

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Adénosine injectable, USP
(adénosine injectable, USP, 3 mg/mL)

Stérile

6 mg en seringue préremplie de 2 mL

Antiarythmique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation : Le 16 juillet 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 175322

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr Adénosine injectable, USP
(adénosine injectable, USP, 3 mg/mL)

6 mg en seringue préremplie de 2 mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'adénosine injectable est un nucléoside endogène qui existe dans toutes les cellules de l'organisme. Lorsqu'elle est injectée par voie intraveineuse, l'adénosine ralentit la conduction nodale auriculo-ventriculaire (A-V), peut interrompre les voies de réentrée à travers le nœud A-V 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 injectable. 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 injectable. 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 injectable proportionnelles, selon le poids, aux doses administrées chez les adultes.

L'adénosine injectable 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 artéroles afférentes rénales et dans les veines hépatiques, où elle provoque de la vasoconstriction. La dose bolus de 6 ou de 12 mg d'adénosine injectable 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 intraveineuse 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 sur l'activité de l'adénosine injectable.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'adénosine injectable est indiquée 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 manœuvre de Valsalva) avant d'administrer l'adénosine injectable.

L'adénosine injectable est indiquée comme appoint dans le diagnostic de la tachycardie supraventriculaire complexe en présence d'ondes larges ou étroites. Bien que l'adénosine

injectable 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 nœud auriculo-ventriculaire se révèle utile lors du diagnostic de l'activité auriculaire.

Il est essentiel de s'assurer que l'adénosine injectable passe effectivement dans la grande circulation (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'adénosine injectable n'a pas la faculté de rétablir le flutter auriculaire, la fibrillation auriculaire ou la tachycardie ventriculaire en un rythme sinusal normal.

L'adénosine injectable ne doit être employée qu'en présence d'un monitoring cardiaque approprié.

CONTRE-INDICATIONS

L'adénosine injectable est contre-indiquée 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 injectable exerce son activité en réduisant la conduction nodale AV et peut donc entraîner un bloc cardiaque du premier, deuxième ou troisième 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 d'adénosine injectable ne doivent pas en 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 injectable, 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 l'adénosine injectable 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 nœud 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 injectable à un nombre limité de sujets asthmatiques, on a signalé, chez certains d'entre eux, une exacerbation importante 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 l'adénosine injectable à des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive ou d'asthme.

On doit arrêter le traitement avec l'adénosine injectable chez tout patient manifestant de graves troubles respiratoires.

PRÉCAUTIONS

Grossesse

Puisque l'adénosine est une substance qui est naturellement présente dans l'organisme, on ne s'attendrait pas à ce que le fœtus en ressente les effets. Cependant, puisqu'on ne sait pas si l'adénosine injectable peut nuire au fœtus 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 fœtus.

Pédiatrie

Aucune étude contrôlée n'a été menée chez des enfants afin d'établir l'innocuité et l'efficacité de l'adénosine injectable 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 intraveineuse chez des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants et des adolescents. (Voir Posologie et administration - Patients pédiatriques, et Référence sélectionnée.)

Gériatrie

Les études cliniques sur l'adénosine injectable 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, l'adénosine injectable 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 et 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

1. Médicaments agissant sur le cœur

L'adénosine injectable s'est révélée efficace quand on l'a administrée en présence d'autres médicaments agissant sur le cœur comme la digitale, la quinidine, les inhibiteurs des récepteurs bêta-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

l'adénosine injectable serait associée, quoique rarement, à des cas de fibrillation ventriculaire (voir MISES EN GARDE). En raison d'effets dépresseurs synergiques sur les nœuds SA et AV, il faut user de prudence lorsqu'on administre l'adénosine injectable en présence de ces agents.

2. Dérives 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.

3. Dipyridamole

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

4. 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 de l'adénosine injectable. 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 minute. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : bouffées vasomotrices (18 %), dyspnée (12 %), oppression thoracique (7 %) et nausées (3 %).

Système cardio-vasculaire :

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 de l'adénosine injectable. 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 cardio-vasculaire : asystole prolongé, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, élévation transitoire de la tension artérielle, bradycardie, fibrillation auriculaire et torsades de pointe (voir Mises en garde et Précautions).

Appareil respiratoire : bronchospasme

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas soupçonné de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.
--

On n'a fait état d'aucun cas de surdosage lié à l'usage de l'adénosine injectable. 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 injectable s'administre par injection bolus rapide. En cas d'effets indésirables persistants liés à l'usage de l'adénosine

injectable 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 injectable.

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 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 intraveineuse pendant cinq à six 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'adénosine injectable ne doit être employée qu'en présence d'un monitoring cardiaque approprié.

L'ADÉNOSINE INJECTABLE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉE PAR INJECTION BOLUS INTRAVEINEUSE 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'ADMINISTRE DANS UNE TUBULURE INTRAVEINEUSE, 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 intraveineuses recommandées chez les adultes sont les suivantes :

Dose initiale : 6 mg en bolus intraveineux 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 intraveineux 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 dont le poids corporel est < 50 kg :

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

Dose supplémentaire : Si la dose initiale ne fait pas cesser la tachycardie supraventriculaire en 1 à 2 minutes, administrer des doses graduellement plus élevées, en les augmentant par palier de 0,05 à 0,10 mg/kg. Faire suivre chaque injection bolus d'un bolus rapide de solution physiologique salée. Poursuivre ainsi jusqu'au rétablissement du rythme sinusal ou jusqu'à la dose maximale de 0,3 mg/kg.

Chez les patients pédiatriques nécessitant une dose intraveineuse unique de moins de 0,6 mg (0,2 mL), l'adénosine injectable peut être diluée d'avantage à l'aide de solution physiologique salée jusqu'à l'obtention d'une concentration finale variant entre 0,3 et 1 mg/mL.

Patients dont le poids corporel est \geq 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 d'adénosine injectable il faut l'inspecter visuellement afin de déceler toute matière particulaire ou altération de sa couleur.

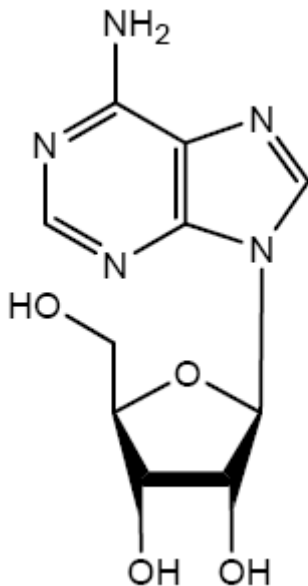
On ne doit pas réfrigérer l'adénosine injectable car la solution risque de se cristalliser. Si la cristallisation s'est produite, dissoudre les cristaux en réchauffant le produit à la température de la pièce. La solution doit être transparente au moment de son utilisation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Formule développée :



Nom commune : Adénosine

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

Poids moléculaire : 267,2 g/mol

Formule moléculaire : C₁₀H₁₃N₅O₄

Description :

L'adénosine est une poudre cristalline blanche. Elle est hydrosoluble (7 mg/mL à un pH de 7,0) et pratiquement insoluble dans l'alcool. Sa solubilité augmente lorsqu'on la réchauffe et lorsqu'on abaisse son pH. Le point de fusion est compris entre 233 °C et 238 °C.

Composition :

L'adénosine injectable est une solution stérile pour injection bolus rapide par voie intraveineuse offerte en seringues préremplies de 6 mg/2 mL. Un mL contient 3 mg d'adénosine et 9 mg de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection. Le pH de la solution est compris entre 4,5 et 7,5. L'adénosine injectable ne contient ni agent de conservation, ni colorant, ni additif.

La seringue en plastique est moulée dans un polypropylène spécialement formulé. L'eau s'infiltré de l'intérieur du contenant, mais à une vitesse extrêmement lente, ce qui aura donc un effet négligeable sur la concentration de la solution pour sa durée de conservation prévue. Puisque la solution est en contact avec le contenant de plastique, certains composants chimiques du plastique pourraient être libérés en très petites quantités; cependant, les épreuves biologiques soutiennent l'innocuité de la seringue et du matériel d'injection.

Stabilité et recommandations de conservation :

Présentée sous forme de solution apyrogène stérile, l'adénosine injectable doit être conservée à température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C. **NE PAS RÉFRIGÉRER** car la solution risque de se 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.

Présentation et formes posologiques :

L'adénosine injectable est fournie en seringues de plastique jetables contenant 6 mg d'adénosine dans 2 mL (volume de remplissage), en paquet unitaire.

Mode d'utilisation de la seringue :

Le nouveau système d'administration par seringue sans aiguille s'adapte aisément à la plupart des valves de raccordement des intraveineuses. Une aiguille n'est pas fournie avec le système d'administration de verre silex de la seringue de l'adénosine injectable. S'il est nécessaire d'utiliser une aiguille pour l'injection d'adénosine injectable directement dans une veine, l'embout Luer Lock adaptable peut recevoir une aiguille de calibre 18 ou 20. Pour utiliser la seringue, retirer le capuchon de l'embout Luer. Tenir le piston et pousser le cylindre vers l'avant pour éliminer toute résistance qu'il pourrait y avoir. Tirer le cylindre vers le bas jusqu'à ce que l'air soit chassé de la seringue. L'adénosine injectable est maintenant prête à l'administration. (Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.) Les seringues sont conçues pour **un usage unique** seulement. Pour éviter tout risque de piqûre ou lésion par accident, ne pas remettre l'aiguille dans sa gaine, ni la courber délibérément ou la casser manuellement. Ce système d'administration en plastique est sans latex. Jeter sans délai toute portion du produit qui pourrait

subsister dans la seringue. Pour plus de renseignements sur l'utilisation de la seringue adénosine injectable, consulter les diagrammes figurant sur la boîte du produit.

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 cœur. Chez le cobaye, le nœud A-V est plus sensible à l'adénosine que le nœud sinusal, tandis que le contraire est vrai chez le chien. Le dipyridamole potentialise l'action de l'adénosine dans le cœur 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 cardiovasculaires 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 une deuxième dose de 9,6 mg/kg a été 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 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 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 mmHg). 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 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 bronchoconstriction reliée à la concentration chez des patients asthmatiques, mais pas chez ceux qui n'étaient pas asthmatiques.

L'adénosine injectable 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. On a, par surcroît, observé des cas d'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 retrouvée 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 ptyalisme 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 cancérogénicité

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 cancérogénicité.

Pouvoir mutagène

L'adénosine a été testée dans le cadre d'un essai par dilution sur plaque de la mutagénicité microsomale sur des cellules de salmonella et 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 microsomaux 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 microsomaux, 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.

RÉFÉRENCES

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. Divalpa 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 de ADENOCARD® (adénosine injectable USP, 3 mg/mL), Antiarythmique. Astellas Pharma Canada Inc. Date de révision : Le 24 mars 2011.
Numéro de contrôle : 141264

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Adénosine injectable, USP**
(adénosine injectable, USP, 3 mg/mL)

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de l'adénosine injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'adénosine injectable est un médicament injectable utilisé pour traiter une affection nommée tachycardie paroxystique supraventriculaire (rythme rapide du cœur), 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 cœur trop rapides. L'adénosine injectable aide le cœur à revenir à un rythme normal (met fin aux battements trop rapides). L'adénosine injectable est également utilisée pour aider votre médecin à déterminer si vous souffrez de battements anormaux du cœur appelés tachycardie supraventriculaire en présence d'ondes larges ou étroites

Les effets de ce médicament :

L'adénosine, l'ingrédient actif de l'adénosine injectable est une substance naturellement présente dans toutes les cellules de votre corps. L'adénosine injectable 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 l'adénosine injectable 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 auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré;
 2. une anomalie du rythme cardiaque appelée maladie du sinus;
 3. une bradycardie (ralentissement des battements du cœur).

L'ingrédient médicamenteux est :

Adénosine

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Chlorure de sodium, eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

L'adénosine injectable est fournie en seringues de plastique jetables contenant 6 mg d'adénosine dans 2 mL (volume de remplissage), en paquet unitaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT l'administration de l'adénosine injectable 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 cœur 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 AVEC CE MÉDICAMENT

L'adénosine injectable 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

L'ADÉNOSINE INJECTABLE est administrée 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.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage lié à l'administration d'adénosine injectable 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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Les effets secondaires les plus courants de l'adénosine injectable comprennent bouffées vasomotrices, dyspnée (essoufflement), oppression thoracique et nausées. Ces effets secondaires qui commencent à se manifester immédiatement après l'administration d'adénosine injectable 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, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Difficulté à respirer		✓	
Inconnu			
Convulsions*		✓	
Battements anormaux (irréguliers, lents ou rapides) du cœur*		✓	

*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. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par l'adénosine injectable.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le conserver à température ambiante contrôlée entre 15°C et 30°C. Si une cristallisation s'est produite, dissoudre les cristaux en réchauffant le produit à la température de la pièce.

NE PAS LE CONSERVER AU RÉFRIGÉRATEUR.

La solution doit être transparente au moment de son utilisation.

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

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada :

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 se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1- 800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : Le 16 juillet 2014



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca