

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adenosina Hikma, 6 mg/2 ml, soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 3 mg di adenosina.

Ogni fiala da 2 ml contiene 6 mg di adenosina (6 mg/2 ml).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni fiala contiene 7.08 mg di sodio (come sodio cloruro).

Adenosina Hikma contiene 9 mg di sodio cloruro per ml (corrispondenti a 3.54 mg di sodio per ml). Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione sterile, limpida, incolore, priva di particelle.

pH: 4.5 – 7.5

Osmolarità: 270 - 330 mOsm/Kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rapida conversione al normale ritmo sinusale delle tachicardie parossistiche sopraventricolari incluse quelle associate a vie accessorie di conduzione (sindrome di Wolff-Parkinson-White).

Popolazione pediatrica

Rapida conversione al normale ritmo sinusale delle tachicardie parossistiche sopraventricolari in bambini e adolescenti da 0 a 18 anni di età.

Indicazioni per la diagnostica

Ausilio nella diagnosi di tachicardie sopraventricolari a complessi larghi o stretti. Sebbene Adenosina Hikma non converta il flutter atriale, la fibrillazione atriale o la tachicardia ventricolare a ritmo sinusale, il rallentamento della conduzione atrioventricolare (AV) aiuta la diagnosi di attività atriale.

Sensibilizzazione delle indagini elettrofisiologiche intracavitare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adenosina Hikma è destinato al solo uso ospedaliero in ospedali forniti di attrezzature di monitoraggio e di rianimazione cardiorespiratoria, disponibili per l'uso immediato. Adenosina Hikma deve essere usato solo quando esistono strutture per il monitoraggio cardiaco. I pazienti che sviluppano un blocco AV di grado elevato non devono essere sottoposti ad ulteriori incrementi di dosaggio.

Posologia

Adulti

Dose iniziale: 3 mg somministrati in bolo endovenoso rapido (in 2 secondi).

Seconda dose: se la prima somministrazione non sopprime la tachicardia sopraventricolare entro 1 o 2 minuti, deve essere effettuata un'ulteriore somministrazione di 6 mg in bolo endovenoso rapido.

Terza dose: se la seconda somministrazione non sopprime la tachicardia sopraventricolare entro 1 o 2 minuti, devono essere somministrati 12 mg in bolo endovenoso rapido.

Dosi addizionali o più elevate non sono raccomandate

Popolazione pediatrica

Lo schema posologico raccomandato per il trattamento della tachicardia parossistica sopraventricolare nella popolazione pediatrica è:

- primo bolo di 0.1 mg/kg peso corporeo (dose massima 6 mg)
- aumento di 0.1 mg/kg peso corporeo finché necessario per eliminare la tachicardia parossistica sopraventricolare (dose massima 12 mg).

Anziani

Vedere le dosi raccomandate per gli adulti.

Modo di somministrazione

Adenosina Hikma deve essere somministrata per iniezione endovenosa rapida in bolo in accordo con lo schema posologico sopra riportato. Per essere certi che la soluzione raggiunga la circolazione sistemica somministrare direttamente in vena o in una linea endovenosa. Se somministrato in una linea endovenosa, il medicinale deve essere iniettato il più prossimalmente possibile e deve essere seguito da un rapido lavaggio con soluzione salina. Se somministrato attraverso una vena periferica, si deve usare una cannula ad ampio calibro.

Adenosina Hikma deve essere usato solo quando esistono strutture per il monitoraggio cardiaco. I pazienti che sviluppano un blocco AV di grado elevato non devono essere sottoposti ad ulteriori incrementi di dosaggio.

Dose per la diagnostica

Deve essere utilizzato lo schema posologico a dosi crescenti sopra riportato fino ad ottenere le sufficienti informazioni diagnostiche.

4.3 Controindicazioni

Adenosina Hikma è controindicato nei pazienti che presentano:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Sindrome del seno malato, blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado (ad eccezione dei pazienti con pacemaker artificiale funzionante).
- Malattia polmonare cronica ostruttiva con evidenza di broncospasmo (ad es. asma bronchiale).
- Sindrome del QT lungo.
- Grave ipotensione.
- Stati di insufficienza cardiaca scompensata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Avvertenze speciali:

Poichè esiste la possibilità che si instaurino aritmie cardiache transitorie durante la conversione delle tachicardie sopraventricolari a ritmo sinusale normale, la somministrazione deve essere effettuata in ospedali sotto stretto monitoraggio elettrocardiografico e con strumentazione di rianimazione cardiorespiratoria disponibile per l'utilizzo immediato in caso di necessità. Durante la somministrazione è necessario un monitoraggio ECG continuo poichè esiste la possibilità che si instaurino aritmie cardiache potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.2).

Poiché può causare ipotensione rilevante, l'adenosina deve essere usata con cautela nei pazienti con stenosi della coronaria sinistra principale, ipovolemia non corretta, patologia cardiaca per stenosi valvolare, shunt sinistro-destro, pericardite o versamento pericardico, disfunzione autonoma o stenosi carotidea con insufficienza cerebrovascolare.

L'adenosina deve essere usata con cautela nei pazienti con infarto del miocardio recente, insufficienza cardiaca grave o difetti di conduzione minore (blocco AV di primo grado, blocco di branca) che possono peggiorare in modo transitorio durante l'infusione.

L'adenosina deve essere usata con cautela nei pazienti con fibrillazione o flutter atriale e specialmente in quelli con conduzione anomala attraverso vie accessorie poichè particolarmente in quest'ultimo caso si può manifestare un aumento della conduzione attraverso tali vie.

Sono stati riportati rari casi di grave bradicardia. Alcuni casi si sono verificati in pazienti sottoposti di recente a trapianto; in altri casi era presente una malattia senoatriale occulta. La presenza di bradicardia grave deve essere considerata come segno di una sottostante patologia di base e può potenzialmente favorire l'insorgenza di torsioni di punta, specialmente in pazienti con intervallo QT prolungato. Nei pazienti sottoposti di recente (meno di 1 anno) a trapianto cardiaco, si è osservato un aumento di sensibilità del cuore nei confronti dell'adenosina.

Dal momento che nè il rene nè il fegato intervengono nella degradazione dell'adenosina esogena, la presenza di insufficienza epatica o renale non dovrebbe

interferire sull'attività dell'adenosina.

Il dipiridamolo, quale noto inibitore della captazione di adenosina, può potenziare l'azione dell'adenosina. Pertanto si suggerisce di non somministrare adenosina a pazienti che prendono dipiridamolo; se l'uso di adenosina è indispensabile si deve interrompere 24 ore prima la somministrazione di dipiridamolo oppure la dose di adenosina deve essere notevolmente ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Adenosina Hikma ha mostrato di non essere efficace in pazienti con tachicardia atriale o ventricolare o tachicardie attribuibili a fibrillazione atriale o flutter atriale.

Precauzioni:

L'instaurarsi di angina, bradicardia severa, ipotensione severa, insufficienza respiratoria (potenzialmente fatale), o arresto cardiaco/asistolia (potenzialmente fatale), deve portare all'interruzione immediata della terapia.

Adenosina Hikma deve essere usata con attenzione anche nel caso di pazienti con storia di angina pectoris instabile.

L'adenosina può provocare convulsioni nei soggetti predisposti a convulsioni. Nei pazienti con storia di convulsioni/crisi epilettiche, la somministrazione di adenosina deve essere attentamente monitorata.

A causa del possibile rischio di torsioni di punta, l'adenosina deve essere usata con cautela nei pazienti con intervallo QT prolungato, sia se questo è indotto da farmaco o di origine metabolica. Adenosina Hikma è controindicata nei pazienti con sindrome da QT lungo (vedere paragrafo 4.3).

L'adenosina può precipitare o aggravare il broncospasmo (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Adenosina Hikma contiene 9 mg di sodio cloruro per ml (corrispondente a 3.54 mg di sodio per ml), per cui è essenzialmente "senza sodio".

Popolazione pediatrica

Adenosina Hikma può scatenare aritmie atriali e quindi portare all'accelerazione ventricolare nei bambini con sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW). Vedere anche paragrafo 5.1.

L'efficacia della somministrazione intraossea non è stata stabilita.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il dipiridamolo inibisce la captazione cellulare ed il metabolismo di adenosina e potenzia l'azione di adenosina. In uno studio il dipiridamolo ha incrementato di 4 volte gli effetti dell'adenosina.

A seguito della somministrazione concomitante è stata segnalata asistolia.

Pertanto si consiglia di non somministrare adenosina a pazienti trattati con dipiridamolo; se l'uso di adenosina è indispensabile si deve interrompere 24 ore prima la somministrazione di dipiridamolo oppure la dose di adenosina deve essere notevolmente ridotta (vedere paragrafo 4.4).

Evitare l'uso di aminofillina, teofillina e delle altre xantine, che sono tutti antagonisti competitivi dell'adenosina, nelle 24 ore che precedono la somministrazione di adenosina.

Evitare cibi e bevande che contengono xantine (tè, caffè, cioccolato e bevande a base di cola) per almeno 12 ore prima della somministrazione di adenosina.

Adenosina Hikma può interagire con altri farmaci che inibiscono la conduzione cardiaca (ad es. beta-bloccanti, digitale, verapamil) o che ne accelerano la conduzione (ad es. i beta-simpaticomimetici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di adenosina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva. Adenosina Hikma non è raccomandato in gravidanza, eccetto il caso in cui il medico consideri i benefici superiori al rischio potenziale.

Allattamento

Non è noto se i metaboliti dell'adenosina siano escreti nel latte materno. Adenosina Hikma non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Questi effetti indesiderati sono generalmente lievi, di breve durata (in genere meno di 1 minuto) e ben tollerati dal paziente. Tuttavia possono verificarsi gravi reazioni avverse.

Le metilxantine come l'aminofillina o la teofillina endovenose sono state usate per porre fine ad effetti indesiderati persistenti (50-125 mg per iniezione endovenosa lenta).

Gli eventi avversi sono classificati secondo la frequenza:

Molto comune (>1/10), Comune (>1/100, <1/10), Non comune (>1/1000, <1/100), Raro (>1/10000, <1/1000), Molto raro (<1/10000), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema immunitario	
Non nota:	- Reazione anafilattica (incluso angioedema e reazioni della pelle come oricaria e eruzione cutanea)
Disturbi psichiatrici	
Comune:	- Apprensione

Patologie del sistema nervoso	
Comune:	- Cefalea - Vertigini, sensazione di testa leggera
Non comune:	- Aumento della pressione intracranica
Molto raro:	- Aggravamento dell'ipertensione intracranica transitorio e reversibile in modo spontaneo e rapido
Non nota:	- Perdita di coscienza/sincope - Convulsioni, specialmente in pazienti predisposti (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio	
Non comune	- Visione offuscata
Patologie cardiache	
Molto comune:	- Bradicardia - Pausa sinusale, battiti mancanti - Extrasistoli atriali - Blocco atrioventricolare - Disturbi dell'eccitabilità ventricolare come extrasistoli ventricolari, tachicardia ventricolare non sostenuta - Asistolia (solitamente transitoria e auto-limitante)
Non comune:	- Tachicardia sinusale - Palpitazioni
Molto raro:	- Fibrillazione atriale - Grave bradicardia non corretta da atropina e che può richiedere una temporanea stimolazione - Disturbi dell'eccitabilità ventricolare incluse la fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4)
Non nota:	- Ipotensione a volte severa - Asistolia/arresto cardiaco, a volte fatale specialmente in pazienti con sottostante patologia cardiaca ischemica/patologie cardiache - Infarto del miocardio/rialzo del segment ST, specialmente in pazienti con patologie dell'arteria coronaria gravi e pre-esistenti (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	
Molto comune:	- Rossore
Non nota:	- Stroke/attacco ischemico transitorio; secondaria agli effetti emodinamici dell'adenosina, inclusa l'ipotensione (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	- Dispnea (o urgenza di inspirare profondamente)
Non comune:	- Iperventilazione
Molto raro:	- Broncospasmo (vedere paragrafo 4.4)
Non nota:	- Insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4) - Apnea/arresto respiratorio,
Sono stati riportati casi di insufficienza respiratoria, broncospasmo, apnea e arresto respiratorio con esito fatale.	
Patologie gastrointestinali	
Comune:	- Nausea
Non comune:	- Sapore metallico
Non nota:	- Vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	- Dolore/pressione al petto, sensazione di costrizione/oppresione toracica
Comune:	- Sensazione di bruciore
Non comune:	- Sudorazione - Sensazione di malessere generale, debolezza, dolore
Molto raro:	- Reazioni al sito di iniezione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare ipotensione severa, bradicardia o asistolia. L'emivita di adenosina è molto breve e gli effetti indesiderati (quando si manifestano) si dovrebbero risolvere velocemente.

La somministrazione endovenosa di aminofillina o teofillina può essere necessaria. La valutazione farmacocinetica indica che le metil xantine sono antagonisti competitivi dell'adenosina e che le concentrazioni terapeutiche della teofillina bloccano i suoi effetti esogeni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB10

Nucleoside endogeno con effetto vasodilatatore periferico/antiaritmico.

Farmaco anti-aritmico.

Meccanismo d'azione

L'adenosina è un nucleoside purinico presente in tutte le cellule dell'organismo. Studi farmacologici condotti in diverse specie animali hanno mostrato che l'adenosina ha un effetto dromotropo negativo sul nodo atrioventricolare (AV).

Nell'uomo l'adenosina somministrata per via endovenosa rapida rallenta la conduzione a livello del nodo AV. Quest'azione può interrompere i circuiti di rientro che coinvolgono il nodo AV e ristabilire il ritmo sinusale in pazienti con tachicardie parossistiche sopraventricolari. Una volta che il circuito di rientro è stato interrotto, la tachicardia si arresta e si ristabilisce il ritmo sinusale.

Effetti farmacodinamici

Una sola interruzione acuta del circuito è generalmente sufficiente per arrestare la tachicardia.

Dal momento che le fibrillazioni e i flutter atriali non coinvolgono il nodo AV nel circuito di rientro, l'adenosina non riduce queste aritmie.

Rallentando transitoriamente la conduzione AV, è più facile valutare l'attività atriale da registrazioni dell'ECG e quindi l'uso di adenosina può aiutare la diagnosi di tachicardie a complessi larghi o stretti.

L'Adenosina può essere utile durante indagini elettrofisiologiche per determinare il sito del blocco AV o per determinare in alcuni casi di pre-eccitazione, se la conduzione si manifesta da una via accessoria o attraverso il nodo AV.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi controllati in pazienti pediatrici con adenosina per la conversione della tachicardia parossistica sopraventricolare (PSVT). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia dell'adenosina nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni con PSVT sono considerate stabilite sulla base di un ampio uso clinico e dei dati della letteratura (studi in aperto, case report, linee guida cliniche).

La revisione della letteratura ha identificato 14 studi in cui l'adenosina per via endovenosa è stata utilizzata per l'interruzione acuta della tachicardia sopraventricolare (SVT) in circa 450 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 ore e 18 anni. Gli studi erano eterogenei in termini di età e schemi di dosaggio. La SVT è stata interrotta nel 72-100% dei casi nella maggior parte degli studi pubblicati.

I dosaggi utilizzati variavano da 37,5 mcg/kg a 400 mcg/kg. Diversi studi hanno discusso una mancanza di risposta a dosi iniziali inferiori a 100 mcg/kg.

A seconda della storia clinica del bambino, dei sintomi e della diagnosi ECG, l'adenosina è stata utilizzata nella pratica clinica sotto la supervisione di esperti in bambini con tachicardia stabile a complesso QRS ampio e sindrome di Wolff-Parkinson-White, tuttavia i dati attualmente disponibili non supportano un'indicazione pediatrica. In totale sono stati descritti 6 casi di aritmie indotte da adenosina (3 di fibrillazione atriale, 2 di flutter atriale, 1 di fibrillazione ventricolare) in 6 bambini di età

compresa tra 0 e 16 anni con sindrome WPW manifesta o nascosta, di cui 3 guariti spontaneamente e 3 trattati con amiodarone +/- cardioversione (vedere anche paragrafo 4.4).

L'adenosina è stata utilizzata come ausilio alla diagnosi delle tachicardie sopraventricolari a complessi larghi o stretti nelle stesse dosi del trattamento della tachicardia sopraventricolare. Sebbene l'adenosina non converta il flutter atriale, la fibrillazione atriale o la tachicardia ventricolare in ritmo sinusale, il rallentamento della conduzione AV aiuta nella diagnosi dell'attività atriale.

Tuttavia, i dati attualmente disponibili non supportano un'indicazione pediatrica per l'uso dell'adenosina a fini diagnostici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

E' impossibile studiare l'adenosina negli studi classici di farmacocinetica. Essa è presente in tutte le cellule dell'organismo sotto differenti forme e gioca un ruolo importante nella produzione e utilizzazione dei composti altamente energetici. Esiste nell'organismo, soprattutto a livello degli eritrociti e delle cellule endoteliali dei vasi sanguigni, un sistema efficace di captazione e di riciclaggio. La sua emivita *in vitro* è stata stimata < 10 secondi. *In vivo* l'emivita è probabilmente più breve.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati pre-clinici di rilievo per il medico prescrittore oltre a quelli già inclusi in altre sezioni del RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Il contenuto della fiala è inteso per la somministrazione di una singola dose. Qualsiasi parte rimanente del contenuto della fiala deve essere eliminata immediatamente dopo l'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare sopra i 30°C.

Non refrigerare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale trasparenti di vetro di tipo I.

Confezioni da 10 fiale poste in vassoi di plastica in astucci di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare precauzione.

Qualsiasi frazione del medicinale non utilizzata o materiale di scarto deve essere eliminato in accordo con la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, 8 A-B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047915018 - 6 mg/2 ml, Soluzione Iniettabile, 10 Fiale In Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO