

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

LowE[®]

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO INJETÁVEL

3 mg/mL

LowE[®]

adenosina



APRESENTAÇÃO

Solução injetável 3 mg/mL cartucho contendo 5 ampolas de vidro âmbar 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

adenosina (D.C.B.: 00419)3 mg

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e 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 recíprocante 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 recíprocante 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

LowE[®] 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.

LowE[®] 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 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 a *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).

Gravidez: Categoria de risco C.

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

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). LowE® solução injetável 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, LowE® deve ser utilizada 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 microsomas 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 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, produziu diminuição da espermatogênese e aumento do número de espermatozoides anormais, o que revelou a possibilidade da adenosina de provocar dano cromossômico.

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.

Gravidez: Categoria de risco C.

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

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 do LowE®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

O medicamento deve ser mantido até o final do uso em sua embalagem original, dentro da embalagem secundária que acompanha o produto, para protegê-lo da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

LowE® solução injetável não deve ser colocada 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), protegido da luz e umidade. A solução deve estar límpida e clara no momento do uso.

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

Características do produto: solução injetável incolor e isenta de partículas estranhas.

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 LowE®, devem ser utilizadas manobras vagais, como por exemplo, a manobra de Valsalva.

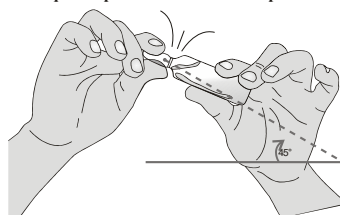
A adenosina solução injetável não converte o *flutter* atrial em fibrilação atrial, nem a taquicardia ventricular ao ritmo sinusal.

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. LowE® solução injetável 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.

Posição adequada para abertura da ampola de vidro



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 no 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS nº: 1.0311.0180

Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza - CRF-GO nº 5554.



Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027

C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 – Insc. Estadual: 10.001.621-9

sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br

Tel.: (62)3265 6500 - SAC: 0800 646 6500

Indústria Brasileira



“Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/06/2020”.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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
25/06/2020	2027368/20-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Submissão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	3 MG/ML SOL INJ IV CT 5 AMP VD AMB X 2 ML