



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-113757578-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-113757578-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ADENOSINA BIOL / ADENOSINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA, ADENOSINA 3 mg/ml; aprobado por Certificado N° 47.435.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada ADENOSINA BIOL / ADENOSINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA, ADENOSINA 3 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-130328140-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.435, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-113757578-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rl

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.26 20:00:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.26 20:00:51 -03:00

ADENOSINA BIOL**Adenosina 3 mg/ml**

Solución inyectable IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Nucleósido endógeno con efecto vasodilatador periférico/antiarrítmico. Código ATC: C01EB10

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

En bolo intravenoso rápido: Conversión a ritmo sinusal de la taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), incluyendo las taquicardias 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.

Población pediátrica

Reversión rápida a ritmo sinusal normal de taquicardias paroxísticas supraventriculares en niños de 0 a 18 años.

Indicaciones diagnósticas

Ayuda al diagnóstico de taquicardias supraventriculares con complejos anchos o estrechos. Si bien este medicamento no revierte el flutter auricular, la fibrilación auricular o la taquicardia ventricular a ritmo sinusal, el enlentecimiento de la conducción del nódulo AV facilita el diagnóstico de una actividad auricular.

Sensibilización en investigaciones electrofisiológicas endocavitarias.

Por infusión intravenosa: ADENOSINA BIOL está 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

FARM. ANABELA MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROL Y CALIDAD

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

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 intracardíaca.

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, es decir, 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.

Población pediátrica

Se han realizado estudios no controlados en pacientes pediátricos con adenosina para la reversión de la taquicardia paroxística supraventricular. Sin embargo, la seguridad y eficacia en niños de 0 a 18 años con TPSV se considera establecida en base a la amplia experiencia clínica y los datos de la literatura (estudios abiertos, comunicación de casos, guías clínicas).

La revisión de la literatura identifica 14 estudios donde se utilizó adenosina IV para la terminación aguda de la taquicardia supraventricular en alrededor de 450 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 6 horas de vida y 18 años. Los estudios fueron heterogéneos en términos de edad y pauta posológica. En la mayoría de los estudios publicados la TSV cesó en el 72 a 100% de los casos. Las dosis utilizadas varían entre 37,5 microgramos/kg a 400 microgramos/kg. Varios estudios hablan de la falta de respuesta a dosis iniciales inferiores a 100 microgramos/kg.

Dependiendo de la historia clínica de los niños, los síntomas y el diagnóstico ECG, se ha utilizado adenosina en la práctica clínica bajo la supervisión de un experto en niños con taquicardia estable de QRS ancho y síndrome de Wolff-Parkinson-White, sin embargo, los datos actualmente disponibles no apoyan una indicación pediátrica.

En total se han descrito 6 casos de arritmias inducidas por adenosina (3 fibrilaciones auriculares, 2 flutter auriculares, 1 fibrilación ventricular) en 6 niños de 0 a 16 años con

FARM. ANABELA MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.
IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

Síndrome WPW manifiesto u oculto del cual 3 recuperaron espontáneamente y 3 necesitaron amiodarona +/- cardioversión (ver también sección 4.4). Adenosina se ha utilizado como ayuda para el diagnóstico de taquicardias supraventriculares con complejos anchos o estrechos a las mismas dosis que para el tratamiento de la taquicardia supraventricular. Aunque adenosina no recuperará el flutter auricular, la fibrilación auricular o la taquicardia ventricular a ritmo sinusal, el enlentecimiento de la conducción AV ayudará al diagnóstico de la actividad auricular. Sin embargo, los datos actualmente disponibles no apoyan la indicación pediátrica para el uso de adenosina con fines diagnósticos.

FARMACOCINÉTICA

Distribución

La adenosina administrada por vía intravenosa se distribuye desde la circulación mediante captación celular, principalmente por eritrocitos y células endoteliales vasculares. Este proceso implica un sistema portador de nucleósidos transmembrana específico que es reversible, no concentrativo y bidireccionalmente simétrico.

Metabolismo

La adenosina intracelular se metaboliza mediante fosforilación a monofosfato de adenosina por la adenosina quinasa o mediante desaminación a inosina por la adenosina desaminasa en el citosol. Dado que la adenosina quinasa tiene una K_m y V_{max} más bajas que la adenosina desaminasa, la desaminación juega un papel importante solo cuando la adenosina citosólica satura la vía de fosforilación. La inosina formada por desaminación de la adenosina puede dejar la célula intacta o degradarse a hipoxantina, xantina y, en última instancia, ácido úrico. El monofosfato de adenosina formado por fosforilación de adenosina se incorpora al conjunto de fosfato de alta energía.

Eliminación

Si bien la adenosina extracelular se elimina principalmente del plasma mediante absorción celular con una vida media de menos de 10 segundos en la sangre total, cantidades excesivas pueden ser desaminadas mediante una ectoforma de adenosina desaminasa.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

Como la adenosina no requiere función renal para su activación o inactivación, no se esperaría que la insuficiencia renal altere su eficacia o tolerabilidad.

Deterioro hepático

Como la adenosina no requiere función hepática para su activación o inactivación, no se esperaría que la insuficiencia hepática altere su eficacia o tolerabilidad.

POSOLOGÍA Y MODO 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).


FARM. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

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:

Peso del paciente en kg	Velocidad de Infusión ml/min
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:

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

Población pediátrica:

Durante la administración de adenosina tiene que estar disponible un equipo de resucitación cardiorrespiratoria para su utilización de forma inmediata si fuera necesario. Adenosina tiene que utilizarse con monitorización y registro electrocardiográfico continuo durante su administración.

La dosis recomendada en la población pediátrica para el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular es:

- primer bolo de 0,1 mg/kg de peso corporal (dosis máxima de 6 mg)
- incrementos de 0,1 mg/kg de peso corporal, según se necesite hasta conseguir terminar la taquicardia supraventricular (dosis máxima de 12 mg).

FARM. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

CONTRAINDICACIONES

Adenosina está contraindicada en pacientes que presentan:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Síndrome de disfunción sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (excepto en pacientes con marcapasos artificial funcionando)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con evidencia de broncoespasmo (p. ej. asma bronquial)
- Síndrome de QT largo
- Hipotensión grave
- Estados descompensados de insuficiencia cardíaca.

ADVERTENCIAS

Advertencias especiales

Debido a que se pueden producir arritmias cardíacas transitorias que aparecen durante la conversión de taquicardia supraventricular a ritmo sinusal normal, la administración debe realizarse en un entorno hospitalario con monitorización y equipo de reanimación cardio-respiratoria disponibles para utilizar de forma inmediata si fuera necesario. Durante la administración, es necesario monitorizar de forma continua el ECG ya que se pueden producir arritmias potencialmente mortales.

Adenosina debe utilizarse con precaución en pacientes con infarto miocárdico reciente, insuficiencia cardíaca grave o 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.

Adenosina debe utilizarse 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.

En raras ocasiones se han comunicado casos de bradicardia grave. Algunos se produjeron en pacientes recién trasplantados, en los otros casos estaba presente una enfermedad oculta del nódulo sinusal. La aparición de una bradicardia grave debería considerarse como una advertencia de enfermedad subyacente y podría favorecer la aparición de *torsades de pointes*, especialmente en pacientes con intervalos QT prolongados.

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

La insuficiencia hepática o renal no debería modificar la eficacia de adenosina, ya que ni el hígado ni el riñón intervienen en la degradación de la adenosina exógena.

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 estas drogas, Adenosina debe ser utilizada con precaución en pacientes que estén

FARM. ANABELA MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

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 barorreceptor 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 quimorreceptores 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.

FARM. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

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.

Accidente cerebrovascular

Se han producido accidentes cerebrovasculares hemorrágicos e isquémicos. Los efectos hemodinámicos de la inyección de adenosina, incluida la hipotensión o la hipertensión, pueden estar asociados con estas reacciones adversas.

Convulsiones

Se han producido convulsiones de nueva aparición o recurrencia de convulsiones después de la inyección de adenosina. Algunas convulsiones son prolongadas y requieren tratamiento anticonvulsivo de emergencia. La aminofilina puede aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con la inyección de adenosina. No se recomienda el uso de metilxantina en pacientes que experimentan convulsiones asociadas con la administración de una inyección de adenosina.

Hipersensibilidad, incluida anafilaxia.

Se han producido disnea, opresión en la garganta, enrojecimiento, eritema, erupción cutánea y malestar en el pecho. Puede ser necesario un tratamiento sintomático. Se debe disponer de personal y tratamiento adecuado. Pueden ser necesarias medidas de reanimación si los síntomas progresan.

Fibrilación auricular

La inyección de adenosina puede causar fibrilación auricular en pacientes con o sin antecedentes de fibrilación auricular.

La fibrilación auricular típicamente inició entre 1,5 y 3 minutos después del inicio de la inyección de adenosina, duró de 15 segundos a 6 horas, y se convirtió espontáneamente a ritmo sinusal normal.

Población pediátrica

Adenosina puede desencadenar arritmias auriculares por lo que podría producir aceleración ventricular en niños con Síndrome Wolff-Parkinson-White (WPW).

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. 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 ya que, en presencia de estas metilxantinas, dosis altas de Adenosina pueden ser requeridas o puede no ser efectivas.

FARM. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

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

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

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, la 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:

Los estudios realizados en animales sobre toxicidad reproductiva son insuficientes. En ausencia de datos disponibles acerca del efecto de adenosina sobre el feto, este medicamento no debería administrarse durante el embarazo a menos que el médico considere que el beneficio compensa el potencial riesgo.

Lactancia: Se desconoce si los metabolitos de la adenosina se excretan en leche humana. En ausencia de datos clínicos, no se debe administrar adenosina durante el periodo de lactancia. Si el médico considera que el tratamiento con adenosina es imprescindible, se debería considerar otra forma de alimentación para el niño.

Uso Geriátrico:

Los estudios clínicos de adenosina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la adenosina en pacientes geriátricos debe utilizarse con precaución ya que esta población puede tener una función cardíaca disminuida, disfunción ganglionar, enfermedades concomitantes o tratamiento farmacológico que puede alterar la función hemodinámica y producir bradicardia grave o bloqueo AV.



FARM. ANABELA MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.T.C.

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se producen generalmente son leves, de corta duración (generalmente menos de 1 minuto) y bien toleradas por el paciente. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones graves.

Se han utilizado las metilxantinas tales como la aminofilina o la teofilina intravenosa para eliminar los efectos adversos persistentes (20-125 mg por inyección intravenosa lenta).

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia: Muy frecuentes $\geq 1/10$, Frecuentes $\geq 1/100 < 1/10$, Poco frecuentes $\geq 1/1.000 < 1/100$, Raras $\geq 1/10.000 < 1/1000$, Muy raras $< 1/10.000$, Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad.

Trastornos cardiacos:

- muy frecuentes: bradicardia, pausa sinusal, latidos ausentes, extrasístole auricular, bloqueo aurículoventricular, alteraciones de excitabilidad ventricular como la extrasístole ventricular, taquicardia ventricular no sostenida.
- poco frecuentes: taquicardia sinusal, palpitaciones.
- muy raras: fibrilación auricular, bradicardia grave que no se corrige con la administración de atropina y que puede requerir la implantación de un marcapasos temporal, excitación ventricular incluyendo fibrilación ventricular y "torsades de pointes".
- frecuencia no conocida: asistolia/paro cardíaco, algunas veces mortal, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica subyacente/trastorno cardíaco, infarto de miocardio/elevación del segmento ST especialmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria grave pre-existente, **arteriospasma coronario que puede producir infarto de miocardio.**

Trastornos del sistema nervioso:

- frecuentes: dolor de cabeza, vértigo, mareo.
- poco frecuentes: presión craneal.
- muy raros: empeoramiento transitorio y reversible de manera rápida y espontánea de la hipertensión intracraneal.
- frecuencia no conocida: desmayo/síncope, convulsiones, especialmente en pacientes predispuestos.

Trastornos oculares:

- poco frecuentes: visión borrosa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- muy frecuentes: disnea (o urgencia de respirar profundamente).
- poco frecuentes: hiperventilación.
- muy raros: broncoespasmo.
- frecuencia no conocida: insuficiencia respiratoria, apnea/paro respiratorio.
- Se han notificado casos con desenlace mortal de insuficiencia respiratoria, broncoespasmo y de apnea/paro respiratorio

Trastornos gastrointestinales:

- frecuentes: náuseas.
- poco frecuentes: sabor metálico.
- frecuencia no conocida: vómitos.

Trastornos vasculares:

- muy frecuentes: sofocos.


FARM. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

- frecuencia no conocida: hipotensión, algunas veces grave, accidente cerebro vascular/ataque isquémico transitorio, secundario a los efectos hemodinámicos de la adenosina que incluye hipotensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- muy frecuentes: presión en el pecho/ dolor, sensación de opresión torácica.
- frecuentes: sensación de quemazón.
- poco frecuentes: sudoración sensación de malestar general/ debilidad/ dolor.
- muy raras: reacciones en el punto de inyección.

Trastornos psiquiátricos:

- frecuentes: aprensión.

Trastornos del sistema inmunológico:

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

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, temblor. 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis podría causar hipotensión grave, bradicardia o asistolia. La vida media de la adenosina es muy corta (menos de 10 segundos), por lo tanto los efectos adversos son generalmente autolimitados rápidamente.

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 tratar efectivamente 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: 0800 444 8694

Hospital de Pediatría Pedro Elizalde: (011) 4300 2115

Hospital A. Posadas: 0800 333 0160

Hospital Fernández: (011) 4808 2655

Centro de Información y Asesoría Toxicológica-USAC Tel: 2251-3560 y CEGIMED (Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos) tel: 2253-9905

FARM. ANABELA MARTÍNEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.C.

IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 10 ampollas de 2 ml.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 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 Ministerio de Salud
Certificado N° 47.435 - Argentina
Dirección Técnica: Lic. Anabela M. Martínez - Farmacéutica

Última revisión: Septiembre 2023

Fabricado por BIOL, distribuido en Guatemala por KER S.A.
RS N° PF-42110.-

ME 418 - V02

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. José E. Uriburu 153 C1027AAC
C.A.B.A. – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Email: biol@biol.com.ar
Planta Industrial: Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351 B1867DWE
Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires
Tel.: (00 54 11) 4255-1040 – Email: planta@biol.com.ar

FARM. ANABELA MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



IF-2023-114370435-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-113757578- INST. BIOLÓGICO - Prospectos - Certificado N47.435

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.01 16:16:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.01 16:16:31 -03:00