

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **pms-ADENOSINE**

Injection d'adénosine, USP

3 mg/mL
(6 mg / 2 mL fiole)

Antiarythmique

PHARMASCIENCE INC.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision :
11 Décembre 2013

Numéro de contrôle: 165189

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr
pms-ADENOSINE

Injection d'adénosine, USP

3 mg/mL

(6 mg / 2 mL fiole)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'adénosine est un nucléoside endogène qui existe dans toutes les cellules de l'organisme. Lorsqu'elle est injectée par voie i.v., l'adénosine ralentit la conduction nodale auriculoventriculaire (AV), peut interrompre les voies de réentrée à travers le noeud AV et peut rétablir le rythme sinusal normal chez les patients atteints de tachycardie paroxystique supraventriculaire, y compris la tachycardie paroxystique supraventriculaire associée au syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Les dérivés méthylés de la xanthine (ou méthylxanthines) comme la caféine et la théophylline sont des antagonistes de compétition de l'adénosine, tandis que cette dernière est potentialisée par des inhibiteurs du transport des nucléosides comme le dipyridamole. L'adénosine n'est pas inhibée par l'atropine.

Dans des essais cliniques contrôlés, le rythme sinusal normal s'est rétabli chez un total de 60 % et de 92 % des patients moins d'une minute après l'injection de doses bolus respectives de 6 mg et de 12 mg d'adénosine. Dans d'autres essais cliniques contrôlés employant des doses bolus de 3, 6, 9 et 12 mg, le rythme sinusal normal de certains patients atteints de tachycardie paroxystique supraventriculaire fut rétabli avec 3 mg d'adénosine. On a fait état, dans la presse médicale, d'enfants (y compris des nouveau-nés) atteints de tachycardie paroxystique supraventriculaire

ayant été traités avec succès à des doses d'adénosine proportionnelles selon le poids aux doses administrées chez les adultes.

L'adénosine n'est pas efficace pour rétablir des rythmes autres que la tachycardie paroxystique supraventriculaire, comme le flutter auriculaire, la fibrillation auriculaire ou la tachycardie supraventriculaire, à un rythme sinusal normal.

Hémodynamique

Dans la plupart des lits vasculaires, l'adénosine est un vasodilatateur efficace, sauf dans les artéioles afférentes rénales et dans les veines hépatiques, où elle provoque de la vasoconstriction. La dose bolus de 6 ou 12 mg d'adénosine n'a habituellement pas d'effet hémodynamique général. Lorsqu'on donne des doses plus importantes par perfusion, l'adénosine diminue la tension artérielle en réduisant la résistance périphérique.

Pharmacocinétique

L'adénosine administrée par voie i.v. est rapidement dissipée de la circulation par la captation cellulaire, principalement par les érythrocytes et les cellules endothéliales vasculaires, avec une demi-vie de moins de 10 secondes. L'adénosine intracellulaire est rapidement métabolisée soit par phosphorylation en adénosine-monophosphate par l'adénosine-kinase, soit par désamination en inosine par l'adénosine déaminase dans le cytosol. L'adénosine-monophosphate formée par phosphorylation de l'adénosine est incorporée à la quantité totale de phosphate riche en énergie. L'inosine formée par désamination de l'adénosine peut soit quitter la cellule à l'état intact, soit être métabolisée en hypoxanthine, en xanthine et, en fin de compte, en acide urique.

Puisque ni les reins, ni le foie ne contribuent au métabolisme ou à l'élimination de l'adénosine, l'insuffisance hépatique ou rénale ne devrait pas influencer l'activité de pms-ADENOSINE.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

pms-ADENOSINE (adénosine) est indiqué pour le rétablissement du rythme sinusal dans la tachycardie paroxystique supraventriculaire, y compris la tachycardie paroxystique supraventriculaire associée aux voies de réentrée accessoires (syndrome de Wolff-Parkinson-White). Dans les cas opportuns en situations cliniques, on pourra tenter toute manœuvre pouvant avoir un effet favorable sur le tonus vagal (par exemple, la manoeuvre de Valsalva) avant d'administrer pms-ADENOSINE.

pms-ADENOSINE est indiquée comme appoint dans le diagnostic de la tachycardie supraventriculaire complexe en présence d'ondes larges ou étroites. Bien que l'adénosine ne puisse rétablir efficacement le rythme normal dans les cas de flutter et fibrillation auriculaires ou de tachycardie ventriculaire, le bloc passager qu'il produit au niveau du noeud AV se révèle utile lors du diagnostic de l'activité auriculaire.

Il est essentiel de s'assurer que pms-ADENOSINE passe effectivement dans la grande circulation (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

pms-ADENOSINE n'a pas la faculté de rétablir le flutter auriculaire, la fibrillation auriculaire ou la tachycardie ventriculaire en un rythme sinusal normal.

pms-ADENOSINE ne doit être employé qu'en présence d'un monitoring cardiaque approprié.

CONTRE-INDICATIONS

pms-ADENOSINE est contre-indiqué dans les cas suivants:

- bloc AV du deuxième ou du troisième degré (sauf chez les patients ayant un stimulateur cardiaque en place)
- maladie du sinus (sauf chez les patients ayant un stimulateur cardiaque en place)

- bradycardie symptomatique (sauf chez les patients ayant un stimulateur cardiaque en place)
- hypersensibilité connue à l'adénosine.

MISES EN GARDE

Bloc cardiaque

L'adénosine exerce son activité en réduisant la conduction nodale AV et peut donc entraîner un bloc cardiaque du 1^{er}, 2^e ou 3^e degré de courte durée. Selon le besoin, on instituera le traitement approprié. Les patients qui présentent un bloc de degré élevé suivant l'administration d'une dose de pms-ADENOSINE ne doivent pas recevoir d'autres doses. Puisque la demi-vie de l'adénosine est très brève (<10 secondes), ces effets disparaissent en général spontanément. Il est recommandé d'avoir à sa disposition le nécessaire permettant d'instituer les mesures de réanimation appropriées.

Suivant l'administration d'adénosine, on a signalé de rares cas de fibrillation ou de flutter ventriculaire, certains ayant pu être réanimés alors que d'autres ont eu une issue fatale. Ces cas, pour la plupart, étaient associés à l'usage concomitant de digoxine **et, moins fréquemment, à celui de digoxine et de vérapamil**. Il faut user de prudence lorsqu'on administre pms-ADENOSINE à des patients recevant de la digoxine ou de la digoxine conjointement avec du vérapamil.

Chez les patients aux prises avec une fibrillation ou un flutter auriculaire avec voie accessoire court-circuitant la conduction normale, il peut y avoir une accentuation de la conduction par les voies anormales.

Arythmies au moment du rétablissement du rythme normal

Au moment du rétablissement du rythme sinusal normal, on peut observer à l'électrocardiogramme divers rythmes nouveaux. Sans intervention, ce phénomène ne durera que quelques secondes et il pourra prendre la forme d'extrasystoles ventriculaires, d'extrasystoles

auriculaires, de tachycardie ventriculaire polymorphe, de torsades de pointes, de fibrillation auriculaire, de bradycardie sinusale, de tachycardie sinusale, de pause postextrasystolique et de degrés divers de bloc du noeud AV. On a observé de tels cas d'arythmies et de troubles de conduction chez environ 55 % des patients.

Asystole

On a signalé des épisodes transitoires ou prolongés d'asystole, certains ayant eu une issue fatale.

Bronchoconstriction

Suivant l'administration d'adénosine à un nombre limité de sujets asthmatiques, on a signalé, chez certains d'entre eux, une exacerbation légère à modérée de leurs symptômes. La perfusion d'adénosine chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive (MPOC) a entraîné une altération de la fonction respiratoire. Il faut donc éviter d'administrer pms-ADENOSINE à des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive ou d'asthme.

On doit arrêter le traitement avec pms-ADENOSINE chez tout patient manifestant de graves troubles respiratoires.

PRÉCAUTIONS

Grossesse

Puisque l'adénosine est une substance qui se présente naturellement dans l'organisme, on ne s'attendrait pas à ce que le foetus en ressente les effets. Cependant, puisqu'on ne sait pas si l'adénosine peut nuire au foetus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte, on ne doit employer l'adénosine durant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le foetus.

Pédiatrie

Aucune étude contrôlée n'a été menée chez des enfants afin d'établir l'innocuité et l'efficacité de l'adénosine pour rétablir le rythme normal dans les cas de tachycardie paroxystique

supraventriculaire. Toutefois, des études ouvertes réalisées par des chercheurs indépendants indiquent que l'adénosine peut être administrée sans danger par voie i.v. chez des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants et des adolescents. (Voir Posologie, Pédiatrie et Bibliographie sélectionnée)

Gériatrie

Les études cliniques sur l'adénosine n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer si la réponse au traitement est différente de celle chez les sujets plus jeunes. D'après d'autres rapports provenant de l'expérience clinique, les sujets jeunes et âgés répondent au traitement de façon similaire. En règle générale, pms-ADENOSINE devrait s'employer avec prudence en gériatrie étant donné que les personnes dans ce groupe d'âge sont susceptibles de présenter une fonction cardiaque diminuée, une dysfonction nodale, des maladies concomitantes ou de recevoir un traitement pharmacologique susceptible d'altérer la fonction hémodynamique et d'entraîner une grave bradycardie ou un bloc AV.

Interactions médicamenteuses

a) **Médicaments agissant sur le coeur:**

L'adénosine s'est révélée efficace quand on l'a administrée en présence d'autres médicaments agissant sur le coeur comme la quinidine, les inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques, les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et ce, sans qu'il ne se produise d'altération du profil d'effets indésirables. **L'administration de digoxine et de vérapamil en concomitance avec pms-ADENOSINE serait associée, quoique rarement, à des cas de fibrillation ventriculaire (voir MISES EN GARDE).** En raison d'effets dépresseurs synergiques sur les noeuds SA et AV, il faut user de prudence lorsqu'on administre pms-ADENOSINE en présence de ces agents.

b) **Dérivés méthylés de la xanthine (méthylxanthines):**

Les effets de l'adénosine sont entravés par les dérivés méthylés de la xanthine comme la caféine et la théophylline. En présence d'un dérivé méthylé de la xanthine, il se peut que des doses plus élevées d'adénosine soient nécessaires pour obtenir l'effet recherché, sinon celle-ci peut se révéler inefficace.

c) **Dipyridamole:**

Le dipyridamole potentialise les effets de l'adénosine. Donc en présence de dipyridamole, de plus faibles doses d'adénosine peuvent se révéler efficaces.

d) **Carbamazépine:**

On a signalé que la carbamazépine augmente le degré de bloc cardiaque que produisent d'autres agents. Puisque l'adénosine a pour effet primaire de réduire la conduction nodale AV, elle peut donc occasionner un bloc cardiaque de degré plus élevé en présence de carbamazépine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'essais cliniques contrôlés, 268 patients ont reçu l'adénosine. Cent deux patients (38 %) ont manifesté un ou plusieurs effets indésirables. Ces effets se sont produits immédiatement après l'administration d'adénosine et ont généralement duré moins d'une (1) minute. Les effets indésirables les plus fréquents étaient: bouffées vasomotrices (18 %), dyspnée (12 %), oppression thoracique (7 %) et nausées (3 %).

Système cardiovasculaire : bouffées vasomotrices (18 %), maux de tête (2 %), transpiration, palpitation, douleur thoracique, hypotension (moins de 1 %). Une diversité d'arythmies et de troubles de conduction furent observées chez environ 55 % des patients au moment du rétablissement du rythme sinusal normal.

Appareil respiratoire : essoufflement/dyspnée (12 %), oppression thoracique ou sensation de gêne respiratoire (7 %), hyperventilation, sensation d'oppression dans la tête (moins de 1 %).

Système nerveux central : sensation de tête légère (2 %), étourdissement, picotements dans les bras, engourdissement (1 %), appréhension, vision brouillée, sensation de brûlure, sensation de lourdeur des bras, douleur à la nuque et dorsalgie (moins de 1 %).

Système gastro-intestinal : nausée (3 %), goût métallique, serrement dans la gorge, sensation d'oppression à l'aine (moins de 1 %).

Les effets indésirables qui suivent ont été signalés dans le contexte de l'expérience acquise depuis la commercialisation d'adénosine. Étant donné que ces effets ont été volontairement déclarés au sein d'une population de taille indéterminée, qu'ils sont associés des maladies concomitantes, à des traitements associatifs de plusieurs médicaments et à diverses interventions chirurgicales, il est impossible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir un lien de causalité avec le médicament. Les décisions d'inclure de tels effets indésirables dans le libellé d'étiquetage se fondent habituellement sur l'un ou plusieurs des facteurs suivants: (1) la gravité de l'effet indésirable; (2) la fréquence de déclaration d'un tel effet; et (3) la force du rapport de causalité avec le médicament; il peut aussi s'agir d'une combinaison de ces facteurs.

Appareil cardiovasculaire : asystole prolongé, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, élévation transitoire de la tension artérielle, bradycardie, fibrillation auriculaire et torsades de pointe (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

Appareil respiratoire : bronchospasme.

Système nerveux central : convulsions, crises de grand mal et tonico-cloniques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

On n'a fait état d'aucun cas de surdosage lié à l'usage de l'adénosine. Il est peu probable qu'un surdosage véritable puisse se produire en raison de la brièveté de la demi-vie de l'adénosine

(<10 secondes) et en raison du fait que l'adénosine s'administre par injection bolus rapide. En cas d'effets indésirables persistants liés à l'usage de l'adénosine, le traitement sera symptomatique et individualisé selon les besoins du cas particulier. Jusqu'à présent, aucun patient n'a nécessité l'administration d'un antagoniste de l'adénosine telle que l'aminophylline pour neutraliser les effets indésirables liés à l'usage de l'adénosine.

Dans des études cliniques sur l'usage de l'adénosine comme agent diagnostique en imagerie, les investigateurs ont signalé la survenue d'effets indésirables dits sévères et prolongés chez moins de 0,1 % des patients exposés à l'adénosine. Après l'arrêt de la perfusion d'adénosine, ces patients reçurent un traitement à l'aminophylline pour neutraliser ces effets. En général, ils ont reçu une concentration de 1,25 mg/mL (125 mg dans 100 mL) d'aminophylline par voie i.v. pendant 5 à 6 minutes. Si les symptômes ne disparaissent pas, on peut administrer une dose supplémentaire de 1,25 mg/mL (125 mg dans 100 mL), bien que cela soit rarement nécessaire comme l'atteste l'expérience clinique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

pms-ADENOSINE (adénosine) NE DOIT ÊTRE EMPLOYÉ QU'EN PRÉSENCE D'UN MONITORAGE CARDIAQUE APPROPRIÉ.

pms-ADENOSINE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ PAR INJECTION BOLUS I.V. RAPIDE. POUR VEILLER À CE QUE LA SOLUTION PASSE DANS LA GRANDE CIRCULATION, IL FAUT L'ADMINISTRER SOIT DIRECTEMENT DANS UNE VEINE PÉRIPHÉRIQUE OU, SI ON L'ADMINISTRÉ DANS UNE TUBULURE I.V., IL FAUT PROCÉDER AU POINT LE PLUS PRÈS POSSIBLE DU PATIENT ET FAIRE SUIVRE D'UN BOLUS RAPIDE DE SOLUTION PHYSIOLOGIQUE SALÉE.

Adultes

Les doses i.v. recommandées chez les adultes sont les suivantes:

Dose initiale: 6 mg en bolus i.v. rapide administrés en l'espace de 1 à 2 secondes.

Doses supplémentaires: Si la dose initiale ne fait pas cesser la tachycardie supraventriculaire en 1 à 2 minutes, administrer un bolus i.v. rapide de 12 mg. Au besoin, on pourra administrer une deuxième dose de 12 mg. Il est déconseillé d'administrer une injection bolus unique supérieure à 12 mg.

Pédiatrie

Patients de poids corporel <50 kg:

Dose initiale: de 0,05 à 0,10 mg/kg en bolus i.v. rapide par voie centrale ou périphérique.

Doses supplémentaires: Si la dose initiale ne fait pas cesser la tachycardie supraventriculaire en 1 à 2 minutes, administrer des doses graduellement plus élevées de pms-ADENOSINE, en les augmentant par palier de 0,05 à 0,10 mg/kg. Poursuivre ainsi jusqu'au rétablissement du rythme sinusal ou jusqu'à la dose maximale de 0,3 mg/kg.

Chez les patients nécessitant une dose i.v. unique de moins de 0,6 mg (0,2 mL), pms-ADENOSINE peut être diluée davantage à l'aide de solution physiologique salée jusqu'à l'obtention d'une concentration finale variant entre 0,3 et 1 mg/mL.

Patients de poids corporel ≥50 kg:

Administrer la dose pour adultes.

Chez les adultes comme chez les enfants, il est déconseillé d'administrer une injection bolus unique supérieure à 12 mg.

Remarque: Avant d'administrer la préparation injectable pms-ADENOSINE, il faut l'inspecter visuellement afin de déceler toute matière particulaire ou altération de sa couleur.

pms-ADENOSINE ne doit pas être réfrigéré car la solution risque de cristalliser. Si la cristallisation s'est produite, dissoudre les cristaux en réchauffant la solution à la température ambiante. La solution doit être transparente au moment de son utilisation.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Formule développée:



Dénomination commune: Adénosine

Nom chimique: 6-amino-9-β-D-ribofuranosyl-9-H-purine; Adénine riboside

Masse moléculaire: 267,2 g/mol

Formule moléculaire: C₁₀H₁₃N₅O₄

Description:

L'adénosine est une poudre cristalline blanche. Soluble dans l'eau (7 mg/mL à pH 7,0) et pratiquement insoluble dans l'alcool. La solubilité augmente en réchauffant la solution et en abaissant le pH. Le point de fusion est d'environ 233°C-238°C.

Composition:

pms-ADENOSINE est une solution stérile pour injection i.v. bolus rapide et est disponible en fioles de 6mg/2mL. Chaque mL contient 3 mg d'adénosine et 9 mg de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection. Peut contenir de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH. Le pH de la solution est entre 4,5 et 7,5. pms-ADENOSINE ne contient pas d'agent de conservation, de colorant ou d'additifs.

Entreposage et stabilité:

pms-ADENOSINE est disponible sous forme de solution stérile dans du soluté physiologique salé et devrait être conservé entre 15°C et 30°C. NE PAS RÉFRIGÉRER puisque la solution risque de cristalliser. Si la cristallisation s'est produite, dissoudre les cristaux en réchauffant la solution à la température ambiante. La solution doit être transparente au moment de son utilisation. Fiole unidose. Jeter toute portion inutilisée.

Formes posologiques disponibles:

pms-ADENOSINE est disponible sous forme de solution stérile dans du soluté physiologique salé. Fioles unidose à bouchon articulé de 2 mL contenant 6 mg d'adénosine / 2 mL de solution (3 mg/mL). Boîtes de 10 fioles. Toute portion de la fiole inutilisée immédiatement devrait être jetée.

PHARMACOLOGIE

A. Études chez des animaux

Électrophysiologie cardiaque

L'adénosine exerce des effets chronotropes et dromotropes négatifs prononcés sur les stimulateurs cardiaques et la conduction auriculo-ventriculaire (A-V) nodale, respectivement. Les stimulateurs à la jonction A-V semblent plus sensibles à l'adénosine que les stimulateurs sinusaux, et les stimulateurs ventriculaires sont plus sensibles que les stimulateurs à la jonction A-V.

Dans les études chez des animaux, on a observé une variabilité notable entre les espèces quant aux effets de l'adénosine sur le coeur. Chez le cobaye, le noeud A-V est plus sensible à l'adénosine que le noeud sinusal, tandis que le contraire est vrai chez le chien. Le dipyridamole potentialise l'action de l'adénosine dans le coeur du cobaye, mais pas dans celui du rat. On a également observé une variabilité entre les espèces en ce qui concerne l'action antiadrénergique de l'adénosine.

Effets cardio-vasculaires aigus de l'adénosine

L'adénosine a été administrée par voie intraveineuse à trois chiens beagles conscients, à une dose initiale de 4,8 mg/kg et dans une deuxième dose de 9,6 mg/kg administrée de 2 à 3 heures plus tard. On a observé tous les chiens pendant sept jours. Des examens menés avant et après l'injection n'ont révélé aucune modification électrocardiographique.

Autres effets

L'adénosine peut produire de la bronchoconstriction chez les rats.

Des concentrations accrues d'adénosine intrarénale ont provoqué une importante diminution du taux de filtration glomérulaire, d'excrétion de sodium et de libération de la rénine. L'adénosine administrée directement dans les ventricules du cerveau a produit de l'ataxie, de la faiblesse musculaire, de la somnolence et un changement du comportement.

L'adénosine module la neurotransmission sympathique en agissant sur divers sites, y compris les ganglions, les terminaisons nerveuses présynaptiques noradrénergiques et les organes cibles postsynaptiques ayant une innervation sympathique. L'adénosine peut également affecter la neurotransmission cholinergique.

Pharmacocinétique

L'adénosine est un nucléoside d'origine naturelle présent sous différentes formes dans toutes les cellules de l'organisme. Toute dose d'adénosine administrée par voie intraveineuse est infime comparativement à la masse commune existant dans l'organisme.

L'adénosine peut être convertie à sa base, l'adénine, puis à l'AMP, ou directement à l'AMP. L'adénosine peut aussi être désaminée à l'état d'inosine, puis convertie en AMP. Dans des circonstances normales, l'adénosine est produite par dégradation de l'ATP et par biosynthèse dans le foie. Les voies biochimiques semblent être les mêmes pour toutes les espèces. Il semble que les érythrocytes servent de véhicule de transport à l'adénosine.

Il existe un système pour conserver et recycler l'adénosine dans l'organisme. Les composantes importantes de ce système de récupération semblent être les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et les érythrocytes eux-mêmes.

B. Recherches chez les humains

L'adénosine à une dose de 83 µg/kg a mis fin à la tachycardie paroxystique supraventriculaire provoquée électriquement. Cependant, elle s'est avérée inefficace pour mettre fin à la tachycardie intra-auriculaire et à la fibrillation auriculaire (FA).

Les injections rapides (bolus) de 3 mg à 12 mg d'adénosine exercent des effets chronotropes et dromotropes négatifs sur les nœuds sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires, respectivement, sans modifier la tension artérielle de façon significative.

L'administration intraveineuse continue, sur une période de 6 minutes, de 10 à 140 µg/kg/min chez des sujets humains conscients, a donné lieu à une augmentation de la fréquence cardiaque

(accrue de 33 battements/min), à une hausse de la tension artérielle systolique (hausse de 13 mm Hg) et à une diminution de la tension artérielle diastolique (de 8 mm Hg). En outre, elle a entraîné un accroissement prononcé des concentrations plasmatiques de noradrénaline et d'adrénaline.

Lorsqu'une perfusion d'adénosine de 70 à 90 µg/kg/min fut administrée à des sujets humains conscients, la fréquence cardiaque et la température de la peau ont toutes les deux augmenté sans influencer sur la tension artérielle.

Une perfusion d'adénosine par la voie générale à des posologies qui influent sur le débit sanguin dans le myocarde, soit de 40 à 50 µg/kg/min, n'a pas eu d'effet sur la vitesse de filtration glomérulaire ou le débit sanguin rénal total chez les sujets en santé.

L'inhalation d'adénosine a provoqué une broncho-constriction reliée à la concentration chez des patients asthmatiques, mais pas chez ceux qui n'étaient pas asthmatiques.

L'adénosine est un stimulant respiratoire (probablement par le biais de l'activation des chémorécepteurs du glomus carotidien), et il a été démontré que son administration intraveineuse chez l'humain augmente la ventilation-minute (V_e) et réduit la pression partielle du gaz carbonique dans le sang artériel ($PaCO_2$), ce qui provoque l'alcalose respiratoire.

La demi-vie brève de moins de 10 secondes de l'adénosine administrée par voie intraveineuse rend l'étude ordinaire de la pharmacocinétique impossible chez les humains.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë d'une dose unique administrée par voie intraveineuse

Une dose d'adénosine a été injectée par voie intraveineuse à cinq souris mâles et cinq souris femelles Charles River CD-1 à raison de 6 mg par animal, ainsi qu'à cinq rats et cinq rates Sprague-Dawley à raison de 12 mg par animal.

On n'a pas observé de mortalités et d'anomalies visibles, ni d'anomalies lors de l'autopsie dans le cadre de ces études.

La DL₅₀ a été évaluée à plus de 240 mg/kg chez les souris et à plus de 48 mg/kg chez les rats.

Toxicité aiguë de doses multiples administrées par voie intraveineuse

(a) Rats

L'adénosine a été administrée par voie intraveineuse à 10 rats et 10 rates Charles River CD à un palier posologique de 200 mg/kg. La dose totale fut administrée en cinq doses à peu près égales à intervalles d'une minute. Le groupe témoin a reçu le véhicule.

Immédiatement après l'administration du médicament, la plupart des animaux ont manifesté une diminution d'activité qui a persisté durant environ 30 minutes. De plus, on a observé de l'ataxie chez certains animaux. Quatre heures après l'administration de la dose, tous les animaux survivants paraissaient normaux.

Une femelle du groupe traité a été trouvée morte à l'intervalle d'observation de 30 minutes. On a remarqué qu'elle manifestait de la prostration avant sa mort. On a observé des foyers rouges dans le thymus et le lobe gauche du poumon de cet animal. Les autres animaux ont tous survécus jusqu'à la fin de l'étude.

(b) Chiens

L'adénosine a été administrée par voie intraveineuse à quatre chiens et quatre chiennes beagles à une posologie de 50 mg/kg. La dose totale fut administrée en cinq doses à peu près égales à intervalles d'une minute. Le groupe témoin a reçu le véhicule. On a observé une incidence plus élevée de diminution d'activité et de ptialisme chez le groupe traité durant la première heure qui suivait l'administration de la dose. Tous les chiens ont survécu jusqu'à la fin de l'étude.

Toxicité à long terme et cancérogénéité

Étant donné qu'on administre l'adénosine en dose unique et qu'elle est une composante normale de l'organisme, on n'a pas mené d'études sur la toxicité chronique ni sur la cancérogénéité.

Pouvoir mutagène

L'adénosine a été testée dans le cadre d'un essai de mutagénicité par dilution sur plaque avec des cellules de salmonella/microsomes de mammifères, pour sa capacité de provoquer des mutations inverses dans des foyers choisis de plusieurs souches de *Salmonella typhimurium* en présence et en l'absence d'enzymes microsomales de foies de rats. Les souches testées étaient TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538. L'adénosine n'a pas produit de réponse positive dans aucune des souches de l'épreuve et ce, ni en présence d'enzymes microsomales, ni en leur absence.

Reproduction et pouvoir tératogène

En cultures cellulaires, l'adénosine présente à des concentrations millimolaires produit une diversité d'altérations chromosomiques. Chez les rats et les souris, l'adénosine administrée par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant cinq jours à 50, 100 et 150 mg/kg [10 à 30 (rats) et 5 à 15 (souris) fois la posologie utilisée chez les humains, en fonction de mg/M²] a entraîné une diminution de la spermatogenèse et une augmentation de spermatozoïdes anormaux, ce qui reflète la capacité de production de dommage chromosomique de l'adénosine.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIONNÉE

1. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovascular Disease* 1989;32:73.
2. Caruso AC. Supraventricular tachycardia. *Postgrad Med* 1991;96:73.
3. Dimarco JP, Miles W, Akhtar M, et al. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. *Ann Int Med* 1990;113:104.
4. Dimarco JP, Sellers TD, et al. Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *JACC* 1985;6:417.
5. Dipalma JR. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Fam Physicians* 1991;44:929.
6. Evoniuk G, Von Borezet RW, Wurtman RJ. Antagonism of the cardiovascular effects of adenosine by caffeine or 8-(p-sulfophenyl)theophylline. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:428.
7. Faulds D, Chrisp P, Buchley M. Adenosine. An evaluation of its use in cardiac diagnostic procedures, and in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Drugs* 1991; 41(4):596.
8. Pelleg A, Porter RS. The pharmacology of adenosine. *Pharmacother* 1990;10:157.
9. Plagemann P. Transport and Metabolism of Adenosine in Human Erythrocytes: Effect of Transport Inhibitors and Regulation by Phosphate. *Jour. Cell. Physio.* 1986;128:491-500
10. Solti F, Juhasz-Nagy S, Kecakemeti V, Czako E. The effect of adenosine on impulse formation and propagation in the heart. *Cor Vasa* 1984;26:296.

11. Vidrio H, Bracia-Marguez F, Magos GA. Repeated administration of adenosine increases its cardiovascular effects in rats. *Eur J Pharm* 1987;54:227.
12. Paul T, and Pflammater J-P. Adenosine: an effective and safe antiarrhythmic drug in pediatrics. *Pediatr. Cardiol.* 1997;18:118-126.
13. Monographie de produit: ADENOCARD, Astellas Pharma Canada, Inc, Markham, Ontario, Canada, Numéro de contrôle: 141264 , date de révision : 24 Mars 2011

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr pms-ADENOSINE
Injection d'adénosine, USP

Le présent dépliant a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-ADENOSINE. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

pms-ADENOSINE est un médicament injectable utilisé pour traiter une affection nommée tachycardie paroxystique supraventriculaire (rythme rapide du coeur), y compris un trouble appelé syndrome de Wolff-Parkinson-White (communication électrique anormale des oreillettes vers les ventricules). Ces affections donnent lieu à des battements de coeur trop rapides. pms-ADENOSINE aide le coeur à revenir à un rythme normal (met fin aux battements trop rapides). pms-ADENOSINE est également utilisé pour aider votre médecin à déterminer si vous souffrez de battements anormaux du coeur appelés tachycardie supraventriculaire en présence d'ondes larges ou étroites.

Les effets de ce médicament :

L'adénosine, l'ingrédient actif de pms-ADENOSINE, est une substance naturellement présente dans toutes les cellules de votre corps. pms-ADENOSINE agit en ralentissant les impulsions électriques qui régulent votre rythme cardiaque. Il permet donc à votre rythme cardiaque de revenir à la normale.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Vous ne devez pas utiliser pms-ADENOSINE si :
- vous avez eu une réaction allergique à l'adénosine;
 - vous avez l'une des affections suivantes, sauf si vous avez un stimulateur cardiaque en place :
 1. un type de maladie cardiaque appelée bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré;
 2. une anomalie du rythme cardiaque appelée maladie du sinus;
 3. une bradycardie (ralentissement des battements du coeur).

L'ingrédient médicamenteux est :

Adénosine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium.

Les formes posologiques sont :

Solution stérile : 3 mg/mL, (6 mg / 2 mL) vial

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de recevoir pms-ADENOSINE, assurez-vous d'aviser votre médecin :

- si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques tels que bloc cardiaque ou fibrillation/flutter auriculaire (battements rapides du coeur ou palpitations);
- si vous souffrez d'asthme ou d'autres maladies des poumons telle la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- des autres problèmes de santé dont vous êtes ou avez déjà été atteint;
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

pms-ADENOSINE et d'autres médicaments peuvent interagir les uns avec les autres. Avisez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les vitamines et les suppléments dérivés de plantes médicinales. Il est particulièrement important de mentionner à votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants :

- digoxine
- vérapamil
- dérivés méthylés de la xanthine (méthylxanthines), comme la théophylline et la caféine (que l'on retrouve dans de nombreux aliments et boissons comme le café, le thé et le chocolat)
- dipyridamole
- carbamazépine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

pms-ADENOSINE est administré aux patients par injection directement dans le système sanguin. Ce médicament ne doit être utilisé qu'en présence d'une surveillance cardiaque et dans des installations pourvues du matériel nécessaire de réanimation.

Dose habituelle :

Chez les adultes et les enfants de plus de 50 kg

La dose initiale est de 6 mg. Si cette dose ne ralentit pas la fréquence cardiaque, on pourra administrer une ou deux autres injections de 12 mg.

Chez les enfants pesant moins de 50 kg

La quantité que l'on administrera dépend du poids. Si la première injection ne ralentit pas la fréquence cardiaque, on pourra en administrer d'autres.

Surdose :

Aucun cas de surdosage lié à l'administration de pms-ADENOSINE n'a été signalé. Si vous avez l'impression d'avoir reçu trop de médicament, parlez-en avec votre médecin.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus de l'action recherchée, tout médicament peut causer des effets indésirables.

Les effets secondaires les plus courants de l'adénosine comprennent bouffées vasomotrices, dyspnée (essoufflement), oppression thoracique et nausées. Ces effets secondaires qui commencent à se manifester immédiatement après l'administration d'adénosine durent généralement moins d'une minute.

Parmi les autres effets secondaires, mentionnons les suivants :

maux de tête, transpiration, palpitations, douleur thoracique, hypotension (moins de 1 %); une variété d'arythmies et de troubles de la conduction ont été observés chez environ 55 % des patients au moment du rétablissement du rythme sinusal normal; hyperventilation, sensation d'oppression dans la tête, sensation de tête légère, étourdissements, picotements dans les bras, engourdissement, appréhension, vision brouillée, sensation de brûlure, sensation de lourdeur dans les bras, douleur à la nuque et dorsalgie, goût métallique, serrement dans la gorge, sensation d'oppression à l'aîne.

En plus des rapports ci-dessus, les manifestations indésirables énumérées ci-dessous ont été signalées depuis la commercialisation du produit :

asystole prolongée (arrêt cardiaque), augmentation transitoire de la pression artérielle et bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des bronchioles).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Difficulté à respirer		√	
Inconnu			
Convulsions		√	
Battements anormaux (irréguliers, lents ou rapides) du coeur*		√	

*Incapacité d'en déterminer la fréquence puisqu'il s'agit d'un événement survenu depuis la mise en marché du produit.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de pms-ADENOSINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le conserver entre 15°C et 30°C.

NE PAS LE CONSERVER AU RÉFRIGÉRATEUR.

La solution doit être transparente au moment de son utilisation.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Pharmascience inc.
Montréal Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 11 Décembre 2013.