

Adénosine injectable, USP 3 mg/mL

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 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 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 artérioles 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 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'Adénosine injectable, USP 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.

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

L'Adénosine injectable, USP 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 exerce son activité en réduisant la conduction nodale 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.

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 à des patients recevant de la digoxine ou de la digoxine conjointement avec du vérapamil. Il est recommandé d'avoir à sa disposition le nécessaire permettant d'instituer les mesures de réanimation appropriées.

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.

Arhythmies 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'extrasytotes ventriculaires, de tachycardie ventriculaire polymorphe, de torsades de pointes, d'extrasytotes auriculaires, de bradycardie sinusale, de tachycardie sinusale, de pause postextrasytologique et de degrés divers de bloc du nœud AV. On a observé de tels cas d'arhythmies 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 à des patients atteints d'une MPOC ou d'asthme.

On doit arrêter le traitement avec l'adénosine 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**.)

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 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 dépressifs synergiques sur les nœuds SA et AV, il faut user de prudence lorsqu'on administre l'adénosine 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 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.

Appareil 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'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. Étant donné que ces effets ont été volontairement déclarés au sein d'une population de taille indéterminée, qu'ils sont associés à 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**).

Appareil respiratoire Bronchospasme.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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. 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, USP 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 i.v., 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 TPS 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
1,0	1	2	3

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

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.

Patient 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 : 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.

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.

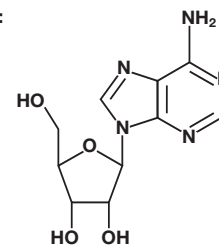
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

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 et 238 °C.

Composition : L'Adénosine injectable, USP 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 ou 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 à 7,5. **L'Adénosine injectable, USP ne contient ni agent de conservation, ni colorant, ni additif.**

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

L'Adénosine injectable, USP doit être conservée à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C. Fioles et seringues à dose unique. 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, USP est présentée sous forme de solution aprotrogène stérile en sérum physiologique normal et conditionnée en fioles ou en seringues à dose unique.

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.

CP010102 Seringues de verre BD Hypack^{MD} jetables de 6 mg dans 2 mL (volume de solution); conditionnement unitaire.

CP010104 Seringues de verre BD Hypack^{MD} jetables de 12 mg dans 4 mL (volume de solution); conditionnement unitaire.

Le bouchon des fioles et des seringues est exempt de latex de caoutchouc naturel.

Mode d'utilisation de la seringue

Le système d'administration par seringue BD Hypack^{MD} s'adapte aisément à la plupart des valves de raccordement des intraveineuses sans devoir recourir à une aiguille. Une aiguille n'est pas fournie avec le système d'administration de l'Adénosine injectable, USP par seringue BD Hypack^{MD}. S'il s'avère nécessaire de recourir à une aiguille pour l'injection de l'adénosine injectable directement dans une veine, l'embout Luer Lock adaptable peut recevoir une aiguille de calibre 18 ou 20. Expulser l'air de la seringue avant de l'utiliser. Les seringues et les fioles sont conçues pour un **usage unique** seulement. Jeter sans délai toute portion du produit qui pourrait subsister dans la fiole ou la seringue. 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. BD Hypack^{MD} est une marque déposée de Becton, Dickinson and Company, É.-U.

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.

Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724