RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ADENOCOR 6 mg/2 ml, solution injectable.
(Adénosine)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon d'Adenocor solution injectable contient 6 mg d'Adénosine, soit 3 mg/ml.
Excipient à effet notoire : 1 ml de solution injectable contient 3,54 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

- Solution injectable.
- Adenocor est une solution limpide, incolore, stérile, prête à l'emploi.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques :

Conversion rapide à un rythme sinusal normal des tachycardies paroxystiques supraventriculaires, y compris celles associées à des phénomènes de réentrée (syndrome de Wolff-Parkinson-White).

Population pédiatrique
Conversion rapide en rythme sinusal normal de la tachycardie paroxystique supraventriculaire chez les enfants âgés de 0 à 18 ans.

Indications diagnostiques :

. Aide au diagnostic des tachycardies supraventriculaires à complexes larges ou fins.

. Bien que l'adénosine ne soit pas efficace dans le traitement du flutter auriculaire, de la fibrillation auriculaire et des tachycardies ventriculaires, le ralentissement de la conduction au niveau AV permet le diagnostic d'une activité auriculaire.

. Sensibilisation des explorations électrophysiologiques endocavitaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Adenocor doit être utilisé uniquement en milieu hospitalier disposant de monitoring et de moyens de réanimation cardiorespiratoire immédiatement disponibles en cas de nécessité. Il doit être administré en injection IV rapide (bolus) selon le schéma posologique ci-dessous. Afin d'être certain que la solution atteigne la circulation systémique, l'administration peut se faire soit directement dans la veine, soit en perfusion; dans ce cas l'injection doit être la plus proximale possible et suivie d'un rinçage par sérum physiologique.

Les patients chez qui survient un bloc auriculo-ventriculaire de degré élevé à une certaine dose, ne doivent pas recevoir de doses supplémentaires.

Doses thérapeutiques

Adultes :

Dose initiale : 3 mg administrés sous forme d'un bolus intraveineux (injection en 2 secondes).

Deuxième dose : dans le cas où la première dose n'arrête pas la tachycardie supraventriculaire en 1 à 2 minutes, 6 mg seront alors administrés sous forme d'un bolus intraveineux.

Troisième dose : si la deuxième dose n'arrête pas la tachycardie supraventriculaire en 1 à 2 minutes, 12 mg seront alors administrés sous forme d'un bolus intraveineux.

Des doses supérieures ne sont pas recommandées.

Population pédiatrique :

Lors de l'administration d'adénosine, l'équipement de réanimation cardiorespiratoire doit être disponible pour un usage immédiat si nécessaire. L'adénosine est destinée à une utilisation avec un suivi continu et un enregistrement de l'ECG pendant l'administration.

La posologie recommandée pour le traitement de la tachycardie paroxystique supraventriculaire dans la population pédiatrique est :
- Premier bolus de 0,1 mg/kg de poids corporel (dose maximale de 6 mg)

- Incréments de 0,1 mg/kg de poids corporel, le cas échéant, pour parvenir à l'arrêt de la tachycardie supraventriculaire (dose maximale de 12 mg)

Mode d'administration

L'adénosine doit être administrée par injection intraveineuse (IV) en bolus rapide dans une veine ou dans une ligne IV. Si elle est administrée dans une ligne IV, elle doit être injectée de façon aussi proximale que possible, et suivie par un rinçage rapide de solution saline. Si elle est administrée par une veine périphérique, une canule de gros calibre doit être utilisée.

Sujets âgés :

Posologies identiques à celles recommandées chez l'adulte.

Doses diagnostiques

Le schéma posologique décrit ci-dessus sera utilisé jusqu'à obtention des renseignements diagnostiques.

4.3 Contre-indications

L'utilisation d'Adenocor devra être contre-indiquée chez les patients présentant:

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- une bradycardie

- hypotension sévère

- états décompensés d'insuffisance cardiaque,
- un bloc AV de second ou troisième degré (sauf chez les patients appareillés avec un pacemaker),
- une "maladie du sinus" (sauf chez les patients appareillés avec un pacemaker),
- maladie pulmonaire obstructive chronique (tel que l'asthme bronchique).
- une hypersensibilité connue à l'adénosine ou à l'un des excipients.

- syndrome de QT long.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Adenocor doit être utilisé uniquement en milieu hospitalier disposant de monitoring et de moyens de réanimation cardiorespiratoire immédiatement disponibles en cas de nécessité. Pendant l'administration, un monitoring continu de l'ECG est nécessaire vu que des arythmies avec issus fatals pourraient survenir. (Voir section 4.2)

Etant donné que l'adénosine possède le potentiel pour causer une hypotension significative, elle sera administrée avec précaution chez les patients présentant une sténose de l'artère principale coronaire gauche, une hypovolémie non corrigée, un rétrécissement valvulaire cardiaque, un shunt gauche-droite, une péricardite ou un épanchement péricardique, un dysfonctionnement du système nerveux autonome, ou une sténose carotidienne avec insuffisance vasculaire cérébrale.

Adenocor doit être utilisé avec prudence chez des patients avec un infarctus récent du myocarde, une insuffisance cardiaque sévère ou chez des patients avec des troubles de conduction mineurs (bloc A-V du premier degré, bloc de branche) qui pourraient s'aggraver transitoirement pendant l'administration.

L'adénosine peut provoquer des convulsions chez des patiënts susceptibles à des convulsions.

Adenocor sera utilisé avec précaution chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire en particulier chez ceux avec une voie de conduction accessoire puisque particulièrement cette dernière peut favoriser la conduction par cette voie anormale.

Des rares cas de bradycardie sévère ont été rapportés. Certains cas sont survenus chez des patients récemment transplantés du cœur, dans les autres cas une maladie sino-auriculaire occulte était présente. La survenue d'une bradycardie sévère doit être considérée comme un avertissement d'une affection sous-jacente et pourrait potentiellement favoriser la survenue de torsades de pointes, particulièrement chez des patients avec des intervalles QT prolongées.

Chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque récente (de moins d'un an) on a observé une sensibilité accrue du cœur à l'adénosine.

L'adénosine peut précipiter ou aggraver un bronchospasme. (Voir sections 4.3 et 4.8)

La survenue d'une insuffisance respiratoire (potentiellement fatale) ou d'asystolie/arrêt cardiaque (potentiellement fatal), d'angor, de bradycardie sévère ou d'hypotension sévère doit conduire à l'arrêt immédiat de l'administration.

Si chez des patients traités par du dipyridamole, l'utilisation d'Adenocor est jugée indispensable, l'administration du dipyridamole devrait être arrêtée 24 heures au préalable ou la dose d'adénosine devrait être réduite de façon significative.

Adenocor contient 9 mg de chlorure de sodium par ml (correspondant à 3,54 mg de sodium par ml).

Adenocor contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement □ sans sodium □.

Population pédiatrique
L'adénosine peut déclencher des arythmies auriculaires et pourrait donc conduire à une accélération ventriculaire chez les enfants atteints de syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Voir également la rubrique 5.1.

L'efficacité de l'administration intra-osseuse n'a pas été établie.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

- Le dipyridamole inhibe la capture et le métabolisme cellulaires d'adénosine et potentialise son action. Dans une étude, la dose effective d'adénosine a été réduite par un facteur de 4.

De ce fait, il est conseillé de ne pas administrer Adenocor à des patients traités par du dipyramidole. Si l'utilisation d'Adenocor est indispensable, l'administration du dipyridamole sera arrêté 24 heures au préalable ou la dose d'adénosine sera réduite de façon significative (Voir section 4.4.).

- L'aminophylline, la théophylline et les autres xanthines sont des antagonistes compétitifs de l'adénosine et ne doivent pas être administrés au moins 24 heures avant l'administration d'Adenocor.

- Les nourritures et boissons contenant des xanthines (thé, café, chocolat, cola) doivent être évités au moins pendant 12 heures avant l'administration d'Adenocor.

- L'adénosine peut interagir avec les médicaments qui perturbent la conduction cardiaque.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse :
Il y a peu ou pas de données sur l'utilisation d'adénosine chez la femme enceinte. Les données issues des études chez des animaux sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité reproductive. L'emploi d'Adenocor pendant la grossesse est déconseillé sauf si le médecin considère que le bénéfice dépasse les risques potentiels.

Allaitement :
Il n'est pas connu si les métabolites d'adénosine sont excrétés dans le lait maternel humain.
Adenocor ne sera pas utilisé pendant la lactation.

4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

N'est pas d'application.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont pour la plupart modérés, de courte duréé (le plus souvent moins d'une minute) et bien tolérés par le patient. Toutefois des réactions sévères peuvent survenir.

Les méthylxanthines tels que l'aminophyline ou la théophyline en I.V. ont été utilisés pour arrêter les effets indésirables persistants (50 – 125 mg en injection intraveineuse lente).

Les effets indésirables repris ci-dessous ont été classés par classe système-organe et par fréquence en utilisant la convention suivante :

Très fréquemment (≥ 1/10) ; Fréquemment (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquemment (≥ 1/1000, < 1/100) ; Rarement (≥ 1/10000, < 1/1000) ; Très rarement (< 1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- **Affections cardiaques**
  - Très fréquemment :

- bradycardie
- pause sinusale, battements sautés
- bloc auriculo-ventriculaire
- extrasystoles auriculaires

- troubles de l'excitabilité ventriculaire tels que des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire non prolongée

- Peu fréquemment :

- tachycardie sinusale
- palpitations

- Très rarement :

- bradycardie sévère qui n'est pas corrigée avec de l'atropine et qui peut parfois nécessiter une stimulation temporaire.
- fibrillation auriculaire.
- excitabilité ventriculaire y compris une fibrillation ventriculaire et torsade de pointes (voir rubrique 4.4).

- Fréquence indéterminée :

- asystolie/arrêt cardiaque, parfois fatal particulièrement chez des patients souffrant d'une maladie ou affection cardiaque ischémique sous-jacente. (voir rubrique 4.4)
- Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST notamment chez les patients avec coronaropathie sévère (voir rubrique 4.4)

- artériospasme coronaire pouvant entraîner un infarctus du myocarde.

• **Affections du système nerveux** :

- Fréquemment :

- céphalées
- vertige, étourdissements / sensation de tête légère

- Peu fréquemment :

- sensation de pression dans la tête

- Très rarement : aggravation de l'hypertension intracrânienne.

Cette aggravation est transitoire et spontanément et rapidement réversible.

- Fréquence indéterminée :

- perte de conscience/syncope
- convulsions, particulièrement chez des patients prédisposés (voir rubrique 4.4).

• **Affections oculaires :**

- Peu fréquemment :

- vision trouble

• **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

- Très fréquemment : dyspnée (ou l'incitation à prendre une respiration profonde).
- Peu fréquemment : hyperventilation.
- Très rarement : bronchospasme (voir également rubrique 4.4).
- Fréquence indéterminée :

- insuffisance respiratoire
- apnée/arrêt respiratoire.

Des cas d'insuffisance respiratoire, de bronchospasmes et d'apnée/arrêt respiratoire avec issus fatals ont été rapportés.

• **Affections gastro-intestinales**

- Fréquemment : nausées.
- Peu fréquemment : goût métallique
- Fréquence indéterminée : vomissements.

- **Affections vasculaires :**

- Très fréquemment : flush facial
- Fréquence indéterminée :

- hypotension parfois sévère,
- Accident vasculaire cérébral / accident ischémique transitoire, secondaire aux effets hémodynamiques de l'adénosine y compris l'hypotension (voir

rubrique 4.4).

• **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Les troubles généraux sont en général très courts mais parfois mal ressentis par le patient par leur intensité. Prévenir le patient de l'intensité sévère de la symptomatologie mais le rassurer par la courte durée (moins d'une minute).

- Très fréquemment :

- pression dans la poitrine/douleur thoracique, impression de constriction/d'oppression thoracique.

- Fréquemment :

- sensation de brûlure.

- Peu fréquemment :

- sueurs
- sensation d'inconfort général / faiblesse/ douleur

- Très rarement : réactions au site d'injection.

• **Affections psychiatriques** :

- Fréquemment : anxiété

• **Affections du système immunitaire :**

- Fréquence indéterminée: réaction anaphylactique (y compris angioedème et réactions cutanées telles que urticaire et rash).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Boîte postale 97 - 1000 Bruxelles Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage peut provoquer une hypotension sévère, une bradycardie ou une asystole.
La demi-vie d'adénosine étant très courte (moins de 10 secondes), les effets indésirables (lorsqu'ils surviennent) disparaissent en général rapidement lorsque l'administration est arrêtée.
Le traitement de quelconque effet indésirable persistant devrait être individualisé et dirigé vers le symptôme spécifique.
Les méthylxanthines tels que la caféine et la théophylline et l'aminophylline sont des antagonistes compétitifs d'adénosine.
L'administration intraveineuse d'aminophylline ou de théophylline peut s'avérer nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : code A.T.C. : C01EB10 Autres préparations cardiologiques

L'adénosine est un nucléoside endogène présent dans toutes les cellules de l'organisme. Les études de pharmacologie réalisées chez différentes espèces animales ont montré que l'adénosine a un effet dromotrope négatif sur le noeud auriculo-ventriculaire (AV).

Chez l'homme, l'adénosine administrée par voie intraveineuse rapide ralentit la conduction dans le noeud AV et permet d'interrompre les tachycardies paroxystiques supraventriculaires dont le circuit de réentrée inclut le noeud AV. Le circuit interrompu, la tachycardie s'arrête et un rythme sinusal normal est rétabli.

Une seule interruption du circuit est normalement suffisante pour arrêter la tachycardie.
En cas de récidives, une nouvelle administration d'adénosine peut être répétée selon le même schéma posologique décrit dans la rubrique "posologie et mode d'administration".
Le noeud AV ne faisant pas partie d'un circuit de réentrée, lors des fibrillations et flutter auriculaires, l'adénosine ne réduit pas ces arythmies.

Parce qu'elle ralentit transitoirement la conduction, l'adénosine facilite l'évaluation de l'activité auriculaire lors des enregistrements électrocardiographiques et, par conséquent, son utilisation peut aider le diagnostic des tachycardies à complexes larges ou fins.

L'adénosine peut être utile pendant les études électrophysiologiques pour localiser un bloc auriculo-ventriculaire ou pour déterminer, dans certains cas de pré-excitation, si la conduction passe par un circuit accessoire ou par le noeud AV.

Population pédiatrique
Aucune étude contrôlée n'a été menée chez des les patients pédiatriques avec l'adénosine pour la conversion de la tachycardie paroxystique supraventriculaire (TPSV). Cependant, l'innocuité et l'efficacité de l'adénosine chez les enfants âgés de 0 à 18 ans atteints de TPSV sont considérées comme établies sur la base de l'abondante utilisation clinique et des données de la littérature (études en ouvert, rapports de cas, lignes directrices cliniques).

Une revue de la littérature a identifié 14 études où l'adénosine en IV a été utilisée pour interrompre d'urgence la tachycardie supraventriculaire (TSV) pour un total d'environ 450 patients pédiatriques âgés de 6 heures à 18 ans. Les études étaient hétérogènes en termes d'âge et de schémas posologiques. La TSV a été interrompue dans 72 à 100 % des cas dans la plupart des études publiées. Les doses utilisées variaient de 37,5 mcg/kg à 400 mcg/kg. Plusieurs études ont évoqué une absence de réponse à des doses initiales inférieures à 100 mcg/kg.

Selon les antécédents cliniques de l'enfant, les symptômes et le diagnostic ECG, l'adénosine a été utilisée dans la pratique clinique sous la supervision d'experts chez des enfants avec tachycardie stable à complexes QRS larges et syndrome de Wolff-Parkinson-White, mais les données actuellement disponibles ne supportent pas une indication pédiatrique. Au total, 6 cas d'arythmie induite par l'adénosine (3 fibrillations auriculaires, 2 flutters auriculaires, 1 fibrillation ventriculaire) ont été décrits chez 6 enfants âgés de 0 à 16 ans avec syndrome WPW manifeste ou caché, dont 3 ont spontanément récupéré et 3 ont nécessité amiodarone +/- cardioversion (voir également la rubrique 4.4).

L'adénosine a été utilisée comme une aide au diagnostic des tachycardies supraventriculaires à complexes larges ou fins à des doses semblables à celles utilisées pour le traitement de la tachycardie supraventriculaire. Bien que l'adénosine ne convertisse pas un flutter auriculaire, une fibrillation auriculaire ou une tachycardie ventriculaire en rythme sinusal, le ralentissement de la conduction AV aide le diagnostic de l'activité auriculaire. Toutefois, les données actuellement disponibles ne supportent pas une indication pédiatrique pour l'utilisation de l'adénosine à des fins diagnostiques.

5.2.Propriétés pharmacocinétiques

L'adénosine possède des propriétés qui rendent impossible la réalisation d'études de pharmacocinétique. Elle est présente sous différentes formes dans toutes les cellules de l'organisme et joue un rôle important dans la production et l'utilisation des systèmes énergétiques. Un système efficace de capture et de recyclage existe dans l'organisme principalement au niveau des érythrocytes et des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Sa demi-vie in vitro a été estimée à moins de 10 secondes. In vivo la demi-vie est probablement plus courte.

5.3.Données de sécurité préclinique
Pas de données disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

La compatibilité avec d'autres médicaments n'est pas connue.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
La date de péremption (exprimée en mois/année) est indiquée sur l'emballage après la mention "EXP".
La préparation est périmée le dernier jour du mois indiqué.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15°-25°C).
Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Etui de six flacons en verre blanc de type I contenant 2 ml de solution à 3 mg/ml (soit 6 mg d'adénosine par flacon).

6.6 Précautions particulières d’élimination

Ne pas utiliser le reliquat d'un flacon entamé.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE169522
LU : 2009040302 – 0197018 (6 flacons)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9/05/1995
Date de dernier renouvellement : 13/03/2009.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2023