

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adenosine Hikma 6 mg/2 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat 3 mg adenosine.
Elke ampul bevat 6 mg adenosine per 2 ml (6 mg/2 ml).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke ampul bevat 7,08 mg natrium (als natriumchloride).
Adenosine bevat 9 mg natriumchloride per ml (overeenkomend met 3,54 mg natrium per ml).
Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert diet volgen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze, steriele oplossing, praktisch vrij van deeltjes.
Oplossing met een pH tussen 4,5 – 7,5 en een osmolaliteit van 270 – 330 mOsm/Kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Snelle conversie naar een normaal sinusritme van paroxysmale supraventriculaire tachycardieën, inbegrepen die, welke gecombineerd zijn met accessoire geleidingsbundels (Wolff-Parkinson-White syndroom).

Pediatrie patiënten

Snelle conversie naar een normaal sinusritme van paroxysmale supraventriculaire tachycardie bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar.

Diagnostische indicaties

Hulpmiddel bij de diagnose van supraventriculaire tachycardieën met brede of smalle complexen. Hoewel Adenosine atriumflutter, atriumfibrillatie of ventriculaire tachycardieën niet converteert naar een sinusritme, vergemakkelijkt de vertraging van de AV-geleiding het vaststellen van de aard van de boezemactiviteit.

Sensibilisatie van de intracardiale elektrofysiologische onderzoeken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Adenosine mag enkel worden gebruikt in een ziekenhuismilieu waar men beschikt over monitoring en middelen voor cardiorespiratoire reanimatie die onmiddellijk beschikbaar zijn indien nodig.

Adenosine mag enkel gebruikt worden wanneer er mogelijkheden bestaan voor hart monitoring. Wanneer bij de patiënt bij een bepaalde dosis een hoge graads AV-blok optreedt, mag geen aanvullende dosis meer worden toegediend.

Dosering

Volwassenen

Aanvangsdosis: 3 mg toegediend in de vorm van een snelle intraveneuze bolus (gedurende 2 seconden).

Tweede dosis: indien de eerste dosis de supraventriculaire tachycardie niet in 1 tot 2 minuten stopzet, wordt 6 mg toegediend, ook in de vorm van een snelle intraveneuze bolus.

Derde dosis: indien de tweede dosis de supraventriculaire tachycardie niet in 1 tot 2 minuten stopzet, wordt 12 mg toegediend, ook in de vorm van een snelle intraveneuze bolus.

Aanvullende of hogere doses worden niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosering voor de behandeling van paroxysmale supraventriculaire tachycardie bij pediatrische patiënten is:

- eerste bolus van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht (maximale dosis van 6 mg)
- indien nodig om de aanval van supraventriculaire tachycardie te beëindigen extra bolusinjecties met ophogingen van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht (maximale dosis van 12 mg).

Ouderen

Zie aanbevolen dosering voor volwassenen.

Wijze van toediening

Adenosine moet worden toegediend door middel van snelle intraveneuze (IV) bolusinjectie volgens het oplopende doseringsschema hierboven. Om er zeker van te zijn dat de oplossing de systemische bloedsomloop bereikt, dient Adenosine ofwel rechtstreeks in een ader ofwel via een IV-lijn te worden toegediend. Indien adenosine wordt toegediend in een IV-lijn, moet het zo proximaal mogelijk worden geïnjecteerd en worden gevolgd door een snelle spoeling met fysiologische zoutoplossing. Indien het via een perifere ader wordt toegediend, moet een canule met grote diameter worden gebruikt.

Adenosine mag enkel gebruikt worden wanneer er mogelijkheden bestaan voor hart monitoring. Wanneer bij de patiënt bij een bepaalde dosis een hoge graads AV-blok optreedt, mag geen aanvullende dosis meer worden toegediend.

Diagnostische dosering

Het bovenstaande schema met toenemende doses dient gebruikt te worden totdat voldoende diagnostische informatie is verkregen.

4.3 Contra-indicaties

Adenosine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Sick sinus syndroom, tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok (behalve bij patiënten met een functionerende pacemaker).
- Chronisch obstructieve longziekten met bewijs voor bronchospasmen (bijv. bronchiaal astma).
- Verlengd QT syndroom.
- Ernstige hypotensie.

- Gedecompenseerde stadia van hartinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen:

Door het risico op kortstondige cardiale aritmieën tijdens de omzetting van supraventriculaire tachycardieën naar een normaal sinusritme, moet de toediening gebeuren in een ziekenhuisomgeving waar men beschikt over monitoring en middelen voor cardiorespiratoire reanimatie die onmiddellijk beschikbaar zijn, indien nodig. Tijdens de toediening is een continue ECG-monitoring noodzakelijk aangezien zich levensbedreigende aritmieën kunnen voordoen. (Zie rubriek 4.2)

Aangezien adenosine het vermogen bezit om een aanzienlijke hypotensie te veroorzaken, moet het met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een stenose van de linker coronaire hoofdarterie, een niet-gecorrigeerde hypovolemie, een stenotische hartklepaandoening, een links rechts shunt, een pericarditis of pericarduitstorting, een autonome disfunctie of een carotisstenose met cerebrovasculaire insufficiëntie.

Adenosine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een recent myocardinfarct, een ernstige hartinsufficiëntie of bij patiënten met minimale geleidingsstoornissen (eerstegraads AV-blok, bundeltakblok) die tijdelijk zouden kunnen verergeren tijdens de toediening.

Adenosine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met atriumfibrillatie of atriumflutter, in bijzonder bij patiënten met een accessoire geleidingsweg, aangezien vooral deze laatste de geleiding via deze abnormale weg kan bevorderen.

Er werden zeldzame gevallen van ernstige bradycardie gerapporteerd. Sommige gevallen traden op bij patiënten die recent een harttransplantatie ondergingen; in de andere gevallen was er een occulte sino atriale ziekte aanwezig. Het optreden van ernstige bradycardie moet beschouwd worden als een waarschuwing van een onderliggende aandoening en zou potentieel het optreden van torsades de pointes kunnen bevorderen, in het bijzonder bij patiënten met verlengde QT-intervallen.

Bij patiënten die onlangs (minder dan 1 jaar geleden) een harttransplantatie ondergingen, werd een verhoogde gevoeligheid van het hart voor adenosine waargenomen.

Aangezien de nier of de lever niet betrokken zijn bij de afbraak van exogeen adenosine, zou de werkzaamheid van adenosine niet beïnvloed mogen zijn bij lever- of nierinsufficiëntie.

Aangezien dipyridamol een gekende inhibitor van de adenosine opname is, kan dit de werkzaamheid van adenosine verhogen. Het is daarom aangeraden adenosine niet toe te dienen bij patiënten die dipyridamol krijgen. Als het gebruik van adenosine noodzakelijk wordt geacht bij patiënten die behandeld worden met dipyridamol, moet de toediening van dipyridamol 24 uur van tevoren worden stopgezet of de dosis van adenosine moet aanzienlijk verlaagd worden (zie rubriek 4.5).

Het is aangetoond dat adenosine niet effectief is bij patiënten met atriale of ventriculaire tachycardie of met tachycardie die kan worden toegeschreven aan atriumfibrillatie of atriumflutter.

Voorzorgen bij gebruik:

Het optreden van angina, ernstige bradycardie, ernstige hypotensie, ademhalingsinsufficiëntie (potentieel fataal) of asystolie/hartstilstand (potentieel fataal) moet leiden tot de onmiddellijke stopzetting van de toediening.

Adenosine moet ook met voorzichtigheid worden gebruikt als er een voorgeschiedenis is van instabiele angina pectoris.

Adenosine kan convulsies veroorzaken bij patiënten die vatbaar zijn voor convulsies. Bij patiënten met een verleden van convulsies/toevallen, moet de toediening van adenosine nauwlettend in het oog gehouden worden.

Gezien het mogelijke risico op torsades de pointes, moet adenosine voorzichtig toegediend worden bij patiënten met een verlengd QT-interval, of dit nu geïnduceerd is door een geneesmiddel of van metabole oorsprong. Adenosine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een lang QT-syndroom (zie rubriek 4.3).

Adenosine kan bronchospasmen versnellen of verergeren (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Adenosine bevat 9 mg natriumchloride per ml (overeenkomend met 3,54 mg natrium per ml), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Pediatrische patiënten

Adenosine kan atriumaritmieën opwekken, waardoor het kan leiden tot ventriculaire versnelling bij kinderen met het Wolff-Parkinson-White syndroom (WPW-syndroom). Zie ook rubriek 5.1. De werkzaamheid van intraosseuze toediening is niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dipyridamol inhibeert de cellulaire opname en het cellulair metabolisme van adenosine en potentieert zijn werking. In een studie is aangetoond dat dipyridamol de adenosine werking verviervoudigde. Asystolie werd gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik.

Er wordt daarom op gewezen adenosine niet toe te dienen aan patiënten die dipyridamol gebruiken. Als het gebruik van adenosine noodzakelijk is, moet de toediening van dipyridamol 24 uur van tevoren stopgezet worden of moet de dosis van adenosine aanzienlijk verlaagd worden (zie rubriek 4.4).

Aminofylline, theofylline en andere xanthines, zoals cafeïne, zijn competitieve antagonisten van adenosine en mogen niet toegediend worden binnen de 24 uur vóór de toediening van adenosine.

Voedingsmiddelen en dranken die xanthines bevatten (thee, koffie, chocolade en cola), moeten gedurende minstens 12 uur vóór de toediening van adenosine vermeden worden.

Adenosine kan een interactie geven met geneesmiddelen die de hartgeleiding vertragen (bijv. bètablokkers, digitalis, verapamil), alsmede met geneesmiddelen die de hartgeleiding versnellen (bijv. bètasympathomimetica).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn weinig of geen gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van adenosine bij de zwangere vrouw. De gegevens uit dierstudies zijn onvoldoende met betrekking tot de reproductieve toxiciteit. Het gebruik van adenosine tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen, behalve indien de arts oordeelt dat het voordeel groter is dan de potentiële risico's.

Borstvoeding

Het is niet bekend of de metabolieten van adenosine in de humane moedermelk worden uitgescheiden. Adenosine mag niet toegediend worden tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn meestal licht, kort van duur (meestal minder dan 1 minuut) en worden goed verdragen door de patiënt. Ernstige reacties kunnen echter voorkomen.

Methylxanthines, zoals intraveneus aminofylline of theofylline, zijn gebruikt om persisterende bijwerkingen te doen ophouden (50-125 mg, d.m.v. een langzame intraveneuze injectie).

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Immuunsysteemaandoeningen | |
|----------------------------------|---|
| Niet bekend: | - Anafylactische reactie (met inbegrip van angio-oedeem en huidaandoeningen zoals urticaria en huiduitslag) |
| Psychische stoornissen | |
| Vaak: | - Angst |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Vaak: | - Hoofdpijn - Duizeligheid, lichthoofdigheid |
| Soms: | - Verhoogde intracraniale druk |
| Zeer zelden: | - Verergering van intracraniale hypertensie. Deze verergering is voorbijgaand en spontaan en snel reversibel. |
| Niet bekend: | - Bewustzijnsverlies/syncope - Convulsies, in het bijzonder bij patiënten die hiervoor vatbaar zijn (zie rubriek 4.4) |
| Oogaandoeningen | |
| Soms: | - Troebel zicht |
| Hartaandoeningen | |
| Zeer vaak: | - Bradycardie - Sinusarrest, overgeslagen hartslagen - Atriale extrasystolen - Atrioventriculaire blok - Stoornissen in de ventriculaire prikkelbaarheid zoals ventriculaire extrasystolen, een niet verlengde ventriculaire tachycardie - Asystolie (meestal van voorbijgaande aard en zelfbeperkend) |
| Soms: | - Sinustachycardie - Palpaties |
| Zeer zelden: | - Atriumfibrillatie - Ernstige bradycardie die niet met atropine kan gecorrigeerd worden en die soms een tijdelijke stimulatie kan vereisen - Ventriculaire prikkelbaarheid waaronder ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes (zie rubriek 4.4) |
| Niet bekend: | - Hypotensie die soms ernstig kan zijn - Asystolie/hartstilstand, soms fataal, in het bijzonder bij patiënten die lijden aan een |

| | |
|--|---|
| | onderliggende ischemische hartziekte of hartaandoening - Myocardinfarct/verhoging van het ST-segment, vooral bij patiënten met coronaire hartziekte - reeds bestaande ernstige coronaire hartziekte (zie rubriek 4.4) - Kransslagaderspasme, wat kan leiden tot myocardinfarct. |
| Bloedvataandoeningen | |
| Zeer vaak: | - Blozen |
| Niet bekend: | - Cerebrovasculair accident/transiënte ischemische aanval; secundair aan de hemodynamische effecten van adenosine, waaronder hypotensie (zie rubriek 4.4) |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Zeer vaak: | - Dyspneu (of drang om diep adem te halen) |
| Soms: | - Hyperventilatie |
| Zeer zelden: | - Bronchospasmen (zie rubriek 4.4) |
| Niet bekend: | - Ademhalingsinsufficiëntie (zie rubriek 4.4) - Apneu/ademhalingsstilstand |
| Er werden gevallen van ademhalingsinsufficiëntie, bronchospasmen, apneu en ademhalingsstilstand met fatale afloop gerapporteerd. | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | |
| Vaak: | - Misselijkheid |
| Soms: | - Metaalsmaak |
| Niet bekend: | - Braken |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Zeer vaak: | - Drukkend gevoel in de borst/thoraxpijn, indruk van beklemmend/benauwd gevoel op de borst |
| Vaak: | - Brandend gevoel |
| Soms: | - Zweten - Algemeen gevoel van onbehagen/zwakte/pijn |
| Zeer zelden: | - Reacties op de injectieplaats |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosering kan een ernstige hypotensie, bradycardie of asystolie veroorzaken. Aangezien de halfwaardetijd van adenosine in bloed zeer kort is, verdwijnen de bijwerkingen (wanneer ze zich voordoen) meestal snel als de toediening wordt stopgezet.

Toediening van IV aminofylline of theofylline kan nodig zijn. Farmacokinetische evaluatie wijst erop dat methylxanthines competitieve antagonisten van adenosine zijn, en dat therapeutisch concentraties aan theofylline het exogeen effect blokkeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere cardiologische preparaten, ATC-code: C01EB10

Endogeen nucleoside, met perifere vasodilaterende/antiaritmische eigenschappen

Antiaritmisches geneesmiddel.

Werkingsmechanisme

Adenosine is een purine nucleoside, dat in alle cellen van het lichaam voorkomt. De farmacologische onderzoeken bij verschillende diersoorten hebben aangetoond dat adenosine een negatief dromotroop effect heeft op de atrioventriculaire (AV) knoop.

De snelle intraveneuze toediening van adenosine bij de mens vertraagt de geleiding in de AV-knoop. Deze werking kan de re-entry circuits, waarbij de AV-knoop is betrokken, onderbreken en een normaal sinusritme herstellen bij patiënten met paroxysmale supraventriculaire tachycardiën. Zodra het circuit wordt onderbroken, stopt de tachycardie en herstelt zich het normale sinusritme.

Farmacodynamische effecten

Eén acute onderbreking van het circuit is veelal voldoende om de tachycardie te stoppen.

Aangezien de AV-knoop niet als deel van een re-entry circuit betrokken is bij atriumfibrillatie/flutter, zal adenosine deze aritmieën niet beëindigen.

Door de tijdelijke vertraging van de AV-geleiding is de atriumactiviteit eenvoudiger te evalueren vanaf het ECG en daarom kan het gebruik van adenosine de diagnose van tachycardiën met brede of smalle complexen vereenvoudigen.

Adenosine kan nuttig zijn gedurende elektrofysiologische studies om de plaats van het AV-block te bepalen of om, in sommige gevallen van pre-excitatie, te bepalen of geleiding ontstaat door een accessoire baan of via de AV-knoop.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij pediatrie patiënten die adenosine kregen voor de conversie van paroxysmale supraventriculaire tachycardie (PSVT). De veiligheid en werkzaamheid van adenosine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar met PSVT worden echter als vastgesteld beschouwd op basis van veelvuldig klinisch gebruik en gegevens uit de literatuur (open labelonderzoeken, casusrapporten, klinische richtlijnen).

In literatuuronderzoek kwamen 14 onderzoeken naar voren waarin adenosine IV werd gebruikt voor de acute beëindiging van supraventriculaire tachycardie (SVT) bij een totaal van ongeveer 450 pediatrie patiënten in de leeftijd van 6 uur tot 18 jaar. De onderzoeken waren heterogeen wat betreft leeftijd en doseringsschema's. In het merendeel van de gepubliceerde onderzoeken werd SVT beëindigd in 72 tot 100% van de gevallen. De gebruikte doseringen liepen uiteen van 37,5 mcg/kg tot 400 mcg/kg. In verschillende onderzoeken werd een gebrek aan respons op startdoseringen van minder dan 100 mcg/kg beschreven.

Afhankelijk van de klinische voorgeschiedenis, de symptomen en de ecg-diagnose van het kind werd adenosine in de klinische praktijk onder deskundig toezicht gebruikt bij kinderen met stabiele breed QRS-complextachycardie en het Wolff-Parkinson-White syndroom. De momenteel beschikbare gegevens ondersteunen echter geen pediatrie indicatie. In totaal werden 6 gevallen van adenosine geïnduceerde aritmieën (3 atriumfibrillatie, 2 atriumflutter, 1 ventrikelfibrillatie) beschreven bij 6 kinderen in de leeftijd van 0 tot 16 jaar met manifest of niet-gediagnosticeerd WPW-syndroom, van wie er 3 spontaan herstelden en 3 amiodaron met of zonder cardioversie nodig hadden (zie ook rubriek 4.4).

Adenosine werd als hulpmiddel bij de diagnose van breed- of smal-complex supraventriculaire tachycardiën in dezelfde doseringen gebruikt als voor de behandeling van supraventriculaire tachycardie. Hoewel atriumflutter, atriumfibrillatie of ventrikeltachycardie niet door adenosine naar een sinusritme worden geconverteerd, helpt de vertraging van de AV-geleiding bij het diagnosticeren van de atriumactiviteit.

De momenteel beschikbare gegevens ondersteunen echter geen pediatrische indicatie voor het gebruik van adenosine voor diagnostische doeleinden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het is niet mogelijk adenosine te bestuderen via klassiek farmacokinetisch onderzoek. Adenosine is in verschillende vormen aanwezig in alle cellen van het lichaam en speelt een belangrijke rol in de productie en het gebruik van de energiestelsels. Er bestaat een efficiënt captatie-en recyclagesysteem in het lichaam, voornamelijk in de erythrocyten en de endotheelcellen van de bloedvaten. De *in vitro* halfwaardetijd van adenosine werd geraamd op minder dan 10 seconden. *In vivo* is de halfwaardetijd waarschijnlijk nog korter.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen belangrijke preklinische data beschikbaar voor de voorschrijver die additioneel zijn aan de reeds aanwezige data in andere rubrieken van de SPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De inhoud van de ampul is alleen bedoeld voor eenmalig gebruik. Eventuele resterende oplossing dient onmiddellijk na gebruik te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I, heldere glazen ampullen.
Verpakkingen met 10 ampullen in plastic bakjes in kartonnen dozen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8 A-B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124384

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 9 augustus 2023