

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adenosina AHCL 30 mg/10 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 3 mg di adenosina.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 30 mg di adenosina.

Eccipiente con effetto noto: ogni ml di soluzione contiene 3,54 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore, priva di particelle visibili. pH compreso tra 6.0 e 7.5 circa e osmolalità compresa tra 261 e 319 mOsm/kg circa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adenosina per infusione endovenosa (EV) è un vasodilatatore coronarico da usare in concomitanza a tecniche radiodiagnostiche di perfusione miocardica, in quei pazienti che non sono in grado di eseguire esercizio fisico adeguato o per i quali l'esercizio fisico è controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'infusione di adenosina è riservata all'uso ospedaliero dove siano disponibili attrezzature per il monitoraggio cardiaco e per la rianimazione cardiorespiratoria per un uso immediato, se necessario.

Deve essere somministrato dove siano disponibili attrezzature per il monitoraggio cardiaco e per la rianimazione cardio-respiratoria così come avviene per il test da sforzo. Durante la somministrazione dell'infusione di adenosina è necessario un controllo elettrocardiografico continuo poiché potrebbe presentarsi aritmia con pericolo di vita. Si devono monitorare frequenza cardiaca e pressione sanguigna ogni minuto.

Adulti:

1. L'infusione di adenosina deve essere somministrata non diluita in infusione endovenosa periferica continua alla dose di 140 µg/kg/min per sei minuti usando una pompa per infusione. Si raccomanda di utilizzare siti venosi separati per la somministrazione dell'infusione di adenosina e del radionuclide, in modo da evitare un effetto bolo dell'adenosina.
2. Per garantire un tempo sufficiente alla comparsa del picco nel flusso sanguigno coronarico iniettare il radionuclide dopo tre minuti di infusione di adenosina. La vasodilatazione ottimale si raggiunge dopo sei minuti di infusione di adenosina.
3. Per evitare un effetto bolo dell'adenosina, misurare la pressione nel braccio opposto a quello dell'infusione di adenosina.

Utilizzare la seguente tabella per determinare la velocità di infusione dell'infusione di adenosina non diluita in relazione al peso corporeo (dose totale 0,84 mg/kg).

Peso del paziente (kg)	Velocità di infusione (ml/min)
45-49	2,1
50-54	2,3
55-59	2,6
60-64	2,8
65-69	3,0
70-74	3,3
75-79	3,5
80-84	3,8
85-89	4,0
90-94	4,2
95-99	4,4
100-104	4,7

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di adenosina nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani:

Vedere le raccomandazioni posologiche per gli adulti.

4.3 Controindicazioni

L'infusione di adenosina è controindicata in pazienti che presentano:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado, sindrome del nodo del seno ad eccezione dei pazienti con pacemaker funzionante.
- Sindrome del QT lungo.
- Grave ipotensione.
- Angina instabile non stabilizzata adeguatamente dalla terapia medica.
- Insufficienza cardiaca non compensata.
- Malattia polmonare cronica ostruttiva con evidenza di broncospasmo (ad es. asma bronchiale).

- Uso concomitante di dipiridamolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'adenosina è riservata all'uso ospedaliero dove siano disponibili attrezzature per il monitoraggio cardiaco e per la rianimazione cardiorespiratoria per un uso immediato, se necessario.

Durante la somministrazione è necessario un controllo elettrocardiografico continuo poiché potrebbe insorgere aritmia con pericolo di vita (vedere paragrafo 4.2).

Poiché l'infusione di adenosina può causare ipotensione rilevante, deve essere usato con precauzione nei pazienti con stenosi della coronaria sinistra principale, ipovolemia non corretta, stenosi valvolare, shunt sinistro-destro, pericardite o versamento pericardico, disfunzione autonoma o stenosi carotidea con insufficienza cerebrovascolare. L'infusione di adenosina deve essere interrotta nei pazienti nei quali si evidenzia ipotensione persistente o sintomatica. Sono stati riportati casi di attacco cerebrovascolare / attacco ischemico transitorio, secondari agli effetti emodinamici dell'adenosina.

Ci sono state segnalazioni di infarto miocardico poco dopo l'uso di Adenosina AHCL. L'adenosina deve essere usata con precauzione nei pazienti con infarto del miocardio recente o insufficienza cardiaca grave. L'adenosina deve essere usata con cautela nei pazienti con difetti di conduzione minore (blocco AV di primo grado, blocco di branca) che possono peggiorare in modo transitorio durante l'infusione.

L'adenosina può provocare convulsioni nei soggetti predisposti a convulsioni.

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

Sono stati riportati casi rari di bradicardia grave. Alcuni casi si sono verificati in pazienti sottoposti di recente a trapianto; in altri casi era presente una malattia seno-atriale occulta. La presenza di bradicardia grave deve essere considerata come segno di una sottostante patologia di base e quindi il trattamento deve essere interrotto. Una grave bradicardia favorirebbe l'insorgenza di aritmia da torsione di punta, specialmente in pazienti con intervallo QT prolungato. Sino ad ora comunque, durante l'infusione continua di adenosina non è stato riportato nessun caso di torsione di punta.

Il trattamento deve essere interrotto anche in caso di insufficienza respiratoria (potenzialmente fatale), asistolia/arresto cardiaco (potenzialmente fatale), angina, bradicardia grave o ipotensione grave.

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.

L'adenosina può far precipitare o peggiorare il broncospasmo (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Adenosina AHCL contiene 9 mg di cloruro di sodio per ml (corrispondenti a 3,54 mg di sodio per ml). Si deve tenere conto di ciò per i pazienti a regime dietetico iposodico.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il dipiridamolo inibisce l'uptake intracellulare e il metabolismo dell'adenosina e potenzia l'azione dell'adenosina. In uno studio il dipiridamolo ha incrementato di 4 volte gli effetti dell'adenosina. Si raccomanda quindi di non somministrare infusione di 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 fortemente ridotta.

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

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

L'adenosina può interagire con farmaci che tendono a deprimere la conduzione cardiaca.

4.6 Fertilità, Gravidanza e Allattamento

Gravidanza:

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. L'uso di adenosina durante la gravidanza non è raccomandato, eccetto il caso in cui il medico consideri i benefici superiori ai rischi potenziali.

Allattamento:

Non è noto se i metaboliti dell'adenosina siano escreti nel latte materno.

L'infusione di adenosina non deve essere usata durante l'allattamento.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti correlati all'attività farmacologica dell'adenosina sono frequenti, ma generalmente si riducono spontaneamente e sono di breve durata. Qualora l'effetto non fosse tollerabile interrompere l'infusione.

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 ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema immunitario:

Non nota: reazione anafilattica (incluse angioedema e reazioni cutanee come orticaria ed eruzione cutanea).

Patologie cardiache:

- *comune*: depressione del segmento ST, tachicardia ventricolare sostenuta o non, blocco AV (vedere paragrafo 4.4).

L'infusione deve essere interrotta se si sviluppa un blocco AV di secondo o terzo grado prolungato. Se si presenta un blocco AV di primo grado osservare attentamente il paziente poiché un quarto dei pazienti può sviluppare un blocco di grado più alto.

- *non comune*: bradicardia, a volte grave (vedere paragrafo 4.4),
- *non nota*: asistolia/arresto cardiaco (fatale in alcuni casi, in particolare nei pazienti con sottostante cardiopatia ischemica/patologie cardiache, vedere paragrafo 4.4): tachicardia sinusale, fibrillazione atriale, fibrillazione ventricolare.

Patologie del sistema nervoso:

- *molto comune*: cefalea
- *comune*: capogiri, sensazione di vuoto mentale, parestesie
- *raro*: tremori, sonnolenza
- *non nota*: perdita di coscienza/sincope, convulsioni, particolarmente in pazienti predisposti (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'occhio:

- *raro*: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

- *raro*: tinnito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

- *molto comune*: dispnea (o bisogno di inspirare profondamente)
- *raro*: broncospasmo (vedere paragrafo 4.4), congestione nasale
- *molto raro*: insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4)

- *non nota*: apnea/arresto respiratorio

Sono stati riportati casi di insufficienza respiratoria, broncospasmo e apnea/arresto respiratorio con esito fatale.

Patologie gastrointestinali:

- *molto comune*: disturbi addominali
- *comune*: secchezza delle fauci
- *non comune*: sensazione di gusto metallico
- *non nota*: nausea, vomito

Patologie renali e urinarie:

- *raro*: urgenza urinaria

Patologie vascolari:

- *molto comune*: rossore
- *comune*: ipotensione, talvolta grave (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

- *molto comune*: dolore o pressione al torace, senso di costrizione/oppressione al torace
- *comune*: disturbi alla gola, al collo e alla mascella
- *non comune*: sudorazione, disturbi alle gambe, alle braccia o alla schiena, sensazione di malessere generale, debolezza/dolore
- *molto raro*: reazioni nella sede di iniezione

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

- *raro*: sensazione fastidiosa al capezzolo

Disturbi psichiatrici:

- *non comune*: nervosismo

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

Un eventuale sovradosaggio causerebbe ipotensione grave, bradicardia o asistolia. L'emivita ematica dell'adenosina è molto breve e gli effetti collaterali dell'infusione di adenosina (quando si presentano) si risolvono velocemente interrompendo l'infusione. In questi casi può essere necessaria la somministrazione endovena di aminofillina o teofillina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri Preparati Cardiaci, Codice ATC: C01EB10

Nucleoside endogeno ad azione vasodilatatoria periferica/anti-aritmica.

L'adenosina è un potente vasodilatatore nella maggior parte dei distretti vascolari, tranne che nelle arteriole renali afferenti e nelle vene epatiche dove esercita vasocostrizione. Adenosina esplica i suoi effetti farmacologici attivando i recettori purinici (recettori cellulari di superficie dell'adenosina A₁ e A₂). Sebbene non sia noto l'esatto meccanismo mediante il quale l'attivazione del recettore dell'adenosina determini rilassamento della muscolatura liscia vascolare, ci sono evidenze per sostenere sia il meccanismo dell'inibizione dell'uptake del calcio riducendone la corrente attraverso i canali lenti, sia il meccanismo dell'attivazione dell'adenilciclasi attraverso i recettori A₂ nelle cellule muscolari lisce. Adenosina può ridurre il tono vascolare modulando la neurotrasmissione simpatica. L'uptake intracellulare di adenosina è mediato da uno specifico sistema di trasporto nucleosidico transmembrana. Una volta all'interno della cellula, l'adenosina è rapidamente fosforilata ad adenosina monofosfato dall'adenosinchinasi, o deaminata a inosina dall'adenosindeaminasi. Questi metaboliti intracellulari dell'adenosina non sono vasoattivi.

Studi di valutazione del flusso mediante Doppler endovascolare coronarico hanno dimostrato che l'infusione di adenosina endovenoso a 140 µg/kg/min produce, approssimativamente nel 90% dei casi, un'iperemia coronarica massima (relativa alla papaverina intracoronarica) entro 2-3 minuti dall'inizio dell'infusione. La velocità del flusso ematico coronarico ritorna ai livelli basali entro 1-2 minuti dall'interruzione dell'infusione di adenosina.

L'incremento del flusso ematico causato da adenosina nelle arterie coronariche normali è significativamente maggiore rispetto a quanto si verifica nelle arterie stenotiche. Adenosina ridistribuisce il flusso ematico coronarico dall'endocardio all'epicardio e può ridurre il flusso ematico coronarico collaterale, inducendo quindi un'ischemia regionale.

È stato dimostrato che nell'uomo, l'infusione continua di adenosina provoca una leggera diminuzione, dose-dipendente, della pressione arteriosa media e un effetto cronotropo positivo dose-correlato, dovuti molto probabilmente ad una stimolazione simpatica. L'inizio di questo riflesso, che aumenta il battito cardiaco, si presenta più tardi rispetto all'effetto cronotropo/dromotropo negativo. Questo effetto differenziale si osserva principalmente dopo somministrazione di bolo, spiegando così l'uso potenziale dell'adenosina sia nel trattamento delle aritmie sopraventricolari se somministrato come bolo, sia come vasodilatatore coronarico se somministrato in infusione.

Sebbene adenosina agisca sulla conduzione cardiaca, è stato somministrato, in modo sicuro ed efficace, anche in presenza di altri farmaci cardioattivi o

vasoattivi come beta-bloccanti, calcio-antagonisti, nitrati, ACE-inibitori, diuretici, digitale o anti-aritmici.

Popolazione pediatrica

Una revisione della letteratura ha identificato tre studi in cui un'infusione endovenosa di adenosina è stata utilizzata in combinazione con imaging di perfusione miocardica con radionuclidi alla dose di 0,14 mg/kg di peso corporeo/min per 2-4 minuti in pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese a 18 anni. Lo studio principale ha incluso 47 pazienti di età compresa tra 1 mese a 18 anni di età e ha dimostrato una sensibilità del 87% (IC 52-97%) e una specificità del 95% (IC 79-99%) per imaging di risonanza magnetica cardiovascolare in condizioni di stress farmacologico con adenosina per via endovenosa alla dose di 0,14 mg /kg/minuto per 3 minuti. Non sono stati segnalati eventi avversi nello studio. Tuttavia, i dati attualmente disponibili sono considerati molto limitati per supportare l'uso di adenosina a scopo diagnostico nella popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È impossibile studiare l'adenosina con i metodi farmacocinetici classici. Essa è presente in tutte le cellule dell'organismo sotto differenti forme e gioca un ruolo importante nella produzione di energia e nella sua utilizzazione. 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 inferiore a 10 secondi. *In vivo* l'emivita può essere anche più corta.

La presenza di insufficienza epatica o renale non interferisce sulla attività di adenosina dal momento che né il rene né il fegato intervengono nella degradazione della adenosina esogena.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi nell'animale per valutare il potenziale cancerogeno di adenosina poiché l'adenosina è naturalmente presente in tutte le cellule viventi.

Non sono stati condotti studi controllati di riproduttività sugli animali con adenosina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 36 mesi.

Dopo apertura il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione. Non refrigerare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro di tipo I (10 ml) chiari e trasparenti, chiusi con tappi in gomma clorobutilica. Le confezioni da 6 flaconcini sono confezionate in una vaschetta in PVC contenuta in una scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è solo per uso singolo. Il prodotto deve essere ispezionato visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione. Si deve utilizzare solo una soluzione limpida e incolore. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044325013 - "30 mg/10 ml soluzione per infusione" 6 flaconcini in vetro da 10 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

2 Novembre 2016

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco