

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Adénosine injectable

3 mg / mL

Fiole de 6 mg / 2 mL
Seringue préremplie de 6 mg / 2 mL
Seringue préremplie de 12 mg / 4 mL

Solution stérile

USP

Antiarythmique

Fresenius Kabi Canada Ltée
45 Vogell Rd, bureau 200
Richmond Hill, ON L4B 3P6

Date de révision :
6 septembre 2016

N° de contrôle : 187183

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Adénosine injectable 3 mg / mL

Fiole de 6 mg / 2 mL
Seringue préremplie de 6 mg / 2 mL
Seringue préremplie de 12 mg / 4 mL

USP

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 intraveineuse, l'adénosine ralentit la conduction nodale auriculo-ventriculaire (AV), peut interrompre les voies de réentrée à travers le nœud AV et peut rétablir le rythme sinusal normal chez les patients atteints de tachycardie paroxystique supraventriculaire (TPSV), y compris la TPSV 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 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 a été rétabli au moyen de 3 mg d'adénosine. On a fait état, dans la presse médicale, d'enfants (y compris des nouveau-nés) atteints de tachycardie paroxystique supraventriculaire (TPSV) 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 (TPSV), comme le flutter auriculaire, la fibrillation auriculaire ou la tachycardie ventriculaire, 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 intraveineuse 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 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 désaminase 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'Adénosine injectable est indiquée pour le rétablissement du rythme sinusal dans la tachycardie paroxystique supraventriculaire (TPSV), y compris la TPSV 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 (p. ex., 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 auriculo-ventriculaire (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 auriculo-ventriculaire (AV) et peut donc entraîner un bloc cardiaque, de courte durée, du premier, deuxième ou troisième degré. 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 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 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 auriculo-ventriculaire (AV). On a observé de tels cas d'arythmies et de troubles de conduction chez environ 55 % des patients.

Asystolie

On a signalé des épisodes transitoires ou prolongés d'asystolie, 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 sévère de leurs symptômes. La perfusion d'adénosine chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) a entraîné une altération de la fonction respiratoire. Il faut donc éviter d'administrer l'Adénosine injectable à des patients atteints d'une MPOC ou d'asthme.

On doit arrêter le traitement par Adénosine injectable 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 fœtus en ressente les effets. Cependant, puisqu'on ne sait pas si l'adénosine 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 pour rétablir le rythme normal dans les cas de tachycardie paroxystique supraventriculaire (TPSV). 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 **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 général, on doit user de prudence lorsqu'on administre l'adénosine 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 pouvant altérer la fonction hémodynamique et entraîner une grave bradycardie ou un bloc auriculo-ventriculaire (AV).

Interactions médicamenteuses

Médicaments agissant sur le cœur :

L'adénosine s'est révélée efficace quand on l'a administrée en présence d'autres médicaments agissant sur le cœur comme 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 serait associée, quoique rarement, à des cas de fibrillation ventriculaire** (voir **MISES EN GARDE**). En raison d'effets dépresseurs synergiques sur les nœuds sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires (SA et AV), il faut user de prudence lorsqu'on administre l'Adénosine injectable en présence de ces agents.

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.

Dipyridamole:

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

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 auriculo-ventriculaire (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 minute. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : bouffées vasomotrices (18 %), dyspnée (12 %), oppression thoracique (7 %) et nausées (3 %).

Système cardiovasculaire

Bouffées vasomotrices (18 %), céphalées (2 %), transpiration, palpitation, douleur thoracique et 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.

Système respiratoire

Essoufflement/dyspnée (12 %), oppression thoracique (7 %), hyperventilation et 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 et douleur à la nuque et dorsalgie (moins de 1 %).

Système gastro-intestinal

Nausées (3 %) et goût métallique, serrement dans la gorge, et sensation d'oppression à l'aîne (moins de 1 %).

Les effets indésirables qui suivent ont été signalés dans le contexte de l'expérience acquise depuis la commercialisation de l'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 plus des facteurs suivants : (1) la gravité de l'effet indésirable; (2) la fréquence de déclaration d'un tel effet; (3) la force du rapport de causalité avec le médicament, ou une combinaison de ces facteurs.

Système cardiovasculaire : Asystolie prolongée, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, élévation transitoire de la tension artérielle, bradycardie, fibrillation auriculaire et torsades de pointes (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Système respiratoire : Bronchospasme

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

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. Suivant l'arrêt de la perfusion d'adénosine, ces patients se sont vu administrer de 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 rapide par voie intraveineuse. 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.

Patients 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.

Patients pédiatriques

Patients pédiatriques de poids corporel < 50 kg :

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

Doses supplémentaires : Si la dose initiale ne fait pas cesser la tachycardie paroxystique supraventriculaire (TPSV) 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 bolus d'une irrigation 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 d'une solution de 3 mg/mL), l'adénosine injectable peut être diluée davantage, dans un contenant en verre adéquat, à l'aide de solution physiologique salée jusqu'à l'obtention d'une concentration finale variant entre 0,3 et 1 mg/mL, comme suit :

Concentration voulue (mg/mL)	Volume d'adénosine injectable, 3 mg/mL, requis (mL)	Volume de diluant requis (mL)	Volume final de la solution diluée (mL)
0,3	1	9	10
1	1	2	3

Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. Jeter toute portion inutilisée.

Patient de poids corporel \geq 50 kg :

Administer 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 : Il faut inspecter les solutions d'adénosine injectable afin d'en déceler la présence de particules ou d'une coloration anormale avant de les administrer.

Pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. N'utiliser aucune solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite.

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 amenant la solution à la température ambiante. La solution doit être transparente au moment de son utilisation.

Conserver le produit dans sa boîte jusqu'au moment de l'utiliser. Les seringues jetables sont destinées à un usage unique.

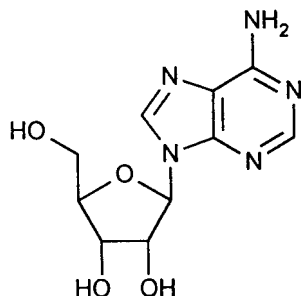
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom commun : Adénosine

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

Formule développée :



Poids moléculaire : 267,2

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. Son 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 présentée en fioles de 6 mg/2 mL et en seringues préremplies de 6 mg/2 mL et de 12 mg/4 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 se situe entre 4,5 et 7,5. **L'Adénosine injectable ne contient ni agent de conservation, ni colorant, ni additif.**

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

L'Adénosine injectable doit être conservée à température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C. Fioles à dose unique et seringues préremplies à usage unique. Conserver le produit dans sa boîte jusqu'au moment de l'utiliser. Jeter toute portion inutilisée. **Ne pas réfrigérer**, car la solution risque de se cristalliser. Si la cristallisation s'est produite, dissoudre les cristaux en amenant la solution à la température ambiante. La solution doit être transparente au moment de son utilisation.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

L'Adénosine injectable est présentée sous forme de solution apyrogène stérile dans une solution physiologique salée comme suit :

Code des produits :

- C605102 Fioles à dose unique de 2 mL et à bouchon à bout cassable contenant 6 mg d'adénosine/2 mL de solution (3 mg/mL); conditionnement de 10.
- C000000 Seringue préremplie de 5 mL à usage unique contenant 6 mg d'adénosine/2 mL de solution (3 mg/mL). Présentée en cartons contenant 10 seringues conditionnées individuellement dans une boîte.
- C000000 Seringue préremplie de 5 mL à usage unique contenant 12 mg d'adénosine/4 mL de solution (3 mg/mL). Présentée en cartons contenant 10 seringues conditionnées individuellement dans une boîte.

Le bouchon des fioles et celui des seringues sont exempts de latex de caoutchouc naturel.

MODE D'UTILISATION DE LA SERINGUE

Le nouveau système d'administration par seringue TopPac^{MD} s'adapte aisément à la plupart des vanes de raccordement de lignes périphériques sans l'utilisation d'une aiguille. Aucune aiguille n'est fournie avec le système d'administration d'adénosine injectable par seringue TopPac^{MD}. Si l'utilisation d'une aiguille s'avère nécessaire pour effectuer 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 bouchon du verrou luer. Tenir le piston et pousser le corps de pompe vers le haut pour diminuer la résistance. Tirer le corps de pompe vers le bas jusqu'à ce que tout l'air soit expulsé. 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 son capuchon, ni la courber délibérément ou la casser manuellement. TopPac^{MD} est un système d'administration sans latex en plastique et est une marque déposée de Schott. Jeter sans délai toute portion du produit inutilisée dans la seringue. Pour plus de renseignements sur l'utilisation de la seringue TopPac^{MD} d'adénosine injectable, consulter les diagrammes.

UTILISER UNE TECHNIQUE ASEPTIQUE

1. Retirer le bouchon du verrou luer.



2. Tenir le piston et pousser le corps de pompe vers le haut pour diminuer la résistance.



3. Tirer le corps de pompe vers le bas jusqu'à ce que tout l'air soit expulsé.



PHARMACOLOGIE

Études chez des animaux

Électrophysiologie cardiaque

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

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 auriculo-ventriculaire (AV) 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 raison d'une dose initiale de 4,8 mg/kg et d'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 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.

Études chez les humains

L'adénosine à une dose de 83 mcg/kg a mis fin à la tachycardie paroxystique supraventriculaire (TPSV) 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 mcg/kg/min chez des sujets humains conscients, a donné lieu à une augmentation de la fréquence cardiaque (de 33 battements/min), à une hausse de la tension artérielle systolique (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 mcg/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 mcg/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 bronchoconstriction liée à la concentration chez des patients asthmatiques, mais pas chez les non-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 (PCO_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 l'humain.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë d'une dose unique 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 la souris et à plus de 48 mg/kg chez le rat.

Toxicité aiguë de doses multiples administrées par voie intraveineuse

Rat

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. Un groupe témoin a reçu l'excipient.

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, de l'ataxie a été observée 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 survécu jusqu'à la fin de l'étude.

Chien

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 l'excipient. On a observé une incidence plus élevée de diminution d'activité et de ptyalisme chez le groupe traité durant la première heure qui a suivi 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 que l'adénosine s'administre 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.

Mutagénicité

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 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 tératologie

En cultures cellulaires, l'adénosine présente à des concentrations millimolaires produit une diversité d'altérations chromosomiques. Chez le rat et la 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/m^2] a entraîné une diminution de la spermatogenèse et une augmentation de spermes anormaux, ce qui reflète l'aptitude de l'adénosine à induire des aberrations chromosomiques.

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. Adenocard^{MD} (adénosine injectable, USP, 3 mg/mL), monographie du produit novateur, Astellas Pharma Canada, Inc., n° de contrôle 141264, 15 août 2014.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Adénosine injectable 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 l'Adénosine injectable. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

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. Elle 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 présentez 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 médicinal est :

Adénosine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chlorure de sodium, eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

L'Adénosine injectable se présente sous la forme d'une solution stérile dans un sérum physiologique normal. Elle renferme 3 mg d'adénosine/mL et est conçue pour être injectée dans une veine (circulation sanguine). Le produit est offert en fioles ainsi qu'en seringues préremplies comme suit :

- fioles de 6 mg/2 mL
- seringues préremplies de 6 mg/2 mL
- seringues préremplies de 12 mg/4 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de recevoir 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 comme une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- de toutes les autres maladies dont vous souffrez présentement ou que vous avez eues dans le passé;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'Adénosine injectable et d'autres médicaments peuvent interagir les uns avec les autres. Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales. Plus particulièrement, vous devez informer votre médecin si vous prenez l'un des produits 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 sous la forme d'une injection effectuée directement dans le système sanguin. Ce médicament ne doit être utilisé qu'en présence d'une surveillance cardiaque et dans des installations dotées 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 pourrait administrer une ou deux autres injections de 12 mg.

Chez les enfants pesant moins de 50 kg

La quantité du médicament que l'on administrera est déterminée en fonction du poids. Si la première injection ne ralentit pas la fréquence cardiaque, on pourrait administrer d'autres injections.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage lié à l'utilisation de l'adénosine injectable n'a été signalé. Si vous croyez que vous avez reçu une trop grande quantité du médicament, discutez-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 secondaires 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 du produit ne durent généralement que 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 vertigineuse, 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.

Outre les effets signalés plus haut, les événements indésirables énumérés ci-dessous ont été rapportés depuis la commercialisation du produit :

asystolie prolongée (arrêt cardiaque), augmentation passagère de la tension artérielle et bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des bronchioles).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Difficulté à respirer		√	
Inconnu			
Convulsions*		√	
Battements anormaux (irréguliers, lents ou rapides) du cœur*		√	

*Impossibilité 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 complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'Adénosine injectable, veuillez communiquer avec votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez-le à température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C. Conservez-le dans sa boîte jusqu'au moment de l'utiliser.

NE LE RÉFRIGÉREZ PAS.

La solution doit être transparente au moment de son utilisation.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais
1 866 678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Ce dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
45 Vogell Rd, bureau 200
Richmond Hill, ON L4B 3P6

Dernière révision : 6 septembre 2016

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, **Fresenius Kabi Canada Ltée**, au : 1 877 821-7724.