# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adenosin Baxter 30 mg/ 10 ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 3 mg Adenosin.
Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 30 mg Adenosin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1
ml der Lösung enthält 3,542 mg Natrium

Vollständige Liste der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare und farblose bis fast farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.

Osmolarität: 250 - 360 mOsmol/l.
pH-Wert: 5,00 - 7,00

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Die intravenöse (i.v.) Adenosin Infusionslösung 30 mg/10 ml ist ein koronarer Vasodilatator zur gemeinsamen Verwendung mit Radionuklid-Myokardperfusionsdarstellung bei Patienten, die nicht adäquat Sport treiben können oder für die Sport nicht angemessen ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Adenosin Baxter 30 mg/10 ml ist zur Verwendung in Krankenhäusern mit jederzeit einsatzbereiten Überwachungs- und Herz-Lungen-Wiederbelebungsgeräten bestimmt.

Es sollte nach dem gleichen Verfahren wie für Belastungstests verabreicht werden, bei denen Geräte zur Herzüberwachung und Herz-Lungen- Wiederbelebung vorhanden sind.
Während der Verabreichung von Adenosin Baxter 30 mg/10 ml ist eine ständige EKG-Kontrolle erforderlich, da lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten können. Herzschlag und Blutdruck müssen fortlaufend kontrolliert werden.
Eine Durchstechflasche ist zur einmaligen Verwendung bestimmt. Die Lösung muss vor der Anwendung durch Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Es sind nur klare und farblose Lösungen zu verwenden.

**Erwachsene:**

1. Adenosin Baxter 30 mg/10 ml ist unverdünnt als periphere intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 140 µg/kg/min über einen Zeitraum von sechs Minuten über eine Infusionspumpe zu verabreichen. Es wird empfohlen, verschiedene Venenstellen für Adenosin Baxter 30 mg/ 10 ml und die Radionuklidverabreichung zu verwenden, um einen Adenosinboluseffekt zu vermeiden.

2. Nach drei Minuten der Adenosin Verabreichung wird das Radionuklid injiziert, um ausreichend Zeit für das Auftreten der Spitzenkoronardurchblutung zu erlauben. Das optimale Vasodilatatorprotokoll wird mit sechsminütiger Adenosingabe erreicht.

3. Zur Vermeidung eines Adenosinboluseffekts sollte der Blutdruck am gegenüberliegenden Arm der Infusionslösungsgabe gemessen werden.

Die nachfolgende Tabelle ist eine Richtlinie für die Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit der unverdünnten Adenosin Infusionslösung 30 mg/10 ml in Einklang mit dem Körpergewicht (Gesamtdosis 0,84 mg/kg).

| Körpergewicht des Patienten (kg) | Infusionsgeschwindigkeit (ml/min) |
|---|---|
| 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 |

**Kinder:**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adenosin bei Kindern in einem Alter von 0-18 Jahren wurde noch nicht belegt. Die gegenwärtig verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung für eine Dosierung ausgesprochen werden.

**Senioren:**

Siehe Dosierungsempfehlungen für Erwachsene.

## 4.3 Gegenanzeigen

Adenosin Baxter 30 mg/10 ml ist kontraindiziert für Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegenüber Adenosin oder einen der sonstigen Bestandteile

- Atrioventrikularblock (AV-Block) zweiten oder dritten Grades, Sinusknotensyndrom außer bei Patienten mit einem funktionierenden künstlichen Herzschrittmacher

- Long-QT-Syndrom

- Schwerer Hypotonie

- Instabiler, nicht erfolgreich medikamentös eingestellter Angina pectoris

- Dekompensierten Zuständen des Herzversagens

- Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Nachweis von Bronchospasmus (z. B. Bronchialasthma)

- Gleichzeitiger Verwendung von Dipyridamol (siehe Abschnitt 4.5)

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Adenosin Baxter 30 mg/10 ml ist zur Verwendung in Krankenhäusern mit jederzeit einsatzbereiten Überwachungs- und Herz-Lungen-Wiederbelebungsgeräten bestimmt. Während der Anwendung ist eine ständige EKG-Überwachung erforderlich, da lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auftreten könnten (Abschnitt 4.2).

Da Adenosin Baxter 30 mg/10 ml das Potenzial hat, starke Hypotonie auszulösen, sollte es bei Patienten mit einer Stenose der linken Hauptschlagader, nicht korrigierter Hypovolämie, stenotischer Herzklappenkrankheit, Links-Rechts-Shunt, Herzbeutelentzündung oder einem Perikarderguss, autonomischer Fehlfunktion oder stenotischer Halsschlagadererkrankung mit zerebrovaskulärer Insuffizienz mit Vorsicht angewandt werden. Bei Patienten, die eine persistierende oder symptomatische Hypotonie entwickeln, sollte die Verabreichung von Adenosin Baxter 30 mg/ 10 ml abgebrochen werden.

Adenosin Baxter 30 mg/10 ml sollte bei Patienten mit nicht lange zurückliegendem Myokardinfarkt oder schwerem Herzversagen mit Vorsicht angewandt werden. Adenosin Baxter 30 mg/10 ml sollte bei Patienten mit leichten Leitungsstörungen (AV-Block ersten Grades, Schenkelblock), die sich während der Infusion vorübergehend verschlechtern könnten, mit Vorsicht angewandt werden.

Adenosin kann bei Patienten, die zu Krampfanfällen neigen, Krampfanfälle auslösen.

Adenosin Baxter 30 mg/10 ml sollte bei Patienten mit Vorhofflattern oder -flimmern und besonders bei jenen mit einer akzessorischen Leitungsbahn mit Vorsicht angewandt werden, da insbesondere die Letzteren eine gesteigerte Übertragung entlang der anormalen Leitungsbahn entwickeln könnten.

Es wurden seltene Fälle schwerer Bradykardie gemeldet. Einige traten bei Patienten kurz nach der Herztransplantation auf; in den anderen Fällen lag eine okkulte sinuatriale Erkrankung vor. Das Auftreten schwerer Bradykardie sollte als Warnzeichen für eine Vorerkrankung gesehen werden; die Behandlung ist daraufhin abzubrechen. Schwere Bradykardie würde das Auftreten von Torsades de Pointes begünstigen, besonders bei Patienten mit verlängerten QT-Intervallen. Bis zum heutigen Tag wurde jedoch noch kein Fall von Torsades de Pointes bei kontinuierlicher Infusion von Adenosin gemeldet.

Bei Auftreten von Atemstillstand (potenziell tödlich), Asystolie/Herzstillstand (potenziell tödlich), Angina, schwerer Bradykardie oder schwerer Hypotonie ist die Anwendung ebenfalls abzubrechen.

Bei Patienten mit nicht lange zurückliegender Herztransplantation (weniger als 1 Jahr) wurde eine erhöhte Sensibilität des Herzens gegenüber Adenosin beobachtet.

Adenosin kann Bronchospasmen herbeiführen oder verschlimmern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Adenosin Baxter 30 mg/10 ml enthält 9 mg Natrium pro ml (entspricht 3,542 mg Natrium pro ml).

Dies sollte von Patienten mit einer natriumarmen Ernährung berücksichtigt werden.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dipyridamol hemmt die zelluläre Aufnahme und Verstoffwechselung von Adenosin und verstärkt die Wirkung von Adenosin Baxter 30 mg/10 ml. In einer Studie wurde gezeigt, dass Dipyridamol eine 4-fache Verstärkung der Wirkung von Adenosin erzeugt. Daher wird nahegelegt, dass Adenosin Baxter 30 mg/10 ml nicht an Patienten verabreicht werden sollte, die Dipyridamol erhalten; wenn die Verwendung von Adenosin Baxter 30 mg/10 ml von entscheidender Bedeutung ist, sollte Dipyridamol 24 Stunden vorher abgesetzt werden, oder die Dosierung von Adenosin Baxter 30 mg/10 ml sollte deutlich verringert werden.

Aminophyllin, Theophyllin und andere Xanthine sind konkurrierende Adenosingegenmittel und sollten 24 Stunden vor der Anwendung von Adenosin Baxter 30 mg/10 ml vermieden werden.

Xanthinhaltige Lebensmittel und Getränke wie Tee, Kaffee, Schokolade und Cola sollten mindestens 12 Stunden vor der Anwendung von Adenosin Baxter 30 mg/10 ml vermieden werden.

Adenosin kann mit Medikamenten interagieren, die dazu neigen, die Reizleitung des Herzens zu beeinträchtigen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur eine begrenzte Menge an Daten über die Anwendung von Adenosin bei Schwangeren. Tierstudien sind hinsichtlich reproduktiver Toxizität unzureichend. Adenosin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der Arzt ist der Ansicht, dass die Vorzüge die potenziellen Risiken überwiegen.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Adenosinabbaustoffe in die menschliche Muttermilch übergehen. Adenosin Baxter 30 mg/10 ml sollte in der Stillzeit nicht verwendet werden.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht relevant.

## 4.8 Nebenwirkungen

Wirkungen in Verbindung mit der bekannten Pharmakologie von Adenosin sind häufig, aber üblicherweise selbstbegrenzend und von kurzer Dauer. Ein Abbruch der Infusion kann erforderlich sein, wenn die Wirkung nicht tragbar ist.

Methylxanthine wie i.v. Aminophyllin oder Theophyllin wurden verwendet, um anhaltende Nebenwirkungen zu beenden (50-125 mg über langsame intravenöse Injektion).

Die Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit aufgeführt:

sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, <1/10), gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100), selten (> 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), unbekannt (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden).

Erkrankungen des Immunsystems

- unbekannt: anaphylaktische Reaktion (einschließlich Angioödem und Hautreaktionen wie Urtikaria und Hautausschlag).

Erkrankungen des Herzens:

- häufig: Hypotonie, manchmal schwer (siehe Abschnitt 4.4), ST-Streckensenkung, anhaltende oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie, AV-Block (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn ein anhaltender AV-Block zweiten oder dritten Grades auftritt, sollte die Infusion abgebrochen werden. Wenn ein AV-Block ersten Grades auftritt, sollte der Patient sorgfältig beaufsichtigt werden, da er sich bei einem Viertel der Patienten zu einem Block höheren Grades weiterentwickelt.

- gelegentlich: Bradykardie, manchmal schwer (siehe Abschnitt 4.4)

- unbekannt: Asystolie/Herzstillstand (manchmal tödlich, besonders bei Patienten mit bestehender ischämischer Herzerkrankung/Herzfehlern, siehe Abschnitt 4.4): Sinustachykardie, Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Koronararterienspasmus, der zum Myokardinfarkt führen kann.

Erkrankungen des Nervensystems:

- sehr häufig: Kopfschmerzen

- häufig: Schwindel, Benommenheit, Parästhesie

- selten: Zittern, Schläfrigkeit

- unbekannt: Ohnmacht/Synkope, Krampfanfälle, insbesondere bei Patienten mit entsprechender Veranlagung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Augen:

- selten: verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

- selten: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, der Brust und mediastinale Erkrankungen:

- sehr häufig: Dyspnoe (oder Drang, tief einzuatmen)

- selten: Bronchospasmen (siehe Abschnitt 4.4), verstopfte Nase

- sehr selten: Atemversagen (siehe Abschnitt 4.4)

- unbekannt: Atemlähmung/Atemstillstand

Es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang von Atemversagen, Bronchospasmen, Atemlähmung/Atemstillstand gemeldet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- sehr häufig: Bauchschmerzen

- häufig: trockener Mund

- gelegentlich: metallischer Geschmack

- unbekannt: Übelkeit, Erbrechen Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:

- selten: Harndrang Gefäßerkrankungen:

- sehr häufig: Erröten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

- sehr häufig: Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust, Gefühl der Einengung/Beklemmung in der Brust

- häufig: Beschwerden im Rachen, Hals und Kiefer

- gelegentlich: Schwitzen, Beschwerden im Arm, Bein oder Rücken, allgemeines Unwohlsein, Schwächegefühl/Schmerzen

- sehr selten: Reaktionen an der Einstichstelle

Erkrankungen des Fortpflanzungssystems und der

Brust:

- selten: schmerzende

Brustwarzen Psychiatrische

Störungen:

- gelegentlich: Nervosität

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung

des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt.
Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung würde schwere Hypotonie, Bradykardie oder eine Asystolie verursachen. Die Halbwertszeit von Adenosin im Blut ist sehr kurz und Nebenwirkungen der Adenosin Baxter
30 mg/10 ml klingen schnell ab (so sie auftreten), nachdem die Infusion abgebrochen wurde. Eine Verabreichung von i.v. Aminophyllin oder Theophyllin kann erforderlich sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB 10

Endogenes Nukleosid mit peripherer Vasodilatator- / antiarrhythmischer Wirkung

Adenosin ist ein kraftvoller Vasodilatator in den meisten Gefäßbetten außer in zuführenden Nierenarteriolen und Lebervenen, in denen es Gefäßverengung hervorruft. Adenosin übt seine pharmakologische Wirkung durch Aktivierung der Purinrezeptoren aus ($A_1$- und $A_2$-Adenosinrezeptoren an der Zelloberfläche). Auch wenn der genaue Mechanismus, durch den die Aktivierung der Adenosinrezeptoren die glatten Gefäßmuskeln entspannt, noch unbekannt ist, gibt es Nachweise, die sowohl die Hemmung des langsamen innerlichen Kalziumstroms, der die Kalziumaufnahme reduziert, als auch die Aktivierung der Adenylatzyklase durch $A_2$-Rezeptoren in glatten Muskelzellen befürworten. Adenosin kann den Gefäßtonus durch die Regulierung der sympathischen Neurotransmission reduzieren. Die intrazelluläre Aufnahme von Adenosin wird durch ein spezielles Transmembran-Nukleosidtransportsystem vermittelt. Sobald sich das Adenosin in der Zelle befindet, wird es schnell durch Adenosinkinase in Adenosinmonophosphat phosphoryliert oder durch Adenosindeaminase in Inosin deaminiert. Diese intrazellulären Stoffwechselprodukte von Adenosin sind nicht vasoaktiv.
Intrakoronare Dopplerflusskatheterstudien haben gezeigt, dass die intravenöse Adenosin Infusionslösung 30 mg/10 ml bei 140 µg/kg/min in circa 90 % der Fälle innerhalb von 2-3 Minuten ab Einsetzen der Infusion eine maximale koronare Hyperämie (im Verhältnis zum intrakoronaren Papaverin) erreicht. Die koronare Durchblutungsgeschwindigkeit erreicht innerhalb von 1-2 Minuten nach Beendigung von Adenosin Infusionslösung 30 mg/10 ml wieder das Grundniveau.

Die Steigerung der Durchblutung durch Adenosin Infusionslösung 30 mg/10 ml ist in normalen Koronararterien deutlich stärker als in stenotischen Arterien. Adenosin Baxter 30 mg/10 ml leitet die Koronardurchblutung vom Endokard zum Epikard um und kann die Kollateraldurchblutung des Herzens

reduzieren und damit eine regionale Ischämie hervorrufen.

Eine andauernde Infusion von Adenosin beim Menschen hat gezeigt, dass es einen leichten, dosierungsabhängigen Abfall des durchschnittlichen arteriellen Drucks und eine dosierungsabhängige positive chronotrope Wirkung auslöst, die wahrscheinlich durch sympathische Stimulation verursacht wurden. Das Einsetzen dieser Reflexsteigerung des Herzschlags tritt später als die negative chronotrope/dromotrope Wirkung ein. Diese unterschiedliche Wirkung wird meistens nach der Bolusinjektion beobachtet, was die potenzielle Nutzung von Adenosin zur Behandlung von supraventrikulären Arrhythmien durch

Verabreichung als Bolus oder als koronarer Vasodilatator durch Verabreichung als Infusion erklärt.

Auch wenn Adenosin die Erregungsleitung des Herzens beeinflusst, wurde es bereits in Anwesenheit anderer Herzmittel oder vasoaktiver Medikamente wie Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten, Kalziumkanalantagonisten, Nitrate, ACE- Hemmer, Diuretika, Digitalis oder Antiarrhythmika sicher und wirkungsvoll eingesetzt.

Pädiatrische Population

Eine Literaturanalyse ergab 3 Studien, in denen eine intravenöse Adenosin Infusion gemeinsam mit einer Radionuklid-Myokardperfusionsdarstellung bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren mit einer Dosis von 1,4 mg/kg Körpergewicht/min für 2-4 Minuten verwendet wurde. Die größte Studie umfasste 47 Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und meldete 87 % Sensibilität (KI 52-97 %) und 95 % Spezifität (KI 79-99 %) für kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie unter pharmakologischer Belastung mit intravenösem Adenosin mit einer Dosis von 0,14 mg/kg/min für 3 Minuten. Von Nebenwirkungen wurde in der Studie nicht berichtet. Die gegenwärtig verfügbaren Daten werden jedoch für die Befürwortung der Nutzung von Adenosin zu Diagnosezwecken in der pädiatrischen Population als sehr beschränkt erachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Untersuchung von Adenosin in klassischen pharmakokinetischen Studien ist nicht möglich. Es ist in verschiedenen Formen in allen Zellen des Körpers vorhanden, wo es eine wichtige Rolle in den Energieproduktions- und - nutzungssystemen spielt. Im Körper besteht ein effizientes

Abfallverwertungs- und Recyclingsystem, vorrangig in den Erythrozyten und den Endothelzellen der Blutgefäße. Die *In-vitro*-Halbwertzeit wird auf < 10 Sekunden geschätzt. Die *In- vivo*-Halbwertzeit kann noch kürzer sein.

Da weder Niere noch Leber am Abbau von exogenem Adenosin beteiligt sind, sollte die Wirksamkeit von Adenosin Baxter 30 mg/10 ml durch eine Leber- oder Niereninsuffizienz nicht beeinträchtigt werden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da Adenosin in allen lebenden Zellen natürlich vorkommt, wurden keine Tierversuche zur Untersuchung des karzinogenen Potenzials der Adenosin Infusionslösung 30 mg/10 ml (Adenosin) durchgeführt.

Es wurden keine kontrollierten Reproduktionsstudien mit Adenosin bei Tieren durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

Natriumchlorid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Die Verträglichkeit mit anderen Medikamenten ist unbekannt.
In Abwesenheit von Verträglichkeitsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 24 Monate
Das Produkt ist direkt nach dem Öffnen zu

verwenden. Nicht verwendete Reste sind zu

entsorgen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht bei über 25 °C aufbewahren. Nicht im Kühlschrank aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen, Ph. Eur. Typ I mit teflonbeschichtetem Gummistopfen und 10 ml Füllvolumen.
Packungen mit 5, 6, 10 und 25 Durchstechflaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Lösung und die Behältnisse sind nach den örtlichen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Holding B. V.
Kobaltweg 49,

3542 CE Utrecht, Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

91427.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

24 April 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023