em café, chá e alguns refrigerantes.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via intravenosa.

Grupos de risco

Gravidez e lactação: não há estudos de reprodução animal realizados com a adenosina, nem estudos realizados em mulheres grávidas. O medicamento somente deve ser administrado neste período quando estritamente necessário, pois, apesar de não se poder prever efeito fetal, a adenosina é amplamente distribuída pelo organismo.

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

Uso pediátrico: não foram realizados estudos controlados em crianças quanto à segurança e eficácia na conversão da TPSV. No entanto, a adenosina intravenosa tem sido utilizada no tratamento de TPSV em neonatos, crianças e adolescentes.

Uso em idosos: os estudos clínicos realizados não incluíram número suficiente de pacientes com idade de 65 anos ou mais, não sendo possível confirmar resposta diferencial em relação aos pacientes mais jovens. No geral, ADENOCARD® 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 atrioventricular (AV).

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico 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.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico irá lhe prescrever a dose exata de ADENOCARD® e lhe dirá com que frequência será administrada. ADENOCARD® deve ser administrado somente por profissional especializado, exclusivamente por via intravenosa. O medicamento é para aplicação única; como não apresenta conservante em sua formulação, qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Avisar o seu médico sobre a ocorrência das seguintes reações:

- Reações alérgicas: coceira ou urticária, inchaço no rosto ou nas mãos, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
- Dor ou pressão no peito.
- Batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares.
- Obnubilação, vertigem ou desmaio.
- Dor na garganta, dor ou rigidez no pescoço ou queixo.

Se você apresentar alguns destes efeitos menos sérios, avise ao seu médico:

- Dificuldade ou falta de respiração.
- Náusea, dor de cabeça ou desconforto intestinal.
- Vermelhidão, dor ou inflamação no local de aplicação.
- Calor ou vermelhidão na face.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Como ADENOCARD® é rapidamente metabolizado, seus efeitos adversos são, geralmente, de curta duração. Na ocorrência de qualquer reação adversa prolongada, deve-se instituir tratamento de forma individualizada e direcionado especificamente ao efeito. As metilxantinas como cafeína e teofilina são antagonistas competitivas da adenosina.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa (cartucho).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

ADENOCARD® 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 $C_{10}H_{13}N_5O_4$.

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.

ADENOCARD® é uma solução injetável estéril e apirogênica para injeção intravenosa em *bolus*.

Farmacodinâmica

Entre seus efeitos farmacológicos incluem-se vasodilatação coronária e atividade adrenérgica. Reduz o tempo de condução através do nóculo 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 ADENOCARD® não produzem efeitos hemodinâmicos. Quando são usadas doses maiores por infusão, ocorre queda da pressão arterial devido à diminuição da resistência periférica.

Farmacocinética

Quando administrada intravenosamente, a adenosina é removida da circulação muito rapidamente. Após *bolus* intravenoso, a adenosina 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 K_m 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 ADENOCARD® não é ativado ou inativado por via hepática ou renal, não se esperam alteração de sua eficácia ou tolerabilidade em caso de insuficiência hepática ou renal.

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 pela opção preferencial à 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.

INDICAÇÕES

Na conversão da TPSV ao ritmo sinusal, incluindo a associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White.

CONTRAINDICAÇÕES

- Bloqueio AV de segundo e terceiro grau (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionando).
- Doença do nó sinusal ou bradicardia sintomática (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionando).
- Hipersensibilidade conhecida à adenosina.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Todo medicamento destinado à aplicação parenteral, antes de sua administração, deve ser inspecionado visualmente para verificação da ocorrência de material particulado e do aspecto da solução.

ADENOCARD® não deve ser colocado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), pois pode cristalizar. Na presença de cristais, estes devem ser dissolvidos por meio de aquecimento até a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). A solução deve estar límpida e clara no momento do uso.

O medicamento é para aplicação única.

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

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

POSOLOGIA

São recomendadas as seguintes doses:

Inicial: 6 mg, administrados rapidamente como *bolus* intravenoso em período de um a dois segundos.

Administração subsequente: se a primeira dose não resultar na suspensão da taquicardia supraventricular dentro de um a dois minutos, administrar 12 mg rapidamente como *bolus* intravenoso. Se necessário, repetir a dose de 12 mg.

Não se recomendam doses superiores a 12 mg.

Para assegurar que a solução alcance a circulação sistêmica, ADENOCARD® deve ser administrado diretamente na veia.

Quando for clinicamente adequado, antes de utilizar ADENOCARD®, fazer uso de manobras vagais, como por exemplo,

manobra de Valsalva.

ADENOCARD® não converte *flutter* atrial, fibrilação atrial ou 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.

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 esta 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, bronquite). A adenosina deve ser utilizada com cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva e deve ser evitada em pacientes com broncoconstrição ou broncoespasmo (como asma). ADENOCARD® deve ser descontinuado 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 usar ADENOCARD®. Por causa da meia-vida curta da adenosina, esses fatores 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. Embora não tenha sido estabelecida nenhuma relação causal ou de interação medicamentosa, ADENOCARD® deve ser utilizado com cautela em pacientes em uso de digoxina ou digoxina e verapamil.

Na conversão ao ritmo sinusal, pode surgir, no eletrocardiograma, uma variedade de novos ritmos que duram somente poucos segundos, sem necessidade de intervenção, 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.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade: estudos em animais não foram realizados para avaliação do potencial carcinogênico da adenosina. Os resultados para potencial mutagênico foram negativos para a adenosina no teste com microssomas de mamíferos em *Salmonella*. *Salmonella/Mammalian Microsome Assay* (AMES TEST). A adenosina, assim como outros nucleosídeos, em concentrações milimolares presentes em culturas celulares por muito tempo pode produzir uma variedade de alterações cromossômicas. Em ratas 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, causa diminuição da espermatogênese e aumento do número de espermatozoides anormais, o que revela a possibilidade da adenosina produzir dano cromossômico.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via intravenosa.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **C**

Não existem estudos de reprodução animal realizados com adenosina; não há estudos realizados em mulheres grávidas.

O medicamento somente deve ser administrado nesse período quando estritamente necessário, pois, apesar de não se poderem prever 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 EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico: não foram realizados estudos controlados em crianças para estabelecimento de sua segurança e eficácia na conversão da TPSV. No entanto, a adenosina intravenosa tem sido utilizada no tratamento de TPSV em neonatos, crianças e adolescentes.

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, ADENOCARD® 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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas interações com outros fármacos cardioativos, tais 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; por causa do potencial aditivo ou sinérgico dos efeitos depressores nos nós AV e SA, no entanto, a adenosina deve ser utilizada com cautela na presença desses agentes. O uso de adenosina e digitálicos pode ser raramente associado com fibrilação ventricular.

As metilxantinas, como cafeína e teofilina, antagonizam os efeitos da adenosina. Quando estão presentes, são necessárias doses maiores ou mesmo ocorrer ineficácia da adenosina.

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.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A reação mais frequente é o rubor facial, em geral de curta duração (18%).

Foram relatadas outras reações, com menor frequência, nos seguintes sistemas:

Cardiovascular: cefaleia, sudorese, palpitação, dor torácica e hipotensão.

Respiratório: pressão torácica, hiperventilação, dispneia/respiração ofegante.

Sistema nervoso central: vertigem, formigamento nos braços, torpor, distúrbio da visão, sensação de ardor, dor dorsal, peso na nuca e braços.

Gastrintestinais: náusea (3%), gosto metálico, aperto na garganta e pressão na virilha.

Em estudos clínicos pós-comercialização, foram relatados casos de assistolia prolongada, taquicardia e fibrilação ventricular, hipertensão transitória, bradicardia, fibrilação atrial e broncoespasmo, associados à administração da adenosina.

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 realizado de forma individualizada e direcionado especificamente ao efeito. As metilxantinas, como cafeína e teofilina, são antagonistas competitivos da adenosina.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa (cartucho).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

MS nº 1.0033.0038

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Raul Pompeia, 1071 – São Paulo – SP

CEP: 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

UNIDADE EMBU: Rua Alberto Correia Francfort, 88

Embu – SP – CEP: 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

ADEN_5