

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adenosina Accord 30 mg/10 ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 3 mg de adenosina.

Cada vial de 10 ml contiene 30 mg de adenosina.

Excipientes con efecto conocido: cada ml de solución contiene 3,54 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora libre de partículas visibles. Rango de pH de aproximadamente 6,0 a 7,5 y osmolalidad en un rango de aproximadamente 261 a 319 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adenosina Accord intravenoso (IV) es un vasodilatador coronario para ser utilizado junto con radionúclidos para la imagen de perfusión miocárdica, en pacientes que no pueden hacer ejercicio adecuadamente o en aquellos para los que el ejercicio resulta inapropiado.

4.2. Posología y forma de administración

Adenosina Accord es para usar en hospitales con monitorización y equipo de resucitación cardio-respiratoria disponible para utilizar de forma inmediata si fuera necesario.

Debe ser administrado siguiendo el mismo procedimiento que en las pruebas de esfuerzo en un centro que disponga de instalaciones para la monitorización cardíaca y reanimación cardio-respiratoria. Durante la administración de Adenosina Accord, es necesario un control continuo ECG ya que podría producirse una arritmia con riesgo para la vida del paciente. La frecuencia cardíaca y la presión sanguínea deben estar continuamente controladas.

Adultos:

1. Adenosina Accord debe administrarse sin diluir en forma de perfusión intravenosa periférica continua a razón de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ durante seis minutos utilizando una bomba de perfusión. Se recomienda separar los puntos de administración intravenosa de Adenosina Accord y del radionúclido para evitar un efecto "bolus" de la adenosina.
2. Tras tres minutos de perfusión de Adenosina Accord, se inyecta el radionúclido para dar tiempo suficiente para que se produzca el pico de flujo de sangre coronaria. El efecto vasodilatador óptimo se alcanza con 6 minutos de perfusión de Adenosina Accord.
3. Para evitar un efecto "bolus" de la adenosina, la presión sanguínea debe determinarse en el brazo opuesto al de la perfusión de Adenosina Accord. La tabla que sigue se da como pauta para el ajuste de la velocidad de perfusión de Adenosina Accord no diluido, según el peso corporal (dosis total de 0,84 mg/kg).

<u>Peso del paciente (kg)</u>	<u>Velocidad de la perfusión (ml/min)</u>
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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de adenosina en niños de 0–18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1 pero no puede hacerse una recomendación sobre la posología.

Pacientes de edad avanzada

Ver la dosificación recomendada para adultos.

4.3. Contraindicaciones

Adenosina Accord está contraindicado en pacientes que sufren:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado, enfermedad del seno excepto en pacientes con marcapasos artificial
- síndrome del QT largo
- hipotensión grave
- angina inestable no estabilizada satisfactoriamente con terapia médica
- insuficiencia cardiaca descompensada
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica con evidencia de broncoespasmo (p.e. asma bronquial)
- uso concomitante de dipiridamol (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Adenosina es para usar en hospitales con monitorización y equipo de resucitación cardio-respiratoria disponible para utilizar de forma inmediata si fuera necesario. Durante la administración, es necesario un control continuo ECG ya que puede producirse una arritmia con riesgo para la vida del paciente (ver sección 4.2).

Debido a que puede provocar una hipotensión significativa, Adenosina Accord debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis de la arteria coronaria izquierda, hipovolemia no corregida, estenosis valvular, shunt izquierda-derecha, pericarditis o derrame pericárdico, disfunción autonómica o estenosis de la arteria carótida con insuficiencia cerebrovascular. La perfusión de Adenosina Accord debería suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hipotensión persistente o sintomática.

Ha habido informes de accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio, secundario al efecto hemodinámico de la adenosina.

Ha habido informes de infarto de miocardio poco tiempo después de la administración de Adenosina

Adenosina Accord debe ser utilizado con precaución en pacientes con infarto miocárdico reciente o insuficiencia cardiaca grave. Adenosina Accord debe usarse con precaución en pacientes con defectos menores en la conducción (bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, bloqueo de rama) que podrían verse transitoriamente agravados durante la perfusión.

La adenosina puede desencadenar convulsiones en pacientes que son susceptibles de padecerlas.

Adenosina Accord debe ser usado con precaución en pacientes con fibrilación auricular o flutter y especialmente en aquellos con una vía accesoria ya que en particular estos últimos podrían desarrollar un aumento en la conducción por la vía anómala.

Son excepcionales los casos de bradicardia grave registrados. Algunos se produjeron en pacientes recién transplantados, en algún otro caso se presentó con enfermedad oculta del nódulo sinusal. La aparición de una bradicardia grave debería ser considerada como una advertencia de enfermedad subyacente y debería interrumpirse el tratamiento. La bradicardia grave favorece los episodios de “torsades de pointes”, especialmente en pacientes con intervalos QT prolongados. En la actualidad no se ha informado de ningún caso de “torsades de pointes” durante la perfusión continua de adenosina.

En caso de aparición de insuficiencia respiratoria (potencialmente mortal), asistolia/parada cardiaca (potencialmente mortal), angina, bradicardia grave o hipotensión grave debe también interrumpirse el tratamiento.

En pacientes con trasplante de corazón reciente (menos de 1 año) se ha observado un aumento de la sensibilidad del corazón a la adenosina.

Adenosina puede precipitar o agravar el broncoespasmo (ver secciones 4.3 y 4.8).

Adenosina Accord contiene 9 mg de cloruro de sodio por ml (equivalentes a 3,54 mg por ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas controladas de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El dipiridamol inhibe la recaptación celular de adenosina y su metabolismo y potencia la acción de Adenosina Accord. En un estudio se concluyó que el dipiridamol aumentaba 4 veces la acción de la adenosina. Se aconseja por tanto no administrar Adenosina Accord a pacientes tratados con dipiridamol; si el uso de Adenosina Accord es imprescindible, la administración de dipiridamol debería interrumpirse 24 horas antes, o debería reducirse de forma considerable la dosis de Adenosina Accord.

La aminofilina, teofilina y otras xantinas son antagonistas competitivos de la adenosina y deberían evitarse durante las 24 horas previas a la utilización de Adenosina Accord.

Se deben evitar las comidas y bebidas que contienen xantinas (té, café, chocolate y cola) por lo menos 12 horas antes de la administración de Adenosina Accord.

La adenosina puede interaccionar con medicamentos que tienden a alterar la conducción cardiaca.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de adenosina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar adenosina durante el embarazo a menos que el médico considere que los beneficios superen los riesgos potenciales.

Lactancia:

Se desconoce si los metabolitos de adenosina se excretan en la leche materna.

Adenosina Accord no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevantes.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos relacionados con las características farmacológicas conocidas de la adenosina son frecuentes, pero generalmente auto-limitados y de corta duración. Puede ser necesario interrumpir la perfusión si el efecto no es bien tolerado.

Las metilxantinas, tales como la aminofilina o la teofilina intravenosas, se han utilizado para suprimir los efectos secundarios persistentes (50-125 mg en inyección intravenosa lenta).

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia:

Muy frecuentes ($>1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $<1/100$), Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Muy raras: $<1/10000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- frecuencia no conocida: reacción anafiláctica (incluyendo angioedema y reacciones cutáneas como urticaria y rash).

Trastornos cardiacos:

- frecuentes: depresión del segmento ST, taquicardia ventricular sostenida o no-sostenida, bloqueo AV (ver sección 4.4)

Si se desarrolla un bloqueo AV sostenido de segundo o tercer grado, debe discontinuarse la perfusión. Si se presenta un bloqueo AV de primer grado se deberá observar cuidadosamente el paciente, ya que una cuarta parte de los pacientes evolucionan hacia un grado superior de bloqueo.

- poco frecuentes: bradicardia algunas veces grave (ver sección 4.4)
- frecuencia no conocida: asistolia/parada cardiaca (algunas veces mortal, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica subyacente/trastorno cardiaco ver sección 4.4): taquicardia sinusal, fibrilación auricular, fibrilación ventricular

Trastornos del sistema nervioso:

- muy frecuentes: cefaleas
- frecuentes: mareo, cefalea provocada por la luz, parestesias
- raras: temblores, somnolencia
- frecuencia no conocida: pérdida de conciencia/síncope, convulsiones, especialmente en pacientes predispuestos (ver sección 4.4)

Trastornos oculares:

- raras: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto:

- raras: tinnitus

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- muy frecuentes: disnea (o urgencia de respirar profundamente)
- raras: broncoespasmo (ver sección 4.4), congestión nasal
- muy raras: insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4)
- frecuencia no conocida: apnea/parada respiratoria

Se han notificado casos con desenlace mortal de insuficiencia respiratoria, broncoespasmo y de apnea/parada respiratoria.

Trastornos gastro-intestinales:

- muy frecuentes: molestias abdominales
- frecuentes: sequedad de boca
- poco frecuentes: sabor metálico
- frecuencia no conocida: náuseas, vómitos.

Trastornos renales y urinarios:

- raras: urgencia urinaria

Trastornos vasculares:

- muy frecuentes: sofocos
- frecuentes: hipotensión, algunas veces grave (ver sección 4.4)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- muy frecuentes: dolor u opresión torácica, sensación de constricción/opresión torácica
- frecuentes: molestias en la garganta, en el cuello y en la mandíbula
- poco frecuentes: sudoración, molestias en las piernas, brazos o espalda, sensación de malestar general/debilidad/dolor
- muy raras: reacciones en el punto de inyección.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- raras: molestias en los pezones

Trastornos psiquiátricos:

- poco frecuentes: nerviosismo

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://notificaram.es>

4.9. Sobredosis

La sobredosis causaría hipotensión grave, bradicardia o asistolia. La vida media plasmática de la adenosina es muy corta y los efectos secundarios de Adenosina Accord (en caso de producirse) se resolverían muy rápidamente al interrumpir la perfusión.

Podría resultar necesaria la administración por vía endovenosa de aminofilina o teofilina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados cardíacos, código ATC: C01EB 10

Nucleósido endógeno con efecto vasodilatador periférico / antiarrítmico

La adenosina es un potente vasodilatador de la mayor parte del lecho vascular, excepto en las arteriolas renales aferentes y en las venas hepáticas donde produce vasoconstricción. La adenosina ejerce su acción farmacológica a través de la activación de los receptores purínicos (receptores de adenosina A₁ y A₂ de la superficie celular). Aunque no es conocido el mecanismo exacto por el cual la activación del receptor de adenosina produce una relajación de la musculatura lisa, existen indicios que apoyan tanto la inhibición del flujo lento de entrada de calcio lo que reduce la captación de calcio como la activación de la adenilciclase mediada por los receptores A₂ en las células de la musculatura lisa. La adenosina puede reducir el tono vascular por la modulación de la neurotransmisión simpática. La captación intracelular de adenosina está mediada por un sistema específico de transporte transmembrana nucleosídico. Una vez dentro de la célula, la adenosina es rápidamente fosforilada por la adenosina quinasa a adenosina monofosfato, o desaminada por la adenosinadesaminasa a inosina. Estos metabolitos intracelulares de la adenosina no son vasoactivos.

Los estudios para la determinación del flujo intracoronario mediante un catéter Doppler han demostrado que la administración intravenosa de Adenosina Accord a 140 µg/kg/min produce una hiperemia coronaria máxima (relativa a papaverina intracoronaria) en aproximadamente el 90% de los casos en los 2-3 minutos siguientes al comienzo de la perfusión. La velocidad del flujo de sangre coronaria retorna al nivel basal al cabo de 1-2 minutos tras finalizar la perfusión de Adenosina Accord.

El incremento del flujo sanguíneo causado por Adenosina Accord en las arterias coronarias normales es significativamente mayor que en las arterias estenóticas. Adenosina Accord redistribuye el flujo sanguíneo coronario desde el endocardio hacia el epicardio y puede reducir el flujo sanguíneo coronario colateral e inducir así una isquemia regional.

La perfusión continua de adenosina en el hombre ha demostrado producir una ligera disminución dosis dependiente de la presión arterial media y un efecto cronotrópico positivo dosis dependiente, probablemente debido a estimulación simpaticomimética. El comienzo del incremento reflejo de la frecuencia cardíaca ocurre tras la acción cronotrópica y dromotrópica negativa. Este efecto diferencial puede observarse con más frecuencia después de la inyección en “bolus”, explicando así el uso potencial de la adenosina como tratamiento de las arritmias supraventriculares al ser administrado en “bolus” o como un vasodilatador coronario cuando se administra en perfusión.

A pesar de que Adenosina Accord afecta la conducción cardíaca, se ha administrado de manera segura y efectiva en presencia de otros fármacos cardioactivos o vasoactivos como agentes bloqueantes betaadrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio, nitratos, inhibidores de ECA, diuréticos, digitálicos u otros antiarrítmicos.

Población pediátrica

En la revisión de la literatura se identificaron tres estudios donde la perfusión intravenosa de adenosina se utilizó junto con radionúclidos para la imagen de perfusión miocárdica a dosis de 0,14 mg/kg de peso/min durante 2-4 minutos en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes y 18 años. El estudio más numeroso incluyó 47 pacientes de edades comprendidas entre 1 mes y 18 años y mostró una sensibilidad del 87% (CI 52-97%) y una especificidad del 95% (CI 79-99%) para la imagen de resonancia magnética cardiovascular bajo estrés farmacológico con adenosina intravenosa a dosis de 0,14 mg/kg/min durante 3 minutos. No se notificaron efectos adversos en el estudio. Sin embargo, los datos actualmente disponibles se consideran muy limitados para apoyar el uso de adenosina para el diagnóstico en la población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Resulta imposible estudiar la adenosina según los parámetros clásicos de farmacocinética. Está presente en varias formas en todas las células del organismo en las que desarrolla una importante función en los sistemas de producción y consumo de energía. En el organismo existe un eficaz sistema de recaptación y reutilización, principalmente en los eritrocitos y células endoteliales de los vasos sanguíneos. La vida media "in vitro" se calcula que es de menos de 10 segundos. La vida media "in vivo" puede ser aún menor.

Dado que ni los riñones ni el hígado intervienen en la degradación de adenosina exógena, la eficacia de Adenosina Accord no debe resultar afectada por la insuficiencia renal o hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La adenosina está presente de forma natural en todas las células vivas, por lo que no se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de Adenosina Accord (adenosina) en animales.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con adenosina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Al no haberse realizado estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 36 meses.

Una vez abierto, debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. No refrigerar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de 10 ml de vidrio tipo I neutro transparentes sellados con tapones de caucho de clorobutilo.

Envases con 6 viales acondicionados en bandeja de PVC en una caja de cartón

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es para un solo uso. Debe inspeccionarse visualmente el color y la ausencia de partículas de la solución previamente a la administración del producto. Sólo deben utilizarse las soluciones transparentes e incoloras. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019