

ADENOSINA “BIOL”
ADENOSINA 3 mg / ml
Inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA

Cada ml contiene:

| | |
|---------------------------|------|
| Adenosina..... | 3 mg |
| Cloruro de Sodio..... | 9 mg |
| Agua destilada c.s.p..... | 1 ml |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

En bolo intravenoso rápido: ADENOSINA BIOL lentifica el tiempo de conducción a través del nodo A-V, pudiendo interrumpir las vías de reentrada del nodo A-V y restaurar el ritmo normal sinusal en pacientes con taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), incluyendo TPSV asociado con el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Por infusión intravenosa: ADENOSINA BIOL es un potente vasodilatador en la mayoría de las paredes vasculares a excepción de las arteriolas aferentes renales y las venas hepáticas donde produce vasoconstricción.

INDICACIONES y USO

En bolo intravenoso rápido: Conversión a ritmo sinusal de la taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), incluyendo las taquicardia asociadas con vías de entrada accesorias o anómalas (Síndrome de Wolff-Parkinson-White). De ser clínicamente posible, se deben realizar maniobras vagales (p.e. maniobras de valsalva) previo a la administración de ADENOSINA BIOL. ADENOSINA BIOL, no convierte el aleteo auricular, fibrilación auricular o taquicardia ventricular a un ritmo sinusal normal. En la presencia de aleteo auricular o fibrilación auricular, luego de la administración de ADENOSINA BIOL, puede ocurrir una lentificación moderada y transitoria de la respuesta ventricular.

Por infusión intravenosa: ADENOSINA BIOL es indicada como complemento en estudios de perfusión miocárdica centellográfica con Talio 201 en pacientes incapacitados para realizar adecuadamente ejercicios.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

En bolo intravenoso lento: La Adenosina es un nucleótido endógeno presente en todas las células del organismo. Estudios clínicos controlados, con dosis en bolo de 3, 6, 9 y 12 mg. demostraron que un 60 % de los pacientes con TPSV convirtieron a ritmo sinusal normal un minuto después de la administración intravenosa en bolo de 6 mg de Adenosina (algunos con 3 mg y no con 6 mg); se arribó a un 92 % de conversión con una dosis en bolo de 12 mg. Solo el 7 al 16 % de los pacientes lo recuperaron luego de la administración en bolo de 1 a 4 dosis de placebo. Respuestas similares han sido observadas en una gran variedad de pacientes que incluyen a aquellos que están recibiendo digoxina, a aquellos que padecen el síndrome Wolff-Parkinson-White. La Adenosina no es efectiva en la conversión a ritmo sinusal normal en otros casos diferentes de la TPSV, tales como el aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular. La administración de grandes dosis intravenosas (superiores a 12 mg) disminuye la presión sanguínea por reducción de la resistencia vascular periférica. Fisiológicamente, la Adenosina tiene funciones como metabolito intermedio en la regulación del tono vascular coronario y sistémico, las funciones plaquetarias, la lipólisis en las células adiposas, y la conducción intracardiaca.

Por infusión intravenosa: Se estima que el efecto farmacológico de la Adenosina se produce por activación de los receptores de purina. El exacto mecanismo por el cual relaja los músculos lisos vasculares no es conocido, aunque hay evidencias que sustentan tanto la inhibición del flujo de calcio interno lento reduciendo la incorporación de calcio, como la activación del adenilato ciclasa mediante los receptores A2 de las células musculares lisas. La Adenosina reduce también el tono vascular modulando la neurotransmisión simpática. La captación intracelular de Adenosina es mediada por un sistema específico de transporte de nucleótidos transmembrana. Una vez incorporada a la célula la Adenosina es rápidamente fosforilada a adenosina monofosfato o deaminada a inosina. Ambos metabolitos intracelulares no son vasoactivos.

En estudios de perfusión con Talio 201, la captación miocárdica de Talio 201 es directamente proporcional al flujo sanguíneo coronario. ADENOSINA BIOL incrementa significativamente el flujo sanguíneo de arterias coronarias normales, con pequeño o ningún incremento en arterias estenóticas. ADENOSINA Biol. Causa una absorción relativamente menor de Talio 201 en áreas irrigadas por arterias coronarias estenóticas, v.g. se observa una mayor diferencia en la captación de Talio 201 después de administrar ADENOSINA BIOL entre las áreas abastecidas por vasos normales y las áreas abastecidas por vasos estenóticos que la que se observa antes de administrar ADENOSINA BIOL.

FARMACOCINÉTICA

Cuando la Adenosina es administrada por vía intravenosa es captada rápidamente por las células de la circulación (principalmente por eritrocitos y células vasculares endoteliales); este proceso involucra un carrier sistémico específico transmembrana de nucleótidos, que es reversible, no saturable y simétricamente bidireccional. Intracelularmente, la Adenosina es rápidamente

metabolizada por fosforilación por acción de una adenosinquinasa AMP, o vía deaminación a inosina en el citosol. Debido a que la adenosinquinasa tiene un menor Km y Vmax que la adenosindeaminasa, la deaminación juega un rol significativo solo cuando la Adenosina citosólica satura la vía fosforilativa. La inosina formada por deaminación deja la célula intacta o puede ser degradada a hipoxantina, xantina y finalmente ácido úrico. El AMP formado por fosforilación, es incorporado al pool de alta energía celular. Mientras la Adenosina extracelular es incorporada a la célula con una vida media de aproximadamente 10 segundos en la sangre, las cantidades excesivas pueden ser deaminadas por una ecto-forma de adenosin deaminasa. La Adenosina tiene acción inmediata y no requiere intervención hepática o renal para su activación o inactivación.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

En bolo intravenoso rápido: ADENOSINA BIOL debe ser administrada por bolo rápido por una ruta intravenosa periférica. Para estar seguro que la solución ha alcanzado la circulación sistémica debe ser administrada directamente en vena o, de utilizarse una línea intravenosa, debe ser administrada lo más cercana al paciente posible y seguido de un flujo salino rápido.

Las dosis intravenosas recomendadas son las siguientes:

Dosis inicial: 6 mg administrado como bolo intravenoso rápido (administrado en un período de 1 a 2 segundos).

Administración posterior: Si con la primera dosis no se logra la eliminación de la taquicardia supraventricular dentro de los 1 a 2 minutos, se debe administrar 12 mg por bolo intravenoso rápido. Estos 12 mg, de ser necesario, pueden ser repetidos una segunda vez.

Dosis mayores de 12 mg no son recomendadas.

NOTA : Como todas las drogas de uso parenteral, se debe revisar la ampolla o vial visualmente previo a la administración, los cuales deben contener una solución límpida y libre de partículas.

Por infusión intravenosa: Debe ser administrada como infusión intravenosa periférica continua. La dosis recomendada para adultos es 140 mcg/kg/minuto infundida en 6 minutos. Dosis total: 0.84 mg/kg.

La dosis requerida de Talio 201 debe ser inyectada a la mitad de la infusión de ADENOSINA BIOL (por ejemplo, después de 3 minutos), y puede ser inyectada directamente en el mismo set de infusión por ser ambas drogas física y químicamente compatibles. La inyección debe realizarse lo más cerca posible al acceso venoso para prevenir incremento inadvertido en la dosis de Adenosina que se está administrando. No existen datos sobre la seguridad y eficacia de protocolos de infusión alternativos ni tampoco sobre la administración por ruta intracoronaria.

El siguiente nomograma de infusión puede ser utilizado para determinar la velocidad de infusión apropiada en relación al peso corporal:

| <i>Peso del paciente en kg</i> | <i>Velocidad de Infusión ml/min</i> |
|------------------------------------|---|
| 45 | 2.1 |
| 50 | 2.3 |
| 55 | 2.6 |
| 60 | 2.8 |
| 65 | 3.0 |
| 70 | 3.3 |
| 75 | 3.5 |
| 80 | 3.8 |
| 85 | 4.0 |
| 90 | 4.2 |

Este nomograma proviene de la siguiente fórmula general:

$$\frac{0.140 \text{ (mg/kg/min)} \times \text{peso corporal total (kg)}}{\text{Concentración de Adenosina (3 mg/ml)}} = \text{velocidad de infusión (ml/min)}$$

CONTRAINDICACIONES

Adenosina como inyección intravenosa es contraindicada en:

1. Bloqueo A-V de segundo y tercer grado (excepto en pacientes con un marcapasos artificial).
2. Enfermedad de nodo sinusal como el síndrome del nódulo sinusal enfermo o bradicardia sintomática (excepto en pacientes con un marcapasos artificial).
3. Enfermedades pulmonares broncoespásticas o broncoconstrictivas (por ejemplo, asma), diagnosticadas o sospechadas.
4. Hipersensibilidad a la Adenosina.

ADVERTENCIAS

Bloqueo de Conducción Cardíaca:

La Adenosina ejerce su efecto disminuyendo la conducción a través del nodo A-V, y puede producir un bloqueo cardíaco de primer, segundo o tercer grado de corta duración; en casos extremos, puede ocurrir una asístole transitoria. En estos casos se debe instituir terapia apropiada. Los pacientes que han desarrollado un alto nivel de bloqueo con una dosis de Adenosina, no deben recibir dosis posteriores. Debido a la vida media muy corta de la Adenosina, estos efectos por lo general se autolimitan.

Raramente se ha reportado fibrilación ventricular luego de la administración de Adenosina, incluyendo casos fatales y que fueron resucitados. En mucho de los casos, se asoció al uso concomitante de Digoxina y con menos frecuencia al uso conjunto con Digoxina y Verapamilo. A pesar de que no ha sido establecida una relación causal o interacción entre drogas, Adenosina debe ser utilizada con precaución en pacientes que estén recibiendo Digoxina o Digoxina y Verapamilo en combinación. Se debe disponer para estos casos de medidas de resucitación apropiadas.

Administrada por infusión cardíaca, también ejerce un efecto depresor directo sobre los nodos S-A y A-V y puede causar potencialmente bloqueos de primer, segundo o tercer grado o bradicardia sinusal (aproximadamente un 6,3 % de los pacientes lo desarrollan). Todos estos episodios han sido asintomáticos, transitorios y no requieren intervención. ADENOSINA BIOL debe ser utilizada con precaución en pacientes con bloqueos A-V de primer grado preexistentes o con bloqueos de rama y debe ser evitada en pacientes con bloqueos A-V de alto grado o disfunción del nodo sinusal, excepto en pacientes con marcapasos. La Adenosina debe ser discontinuada en cualquier paciente que desarrolle bloqueos de alto grado A-V persistentes o sintomáticos. Pausas de nódulo sinusal han sido raramente observadas durante la infusión de Adenosina.

Arritmias durante el tiempo de conversión a ritmo sinusal:

En el momento de conversión a ritmo sinusal normal durante la administración por bolo, pueden ocurrir una variedad de nuevos ritmos en el electrocardiograma. Ellos generalmente duran algunos pocos segundos sin intervención, pudiendo tomar la forma de contracciones ventriculares prematuras, contracciones auriculares prematuras, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, latidos anómalos, y variados grados de bloqueo nodal A-V. Estos eventos fueron observados en el 55 % de los pacientes.

Hipotensión:

La Adenosina es un vasodilatador periférico potente que puede causar hipotensión significativa. Pacientes con el mecanismo reflejo varoreceptor intacto pueden mantener la presión sanguínea y la perfusión de los tejidos incrementando el ritmo y gasto cardíaco. Sin embargo, la Adenosina debe ser utilizada con precaución en pacientes con difusiones autonómicas, enfermedades cardíacas valvulares estenóticas, pericarditis o derrames pericárdicos, enfermedades de la arteria carótida estenótica con insuficiencia cerebrovascular o hipovolemia no corregida debido al riesgo de complicaciones hipotensivas. Debe ser discontinuada en pacientes que desarrollen hipotensión sintomática o persistente.

Hipertensión:

Incrementos de la presión sistólica y diastólica han sido observados con el uso concomitante de Adenosina por infusión que revirtieron espontáneamente luego de varios minutos aunque en algunos casos la hipertensión persistió durante algunas horas.

Broncoconstricción:

La Adenosina es un estimulante respiratorio (probablemente a través de la activación de los quimiorreceptores del cuerpo de la carótida) y la administración intravenosa en el hombre ha mostrado incrementar la ventilación minuto (Ve) y reducir la PCO₂ arterial causando alcalosis respiratoria. Administrada por infusión, un 28% de los pacientes experimentaron disnea u otros síntomas respiratorios, que son transitorios y raramente requieren intervención.

Se ha reportado broncoconstricción en pacientes asmáticos por el uso de Adenosina por inhalación, presumiblemente debido a la degranulación de mastocitos y liberación de histamina. Estos efectos no han sido observados en sujetos normales. La Adenosina ha sido administrada a un número limitado de pacientes con asma, habiéndose reportado una exacerbación mediana a moderada de los síntomas. Durante la administración de Adenosina se ha observado un compromiso respiratorio en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas.

La Adenosina debe ser usada con precaución en pacientes con enfermedades que obstruyan los pulmones que no estén asociadas con broncoconstricción (e.g. enfisema, bronquitis, etc) y debe ser evitada en pacientes con broncoconstricción o broncoespasmo (e.g. asma). La Adenosina debe ser discontinuada en pacientes que desarrollen dificultades respiratorias severas.

Paro cardíaco fatal, arritmias ventriculares con riesgo de vida e infarto de miocardio:

Paro cardíaco fatal, taquicardias ventriculares que requieren resucitación e infartos de miocardio no fatales han sido reportados con el uso de Adenosina por infusión. Pacientes con angina inestable constituyen un grupo de gran riesgo. Medidas de resucitación apropiadas deben estar disponibles.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas: La Adenosina por vía intravenosa ha sido efectivamente administrada en presencia de otras drogas cardioactivas, tales como quinidina, agentes bloqueantes β adrenérgicos, agentes bloqueantes de los canales de calcio, sin cambios en el perfil de reacciones adversas. El uso combinado con Digoxina y Verapamilo puede estar asociado a fibrilación ventricular. (Ver advertencias). Debido al riesgo potencial de efectos depresores, sinérgicos o aditivos en el nodo S.A. y A.V., la adenosina debe ser usada con precaución en presencia de estos agentes. El uso de Adenosina en pacientes que reciben digitálicos, puede estar raramente asociado por fibrilación ventricular. Los efectos de la Adenosina son antagonizados por metilxantinas tales como cafeína y teofilina. En presencia de estas metilxantinas, dosis altas de Adenosina pueden ser requeridas o puede no ser efectiva. Los efectos de la Adenosina son potenciados por el dipiridamol, por lo tanto pequeñas dosis de Adenosina pueden ser efectivas en presencia de dicha droga. La carbamacepina incrementa el grado de bloqueo cardíaco producido por otros agentes. Como el efecto primario de la Adenosina es disminuir la conducción a través del nodo A-V, se pueden producir bloqueos cardíacos de importancia y diferente grado en presencia de carbamacepina.

Siempre que sea posible, previo a la administración de Adenosina por infusión se debe discontinuar por al menos 5 vidas medias aquellas drogas que puedan inhibir o aumentar los efectos de la misma.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Tumorigenicidad: No se han desarrollado estudios en animales para evaluar la carcinogénesis potencial de la Adenosina. Sin embargo, Adenosina como otros nucleosidos en concentraciones milimolares, en células en cultivo, pueden producir una variedad de alteraciones cromosómicas. En ratas y ratones la Adenosina administrada intraperitonealmente una vez al día durante 5 días en concentraciones 50, 100 y 150 mg / kg (10-30 veces en ratas y 5-15 veces en ratones el dosaje humano basado en la relación mg/M²) provocaron disminución de la espermatogénesis e incremento del número de espermatozoides normales, lo que es un reflejo de la habilidad de la Adenosina en producir daño cromosómico.

Embarazo: No se han realizado estudios sobre reproducción y no se conoce si la Adenosina puede causar daño fetal a la mujer embarazada, por lo tanto sólo puede ser utilizada durante el embarazo de ser estrictamente necesario y bajo exclusiva decisión médica.

Uso Pediátrico: No existen datos acerca del uso pediátrico.

Uso Geriátrico: No se han realizado estudios en la población geriátrica.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la administración en bolo:

Cardiovasculares: rubor facial, cefalea, transpiración, palpitaciones, precordialgia, hipotensión. Han sido reportado algunos casos de asístoles prolongada, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, incremento transitorio de la presión sanguínea, bradicardia, hipotensión, fibrilación auricular.

Sistema respiratorio: Transtornos respiratorios, disnea, opresión torácica, hiperventilación. Han sido reportado casos de broncoespasmo.

Sistema nervioso central: Fotopsias, vértigo, parestesias en miembros superiores, entumecimiento, aprensión, visión borrosa, sensación de quemazón, pesadez en brazos, dolor de cuello y espalda.

Sistema gastrointestinal: náuseas, gusto metálico, opresión en la garganta y presión en la ingle.

Por orden de frecuencia las reacciones adversas son:

Más frecuentes: rubor facial, palpitaciones, hiperventilación, náuseas, vértigo.

Menos frecuentes: bloqueos de inducción A-V, hipotensión.

Raramente se han observado casos de asístole, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular broncoespasmo.

Por orden de gravedad: la más grave es la fibrilación ventricular, el bloqueo A-V completo y las reacciones de broncoespasmo. En general estos efectos son transitorios.

Durante la administración por infusión y aún varias horas después de finalizada la misma, se han reportado los siguientes efectos adversos (ordenados según incidencia):

Rubor, malestar torácico, disnea o dificultades respiratorias, cefalea, molestias en la garganta, cuello o maxilares, trastornos gastrointestinales, mareos, molestias en las extremidades superiores, depresión del segmento ST, bloqueo A-V de primer y segundo grado, parestesis, hipotensión, estado nervioso y arritmias.

En menos del 1% de los pacientes se evidenciaron efectos adversos de alguna severidad que incluyen: molestias en la espalda y en las extremidades inferiores, debilidad. Infarto de miocardio no fatal, arritmias ventriculares con riesgo de vida, bloqueo A-V de tercer grado, bradicardia, palpitación, bloqueo de la salida del seno, pausa sinusal, sudoración, cambios en la onda T, hipertensión mayor de 200 mmHg. Somnolencia, inestabilidad emocional, tremor. Presión vaginal, urgencia de orinar. Tos. Visión borrosa, sequedad de las mucosas de la boca, molestias auditivas, gusto metálico, congestión nasal, escotomas y molestias en la lengua.

SOBREDOSIFICACION

Tratamiento: La vida media de la Adenosina es menor de 10 segundos, por lo tanto los efectos adversos son generalmente autolimitados. El tratamiento de cualquier efecto adverso prolongado debe ser individualizado y debe ser tratado de acuerdo al efecto adverso específico. Las metilxantinas como la cafeína y la teofilina, son antagonistas competitivos de la Adenosina, pudiendo ser utilizados para terminar efectivamente con algunos efectos adversos persistentes o tardíos que puedan aparecer luego de infusión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez; (011) 4962-6666/2247

Hospital A Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Caja conteniendo 1, 2, 5 y 10 ampollas de 2 ml. Envases hospitalarios conteniendo 25, 50 y 100 ampollas. Caja conteniendo 1, 2, 5 y 10 viales de 2ml. Envases hospitalarios conteniendo 25, 50 y 100 viales.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente. (Entre 15 a 30° C). No refrigerar

Esta solución no tiene conservantes. Descartar cualquier remanente no utilizado una vez abierto el envase. La solución debe ser límpida y libre de partículas en el momento de ser utilizada. En caso de observarse cristalización, los cristales pueden disolverse calentando el envase llevando hasta temperatura ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el M. S. y A. S. - Certificado N° 47.435

Directora Técnica: Dra. Anabela M. Martínez – Farmacéutica

Última revisión: Septiembre de 1999.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Dirección y Administración: Pte. José Evaristo Uriburu 153 (C1027AAC) Capital Federal

Tel:4953-7215

Laboratorios: Calle 606 Dr. Dessy 351 (B1867DWE) Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires.