Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adenosin Accord 30 mg/10 ml Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Injektionslösung enthält 3 mg Adenosin.
Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 30 mg Adenosin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Ein ml Lösung enthält 3,54 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung frei von sichtbaren Partikeln. Der pH-Wert liegt im Bereich von etwa 6,0 bis 7,5, die Osmolalität im Bereich von etwa 261 bis 319 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Adenosin Infusionslösung ist ein koronarer Vasodilatator zur intravenösen (i.v.) Anwendung in der Myokardszintigraphie bei Patienten, die nicht ausreichend belastungsfähig sind oder bei denen ein Belastungstest nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Adenosin Infusionslösung ist vorgesehen für den Einsatz in Krankenhäusern mit intensivmedizinischer Überwachung und einer Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation, die im Bedarfsfall sofort zur Verfügung steht.

Es sollte unter denselben Bedingungen wie ein Belastungstest angewendet werden, in Einrichtungen, die über die Ausstattung für kardiales Monitoring und Reanimation verfügen. Während der Applikation von Adenosin Infusionslösung ist eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung erforderlich, da lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten können. Herzfrequenz und Blutdruck sollten in einminütigen Intervallen gemessen werden.

Erwachsene:

1. Adenosin Infusionslösung sollte unverdünnt in einer Dosierung von 140 µg/kg/Min. als kontinuierliche Infusion über sechs Minuten mittels einer Infusionspumpe in eine periphere Vene verabreicht werden. Um einen Boluseffekt von Adenosin zu vermeiden, sind für die

Adenosin Infusionslösung und die Radionuklidverabreichung zwei getrennte Zugänge zu wählen.
2. Drei Minuten nach dem Beginn der Adenosin-Infusion wird das Radionuklid injiziert, um sicherzustellen, dass die maximale koronare Durchblutung erreicht ist. Eine optimale Vasodilatation wird innerhalb einer sechsminütigen Infusion von Adenosin Infusionslösung erreicht.
3. Um einen Boluseffekt zu vermeiden, sollte der Blutdruck an dem nicht zur Adenosin-Infusion verwendeten Arm gemessen werden.

Die nachfolgende Tabelle dient als Richtlinie für die Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit von unverdünnter Adenosin Infusionslösung in Abhängigkeit vom 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 und Jugendliche
Bei Kindern von 0 – 18 Jahren sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Adenosin nicht belegt. Es liegen keine Daten vor. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten
Die Dosierungen entsprechen den Dosierungsangaben für Erwachsene.

4.3 Gegenanzeigen

Adenosin Infusionslösung ist kontraindiziert bei Patienten mit:
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile
- atrioventrikulärem (AV-)Block II. oder III. Grades, Sick-Sinus-Syndrom, ausgenommen bei Patienten mit einem funktionierenden Herzschrittmacher
- Long-QT-Syndrom
- schwerer Hypertonie
- instabiler Angina Pectoris, die durch medikamentöse Therapie nicht ausreichend stabilisiert ist,
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung mit Hinweisen auf Bronchospasmen (z. B. Asthma bronchiale)
- gleichzeitiger Therapie mit Dipyridamol (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Adenosin ist vorgesehen für den Einsatz in Krankenhäusern mit intensivmedizinischer Überwachung und einer Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation, die im Bedarfsfall sofort zur Verfügung steht. Während der Verabreichung ist eine kontinuierliche EKG-Überwachung erforderlich, da lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten können (siehe Abschnitt 4.2).

Da Adenosin Infusionslösung einen erheblichen Blutdruckabfall auslösen kann, darf sie bei Patienten mit einer Hauptstammstenose der linken Koronararterie, unkorrigierter Hypovolämie, Herzklappenstenose, Links-Rechts-Shunt, Perikarditis oder Perikarderguss, Funktionsstörung des autonomen Nervensystems oder Karotisstenose mit zerebrovaskulärer Insuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden. Adenosin Infusionslösung sollte bei Patienten, die eine anhaltende oder symptomatische Hypotonie entwickeln, abgesetzt werden. Es gibt Berichte über zerebrovaskuläre Ereignisse/transiente ischämische Attacken in Verbindung mit der hämodynamischen Wirkung von Adenosin.

Es gibt Berichte über Mykardinfarkte kurz nach Anwendung von Adenosin. Adenosin sollte bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt oder bei schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Adenosin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit geringgradigen Erregungsleitungsstörungen (AV-Block I. Grades, Schenkelblock), da es während der Infusion zu einer vorübergehenden Verschlechterung kommen kann.

Adenosin kann bei Patienten, die dafür anfällig sind, Krampfanfälle auslösen.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern und insbesondere bei solchen mit akzessorischen Leitungsbahnen darf Adenosin nur mit Vorsicht angewendet werden, da es vor allem bei Letzteren zu einer vermehrten Erregungsleitung über die abnorme Leitungsbahn kommen kann.

In seltenen Fällen wurde über eine schwere Bradykardie berichtet. Einige dieser Fälle traten bei kürzlich herztransplantierten Patienten auf; in den anderen Fällen lag eine latente sinuatriale Störung vor. Das Auftreten einer schweren Bradykardie sollte als Warnzeichen für eine zu Grunde liegende Erkrankung angesehen werden und die Infusion sollte abgebrochen werden. Eine schwere Bradykardie würde besonders bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall das Auftreten von Torsade de pointes begünstigen. Bis heute wurde allerdings kein Fall von Torsade de pointes bei einer Dauerinfusion von Adenosin berichtet.

Wenn eine respiratorische Insuffizienz (potenziell mit tödlichem Ausgang), Asystolie/Herzstillstand (potenziell letal), Angina pectoris, schwere Bradykardie oder schwere Hypotonie auftreten, sollte die Infusion abgebrochen werden.

Bei Patienten, bei denen vor kurzem (innerhalb von weniger als einem Jahr) eine Herztransplantation durchgeführt wurde, ist eine erhöhte Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Adenosin beobachtet worden.

Adenosin kann einen Bronchospasmus auslösen oder verschlechtern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Adenosin enthält 9 mg Natriumchlorid pro ml (entsprechend 3,54 mg Natrium pro ml). Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dipyridamol hemmt die Aufnahme und den Metabolismus von Adenosin in den Zellen und potenziert die Wirkung von Adenosin Infusionslösung. In einer Studie wurde gezeigt, dass Dipyridamol die Wirkung von Adenosin auf das Vierfache ansteigen lässt. Daher sollte Adenosin Infusionslösung möglichst nicht bei Patienten angewendet werden, die Dipyridamol erhalten. Ist die Anwendung von Adenosin Infusionslösung unbedingt erforderlich, soll Dipyridamol 24 Stunden zuvor abgesetzt oder eine deutlich geringere Adenosin-Dosis angewendet werden.

Aminophyllin, Theophyllin und andere Xanthine sind kompetitive Adenosin-Antagonisten und sollten innerhalb von 24 Stunden vor der Verabreichung von Adenosin Infusionslösung vermieden werden.

Mindestens 12 Stunden vor der Anwendung von Adenosin Infusionslösung soll der Patient keine xanthinhaltigen Nahrungsmittel und Getränke (Tee, Kaffee, Schokolade und Cola-Getränke) zu sich nehmen.

Adenosin kann mit Arzneimitteln, die die Überleitung beeinträchtigen, interagieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Adenosin bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Die Anwendung von Adenosin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach Einschätzung des Arztes die potentiellen Risiken.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Adenosin-Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Adenosin Infusionslösung soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Wirkungen, die mit den bekannten pharmakologischen Eigenschaften von Adenosin zusammenhängen, treten häufig auf, sind aber für gewöhnlich selbstlimitierend und von kurzer Dauer. Bei intolerablen Nebenwirkungen kann ein Abbruch der Infusion erforderlich werden.

Methylxanthine wie Aminophyllin oder Theophyllin wurden intravenös zur Beendigung persistierender Nebenwirkungen eingesetzt (50 – 125 mg als langsame intravenöse Infusion).

Unerwünschte Ereignisse werden nach ihrer Häufigkeit wie folgt klassifiziert:

sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000 , <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion (einschließlich Angioödem und Hautreaktionen wie Urtikaria und Hautausschlag).

Herzerkrankungen:

- Häufig: ST-Strecken-Senkung, anhaltende oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien, AV-Block (siehe Abschnitt 4.4).

  Wenn sich ein anhaltender AV-Block II. oder III. Grades entwickelt, sollte die Infusion abgebrochen werden. Bei einem AV-Block I. Grades soll der Patient sorgfältig überwacht werden, da bei einem Viertel der Patienten ein Fortschreiten zu einem Block höheren Grades beobachtet wird.

- Gelegentlich: Bradykardie, teilweise schwer (siehe Abschnitt 4.4).
- Häufigkeit nicht bekannt: Asystolie/Herzstillstand (manchmal tödlich, besonders bei Patienten mit zu Grunde liegender ischämischer Herzerkrankung/Herzfunktionsstörungen, siehe Abschnitt 4.4): Sinustachykardie, Vorhofflimmern, Kammerflimmern.

Erkrankungen des Nervensystems:
- Sehr häufig: Kopfschmerzen
- Häufig: Schwindel, Benommenheit, Parästhesien
- Selten: Tremor, Schläfrigkeit
- Häufigkeit nicht bekannt: Bewusstlosigkeit/Synkope, Krampfanfälle, insbesondere bei prädisponierten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen:
- Selten: verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
- Selten: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
- Sehr häufig: Dyspnoe (oder der Drang, tief einzuatmen)
- Selten: Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4), verstopfte Nase
- Sehr selten: akute respiratorische Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- Häufigkeit nicht bekannt: Apnoe/Atemstillstand

Fälle von akuter Ateminsuffizienz, Bronchospasmen und Apnoe/Atemstillstand mit tödlichem Verlauf sind beschrieben worden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
- Sehr häufig: Bauchbeschwerden
- Häufig: Mundtrockenheit
- Gelegentlich: metallischer Geschmack
- Häufigkeit nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
- Selten: Harndrang

Gefäßerkrankungen:
- Sehr häufig: Flush
- Hypotonie, manchmal schwer (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
- Sehr häufig: Brustschmerz, Brustdruck, Gefühl der Brustenge
- Häufig: Beschwerden im Hals-, Nacken- und Kieferbereich
- Gelegentlich: Schwitzen, Beschwerden im Bein, Arm oder Rücken, allgemeines Unwohlsein, Schwächegefühl/Schmerzen
- Sehr selten: Reaktionen am Injektionsort

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
- Selten: empfindliche Mamillen

Psychiatrische Erkrankungen:
- Gelegentlich: Nervosität/innere Unruhe

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

Überdosierung würde zu schwerer Hypotonie, Bradykardie oder Asystolie führen. Die Halbwertszeit von Adenosin im Blut ist sehr kurz, und Nebenwirkungen von Adenosin Infusionslösung (sofern sie auftreten) würden nach dem Absetzen der Infusion rasch abklingen.

Die i.v. Gabe von Aminophyllin oder Theophyllin kann erforderlich werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Endogenes Nukleosid mit peripher vasodilatatorischer/antiarrhythmischer Wirkung.

In den meisten Gefäßbetten ist Adenosin ein starker Vasodilatator. Eine Ausnahme bilden die zuführenden renalen Arteriolen und die Venen der Leber. Hier verursacht Adenosin eine Vasokonstriktion. Adenosin entfaltet seine pharmakologische Wirkung durch die Aktivierung von Purin-Rezeptoren (A1- und A2-Adenosinrezeptoren der Zelloberfläche). Der Mechanismus, durch den sich durch Aktivierung der Adenosinrezeptoren die glatte Muskulatur der Gefäße entspannt, ist nicht genau bekannt. Es gibt aber Hinweise sowohl auf eine Hemmung des langsamen Kalziumeinstroms, wodurch die Kalziumaufnahme verringert wird, als auch auf eine Aktivierung der Adenylatcyclase durch A_2-Rezeptoren in den Zellen der glatten Muskulatur. Adenosin kann den Gefäßtonus durch eine Veränderung der sympathischen Neurotransmission verringern. Die intrazelluläre Aufnahme von Adenosin wird durch ein spezifisches Nukleosid-Transportsystem durch die Membran vermittelt. Sobald sich das Adenosin in der Zelle befindet, wird es durch die Adenosinkinase rasch zu Adenosinmonophosphat phosphoryliert oder durch die Adenosindesaminase zu Inosin desaminiert. Diese intrazellulären Metaboliten von Adenosin sind nicht vasoaktiv.

Untersuchungen mit intrakoronarer Dopplersonographie zeigten, dass in einer Dosierung von 140 µg/kg/Min. intravenös verabreichtes Adenosin (vergleichbar mit intrakoronarem Papaverin) in etwa 90 % der Fälle innerhalb von 2 bis 3 Minuten nach Beginn der Infusion eine maximale koronare Hyperämie verursacht. Die koronare Blutflussgeschwindigkeit kehrt 1 bis 2 Minuten nach Beendigung der Adenosininfusion wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

Der durch Adenosin verursachte Anstieg des Blutflusses in normalen Koronararterien ist deutlich höher als in stenotischen Arterien. Adenosin leitet den koronaren Blutfluss aus dem Endokard ins

Epikard um und kann so den kollateralen koronaren Blutfluss abschwächen, wodurch eine regionale Ischämie verursacht wird.

Adenosindauerinfusionen am Menschen führten zu einem leichten, dosisabhängigen Abfall des mittleren Arteriendrucks und einer mit der Dosis in Zusammenhang stehenden positiv chronotropen Wirkung, die wahrscheinlich durch die Stimulierung des sympathischen Nervensystems verursacht wird. Dieser reflektorische Anstieg der Herzfrequenz beginnt später als die negativ chronotrope/dromotrope Wirkung. Dieser differenzierte Effekt wird meist nach einer Bolusinjektion beobachtet, was die mögliche Verwendung von Adenosin bei der Behandlung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen erklärt, wenn es als Bolus oder als koronarer Vasodilatator in Form der Infusion verabreicht wird.

Obwohl Adenosin die kardiale Reizleitung beeinflusst, wurde es sicher und wirksam angewendet bei gleichzeitiger Verabreichung anderer herzwirksamer oder vasoaktiver Substanzen, wie Betablocker, Kalziumantagonisten, Nitrate, ACE-Hemmer, Diuretika, Digitalis oder Antiarrhythmika.

Kinder und Jugendliche

Eine Literaturrecherche führte zu drei Studien, in denen Adenosin bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren im Zusammenhang mit einer Myokardperfusionsszintigraphie und als intravenöse Infusion in einer Dosis von 0,14 mg/kg Körpergewicht/min für 2 – 4 Minuten angewendet wurde. Die größte Studie umfasste 47 Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren. Für eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie unter pharmakologischer Belastung mit intravenösem Adenosin in einer Dosis von 0,14 mg/kg/min für 3 Minuten wurde eine Sensitivität von 87 % (Konfidenzintervall 52 – 97 %) und eine Spezifität von 95 % (Konfidenzintervall 79 – 99 %) bestimmt. In der Studie wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Allerdings sind die derzeit verfügbaren Daten nicht ausreichend, um Adenosin zur Anwendung für diagnostische Zwecke bei pädiatrischen Patienten zu empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Adenosin kann nicht mit klassischen pharmakokinetischen Studien untersucht werden. Es ist in verschiedenen Formen in allen Körperzellen vorhanden und spielt dort eine wichtige Rolle bei der Erzeugung und Ausnutzung von Energie. Ein entsprechendes Aufnahme- und Verarbeitungssystem existiert in den Körperzellen, vor allen Dingen in den Erythrozyten und in den Endothelzellen der Blutgefäße. In vitro wird die Halbwertszeit auf weniger als 10 Sekunden geschätzt. ln-vivo kann die Halbwertszeit sogar noch kürzer sein.

Da weder die Niere noch die Leber in den Abbauweg exogen zugeführten Adenosins involviert sind, dürfte die Wirksamkeit von Adenosin durch Leber- oder Niereninsuffizienz unbeeinflusst bleiben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da Adenosin in allen lebenden Zellen natürlich vorhanden ist, wurden keine Tierversuche zur Beurteilung des krebserzeugenden Potenzials von Adenosin durchgeführt.

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Adenosin an Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre.

Das Arzneimittel ist unmittelbar nach Anbruch zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht im Kühlschrank aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus durchsichtigem Neutralglas Typ I (10 ml) mit Chlorbutylkautschuk-Verschluss. Packungen mit 6 Durchstechflaschen, konfektioniert in einem PVC-Einsatz in einem Umkarton aus Pappe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind für den Einmalgebrauch bestimmt. Die Lösung sollte vor der Anwendung auf Schwebstoffe und Verfärbung kontrolliert werden. Nicht anwenden, wenn die Lösung Schwebstoffe oder eine Verfärbung aufweist. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

94947.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.01.2017

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig