

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KRENOSIN 6 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di 2 ml di Krenosin contiene 6 mg di adenosina (3mg/ml).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Popolazione pediatrica

Rapida conversione a ritmo sinusale delle tachicardie parossistiche sopraventricolari nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Krenosin è destinato al solo uso ospedaliero in ospedali forniti di attrezzature di monitoraggio e di rianimazione cardiorespiratoria disponibili per l'uso immediato.

Deve essere somministrato in iniezione rapida I.V. in bolo in accordo con lo schema posologico a dosi crescenti sotto riportato. Per essere sicuri che la soluzione raggiunga la circolazione sistemica somministrare direttamente in vena o mediante linea di infusione; l'infusione deve essere praticata il più prossimalmente possibile e deve essere seguita da un rapido lavaggio con soluzione fisiologica.

Krenosin 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 I.V. in bolo rapido (iniezione di 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 rapido I.V.,
- terza dose: se la seconda somministrazione non sopprime la tachicardia sopraventricolare entro 1 o 2 minuti, devono essere somministrati 12 mg in bolo rapido I.V.

Non si consigliano dosi addizionali o più elevate.

Popolazione pediatrica:

Durante la somministrazione di Krenosin attrezzature di rianimazione cardiorespiratoria devono essere disponibili per l'uso immediato, se necessario.

Krenosin richiede il monitoraggio continuo e la registrazione dell'ECG durante la sua somministrazione.

Il dosaggio raccomandato per il trattamento della tachicardia sopraventricolare parossistica nella popolazione pediatrica è il seguente:

- primo bolo di 0,1 mg / kg di peso corporeo (dose massima di 6 mg)
- incrementi di 0,1 mg / kg di peso corporeo fino a raggiungere la soppressione della tachicardia sopraventricolare (dose massima di 12 mg).

Non è stato effettuato alcuno studio pediatrico controllato

Modo di somministrazione

Krenosin deve essere somministrato in iniezione rapida I.V. in bolo in vena o mediante linea di infusione. Se somministrato attraverso una linea di infusione, essa deve essere praticata il più prossimalmente possibile e deve essere seguita da un rapido lavaggio con soluzione fisiologica.

Se somministrato attraverso una vena periferica, si deve usare una cannula ad ampio calibro.

Anziani:

Posologie identiche a quelle raccomandate per gli adulti.

4.3 Controindicazioni

Krenosin è controindicato in pazienti che presentano:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6,1;
- blocco AV di secondo o terzo grado, sindrome del seno malato, ad eccezione dei pazienti con pacemaker funzionante;
- malattia polmonare cronica ostruttiva con evidenza di broncospasmo (quale asma bronchiale);
- sindrome del QT lungo;
- ipotensione severa;

- stati di insufficienza cardiaca non compensata.
Krenosin non deve essere somministrato a pazienti trattati con dipiridamolo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione deve essere effettuata in ospedali da personale medico qualificato sotto stretto monitoraggio elettrocardiografico e con strumentazione di rianimazione cardiorespiratoria disponibile per l'utilizzo immediato in caso di necessità poiché esiste la possibilità che si instaurino aritmie cardiache transitorie, potenzialmente fatali, durante la conversione delle tachicardie sopraventricolari a ritmo sinusale (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

Poiché può causare ipotensione rilevante, Krenosin 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.

Krenosin deve essere usato con precauzione 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.

Krenosin deve essere usato con cautela nei pazienti con fibrillazione/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 rari casi di grave bradicardia e alcuni pazienti hanno richiesto un pace-maker temporaneo. 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.

La comparsa di bradicardia grave può potenzialmente favorire l'insorgenza di torsioni di punta, specialmente in pazienti con intervallo QT prolungato.

Gli effetti dell'adenosina non sono bloccati dall'atropina.

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.

In pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva l'adenosina può precipitare o aggravare il broncospasmo (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Krenosin contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Popolazione pediatrica

Krenosin può scatenare aritmie atriali e quindi può portare a un'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 d' interazione

Il dipiridamolo quale inibitore della captazione di adenosina può potenziare l'azione di Krenosin; in uno studio il dipiridamolo ha incrementato di 4 volte gli effetti dell'adenosina. Krenosin non deve quindi essere somministrato a pazienti trattati con dipiridamolo; se l'uso di Krenosin è indispensabile si deve interrompere 24 ore prima la somministrazione di dipiridamolo oppure la dose di adenosina deve essere notevolmente ridotta.

Evitare l'uso di aminofillina, teofillina e delle altre xantine, nelle 24 ore che precedono la somministrazione di Krenosin, 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 di Krenosin.

L'adenosina può interagire con i farmaci che modificano la conduzione cardiaca.

L'uso concomitante di digossina e verapamil con l'adenosina può essere raramente associato con l'insorgenza di fibrillazione ventricolare. A causa del possibile effetto additivo o sinergico con l'azione depressiva sui nodi SA e AV, l'adenosina dovrebbe essere usata con cautela in presenza di tali farmaci. L'uso di adenosina in pazienti che ricevono digitale può essere raramente associato con l'insorgere di fibrillazione ventricolare (vedere paragrafo 4.8).

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. In assenza di evidenze sull'innocuità fetale della adenosina, Krenosin non deve essere usato in gravidanza, eccetto il caso in cui il medico consideri i benefici superiori al rischio.

Allattamento

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

Pertanto Krenosin non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

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

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).

Le reazioni avverse sono state raggruppate in classi secondo sistemi/organi e secondo frequenza utilizzando la seguente convenzione: 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.

Per le reazioni avverse che si basano esclusivamente sull'esperienza post-marketing, la frequenza è riportata come "non nota".

Patologie cardiache

- Molto comuni:
 - bradicardia,
 - pausa sinusale,
 - blocco atrioventricolare,
 - extrasistoli atriali,
 - battiti di scappamento,
 - disturbi dell'eccitabilità ventricolare come extrasistoli ventricolari, tachicardia ventricolare non sostenuta.
- Non comuni:
 - tachicardia sinusale,
 - palpitazioni.
- Molto rari:

- grave bradicardia, non corretta da atropina e che può richiedere una temporanea stimolazione,
- fibrillazione atriale,
- eccitabilità ventricolare, inclusa torsioni di punta, e fibrillazione ventricolare (vedere paragrafo 4.4).
- non nota:
 - asistolia/arresto cardiaco, a volte fatale specialmente in pazienti con sottostante patologia cardiaca ischemica/patologie cardiache (vedere paragrafo 4.4);
 - infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, specialmente in pazienti con malattia coronarica grave preesistente (vedere paragrafo 4.4);
 - arteriospasma coronarico che può portare a infarto miocardico.

La bradicardia indotta da adenosina predispone a disturbi dell'eccitabilità ventricolare, incluse fibrillazione ventricolare e torsioni di punta che giustificano le raccomandazioni del paragrafo 4.2.

Sono stati riportati rari casi di fibrillazione ventricolare, che hanno talvolta richiesto la rianimazione o hanno avuto esito fatale. In molti di questi casi vi era uso concomitante di digossina e, meno frequentemente, di digossina e verapamil (vedere paragrafo 4.5).

Le aritmie cardiache sopra menzionate si presentano al momento della conversione a ritmo sinusale.

Patologie del Sistema Nervoso

- Comuni:
 - cefalea,
 - capogiri/confusione della mente.
- Non comuni:
 - oppressione cranica.
- Molto rari:
 - aggravamento di 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 comuni:
 - disturbi visivi (visione offuscata).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- Molto comuni:
 - dispnea (o urgenza di inspirare profondamente).
- Non comuni:
 - iperventilazione.
- Molto rari:
 - broncospasmo (vedere paragrafo 4.4).

- Non nota:
 - insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4),
 - apnea / arresto respiratorio.Sono stati riportati casi con esito fatale di insufficienza respiratoria, broncospasmo, apnea/arresto respiratorio.

Patologie gastrointestinali

- Comuni:
 - nausea.
- Non comuni:
 - sapore metallico.
- Non nota:
 - vomito.

Patologie vascolari

- Molto comuni:
 - rossore (flushing).
- Non nota
 - ipotensione a volte severa
 - evento cerebrovascolare/attacco ischemico transitorio; secondario agli effetti emodinamici di adenosina, inclusa ipotensione (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Molto comuni:
 - senso di costrizione toracica/dolore toracico/pressione toracica.
- Comuni:
 - sensazione di bruciore.
- Non comuni:
 - pesantezza agli arti superiori,
 - dolori alle braccia, al collo e alla schiena,
 - sudorazione,
 - sensazione di malessere generale / debolezza / dolore.
- Molto rari:
 - reazioni al sito di iniezione.

Disturbi psichiatrici

- Comuni:
 - ansietà.

Disturbi del sistema immunitario

- Non nota
 - Reazioni anafilattiche (compresi angioedema e reazioni della pelle come orticaria e rash)

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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Adenosina ha una emivita breve (meno di 10 secondi). In relazione all'attività farmacologica di adenosina i ben noti sintomi indotti dalla somministrazione in bolo (mal di testa, arrossamenti, dispnea, ipotensione, aritmia, blocco AV...) possono aggravarsi.

Il sovradosaggio può causare ipotensione severa, bradicardia e asistolia. Gli eventi avversi sono generalmente transitori (in seguito a infusione I.V., tutti i sintomi si risolvono entro 1 o 2 minuti dal termine).

Il trattamento di qualsiasi evento avverso prolungato deve essere individualizzato e sintomatico.

Le metilxantine, come la teofillina e l'aminofillina, agiscono da antagonisti dei recettori dell'adenosina e possono essere utilizzate per neutralizzare qualsiasi effetto persistente o fastidioso.

In caso di asistole prolungata è necessaria la stimolazione con pace-maker intracavitario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia cardiaca - altri preparati cardiaci.

Codice ATC: C01EB10

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 Krenosin (adenosina), somministrato 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. La 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.

Popolazione pediatrica

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

La revisione della letteratura ha identificato 14 studi in cui adenosina endovenosa è stata utilizzata per la soppressione della tachicardia sopraventricolare (SVT) in acuto per un totale di 450 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 ore e 18 anni. Gli studi erano eterogenei in termini di età e di protocolli di dosaggio. La tachicardia sopraventricolare si è risolta tra il 72 e il 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 evidenziato una mancanza di risposta a partire da dosi inferiori a 100mcg/kg.

A seconda della storia clinica del bambino, dei sintomi e della diagnosi elettrocardiografica, l'adenosina è stata utilizzata nella pratica clinica, sotto la supervisione di esperti, in bambini affetti da tachicardia con complesso QRS largo stabile e sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW), tuttavia, i dati attualmente disponibili non supportano un'indicazione pediatrica. In totale 6 casi di aritmie indotte da adenosina (3 per fibrillazione atriale, 2 per flutter atriale, 1 per fibrillazione ventricolare) sono stati descritti in 6 bambini da 0 a 16 anni con sindrome di WPW manifesta o latente, di cui 3 si sono risolti spontaneamente e 3 hanno richiesto terapia con amiodarone più o meno cardioversione (vedere anche paragrafo 4.4).

L'adenosina è stata utilizzata come un aiuto per la diagnosi di tachicardie sopraventricolari con complessi larghi o stretti alle stesse dosi per il trattamento della tachicardia sopraventricolare. Sebbene l'adenosina non converte il flutter atriale, la fibrillazione atriale o la tachicardia ventricolare al ritmo sinusale, il rallentamento della conduzione AV aiuta la diagnosi di attività atriale. Tuttavia, i dati attualmente disponibili non supportano un'indicazione pediatrica per l'impiego di adenosina a scopi diagnostici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'adenosina possiede delle caratteristiche che rendono impossibile la

classica realizzazione di studi ADME. 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 inferiore a 10 secondi. "In vivo" l'emivita è probabilmente più corta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- acqua per preparazioni iniettabili
- sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

Non è nota la compatibilità con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare in frigorifero. Non utilizzare il residuo di un flaconcino già iniziato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 6 flaconcini in vetro chiaro di tipo I contenenti 2 ml di soluzione dosata 3 mg/ml, cioè 6 mg di adenosina per flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Krenosin è pronto per l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRENOSIN 6 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso - 6
flaconcini: AIC n. 028990012

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione: 11 Ottobre 1996
Data del rinnovo più recente: 30 Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco