SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adenosine Macure 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 5 mg adenosine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie
pH: 4,5 tot 7,5
Osmolariteit: 280,0-340,0 mOsm/l

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Beëindigen van paroxysmale supraventriculaire tachycardie waarbij de atrioventriculaire knoop (AV-knoop) is betrokken.
Opwekken van een kortdurend AV-blok om in geval van pre-excitatie accessoire banen aan te tonen en te lokaliseren.
Farmacologische provocatie van cardiale ischemie in het kader van myocardscintigrafie (met thallium of technetium) bij patiënten die niet in staat zijn zich voldoende in te spannen of bij wie inspanning wordt afgeraden. Ook te gebruiken bij echocardiografie wanneer andere middelen niet geschikt zijn voor farmacologische stresstests.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Intraveneuze injectie
Adenosine Macure mag uitsluitend worden gebruikt op de spoedeisende hulp, de intensive care of vergelijkbare afdelingen, onder continue bewaking van het hartritme. De doseringsinstructies hieronder gelden voor toediening via een *perifere* ader. Adenosine dient als een snelle intraveneuze (i.v.) bolusinjectie in een ader of via een veneuze katheter te worden toegediend. Bij gebruik van een veneuze katheter dient adenosine zo proximaal mogelijk te worden geïnjecteerd, gevolgd door een snelle spoeling met een fysiologische zoutoplossing. Bij toediening via een perifere ader dient een canule met een grote diameter te worden gebruikt. Vanwege de zeer korte halfwaardetijd van adenosine dient de startdosis bij toediening via een *centrale* ader met ongeveer 50% te worden verlaagd.

Intraveneuze infusie
Het onderzoek mag uitsluitend door bevoegde artsen met specifieke deskundigheid worden uitgevoerd en met de benodigde apparatuur voor spoedeisende cardiale zorg binnen handbereik.
Om een boluseffect te voorkomen, dient de infusie via een afzonderlijke veneuze katheter te worden toegediend. De bloeddruk dient te worden gemeten aan de arm waarin geen adenosine-infusie wordt toegediend.

Behandeling van paroxysmale supraventriculaire tachycardie

Volwassenen

Dit geneesmiddel kan worden gebruikt volgens een doseringsschema met een stapsgewijze dosisverhoging van 5-10-15 mg of 3-6-9-12 mg.

Doseringsschema met een stapsgewijze dosisverhoging van 5-10-15 mg
Aanvankelijk wordt 5 mg als een snelle intraveneuze injectie in 1-2 seconden toegediend, gevolgd door een spoeling met fysiologische zoutoplossing (ong. 5 ml). Indien nodig wordt binnen 1-2 minuten nog eens 10 mg toegediend (gevolgd door een spoeling). Als het gewenste resultaat nog niet is bereikt, kan de dosis nog eenmaal worden verhoogd tot 15 mg, totdat er een AV-blok wordt bereikt. De behandeling kan, met een tussenpoos van 1-2 minuten, tweemaal worden herhaald. Doorgaans zijn doses hoger dan 15 mg niet nodig.

5-10-15 mg: volume (ml) oplossing dat uit de ampul/flacon moet worden opgetrokken

Dosis	Volume dat uit de ampul/flacon moet worden opgetrokken (ml)
5 mg	1 ml
10 mg	2 ml
15 mg	3 ml

Doseringsschema met een stapsgewijze dosisverhoging van 3-6-9-12 mg
Aanvankelijk wordt 3 mg als een snelle intraveneuze injectie in 1-2 seconden toegediend, gevolgd door een spoeling met fysiologische zoutoplossing (ong. 5 ml). Indien nodig wordt binnen 1-2 minuten nog eens 6 mg toegediend (gevolgd door een spoeling). Indien nog steeds nodig wordt binnen 1-2 minuten nog eens 9 mg toegediend (gevolgd door een spoeling). Als het gewenste resultaat nog niet is bereikt, kan de dosis nog eenmaal worden verhoogd tot 12 mg, totdat er een AV-blok wordt bereikt.

3-6-9-12 mg: volume (ml) oplossing dat uit de ampul/flacon moet worden opgetrokken

Dosis	Volume dat uit de ampul/flacon moet worden opgetrokken (ml)
3 mg	0,6 ml
6 mg	1,2 ml
9 mg	1,8 ml
12 mg	2,4 ml

Pediatrische patiënten
De behandeling dient te worden uitgevoerd op een afdeling voor gespecialiseerde zorg. Er dient onmiddellijk reanimatieapparatuur voorhanden te zijn voor het geval zich een hartstilstand of ademstilstand voordoet. Adenosine is bedoeld voor toediening onder continue ECG-bewaking. Adenosine Macure wordt gedoseerd naar lichaamsgewicht en in stapsgewijs verhoogde doses toegediend. Elke dosis wordt gevolgd door een spoeling met fysiologische zoutoplossing.

Aanbevolen dosering:
- Eerste bolusinjectie: 0,1 mg/kg lichaamsgewicht (maximumdosis van 6 mg)
- Verhoog zo nodig met stappen van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht totdat de supraventriculaire tachycardie is beëindigd.

Als het herstel van het sinusritme niet blijvend is, kan de behandeling worden herhaald. Doorgaans zijn doses hoger dan 12 mg niet aanbevolen.

Opwekken van een kortdurend AV-blok om in geval van pre-excitatie accessoire banen aan te tonen en te lokaliseren

Volwassenen
Individuele dosistitratie met snelle intraveneuze injecties (bij volwassenen in stappen van 3-15 mg) om een kortdurend AV-blok (< 10 seconden) te bereiken. De behandeling kan elke 1-2 minuten worden herhaald.

Pediatrische patiënten
Dezelfde voorzorgsmaatregelen als bij de behandeling van paroxysmale supraventriculaire tachycardie zijn van toepassing. De dosering van Adenosine Macure dient te worden aangepast aan het lichaamsgewicht en het geneesmiddel dient in stapsgewijs verhoogde doses te worden toegediend. Elke dosis wordt gevolgd door een spoeling met fysiologische zoutoplossing. Aanvankelijk wordt een dosis van 50 microgram/kg lichaamsgewicht toegediend. De dosis kan vervolgens elke twee minuten in stappen van 50 microgram/kg worden verhoogd (d.w.z. 100, 150, 200, 250 en 300 microgram/kg lichaamsgewicht), tot een effect van voorbijgaande aard op de AV-geleiding wordt waargenomen. Doorgaans zijn doses hoger dan 15 mg niet nodig.

Bij zuigelingen met een lichaamsgewicht van minder dan 5 kg wordt aanbevolen Adenosine Macure tot 2,5 mg/ml te verdunnen, omdat hoeveelheden van minder dan 0,1 ml moeilijk nauwkeurig kunnen worden gedoseerd. Adenosine Macure wordt op geschikte wijze verdund met fysiologische zoutoplossing (5 ml Adenosine Macure + 5 ml fysiologische zoutoplossing).

Volume (ml) verdunde oplossing (2,5 mg/ml) bij kinderen

Lichaams-gewicht (kg)	Dosisniveau (microgram/kg)					
	50[1)]	100	150[1)]	200	250[1)]	300
1	0,02 ml	0,04 ml	0,06 ml	0,08 ml	0,10 ml	0,12 ml
2	0,04 ml	0,08 ml	0,12 ml	0,16 ml	0,20 ml	0,24 ml
3	0,06 ml	0,12 ml	0,18 ml	0,24 ml	0,30 ml	0,36 ml
4	0,08 ml	0,16 ml	0,24 ml	0,32 ml	0,40 ml	0,48 ml
5	0,10 ml	0,20 ml	0,30 ml	0,40 ml	0,50 ml	0,60 ml
> 5	----- Onverdunde oplossing -----					

Volume (ml) onverdunde oplossing (5 mg/ml) bij kinderen

Lichaams-gewicht (kg)	Dosisniveau (microgram/kg)					
	50[1)]	100	150[1)]	200	250[1)]	300
10	0,10 ml	0,20 ml	0,30 ml	0,40 ml	0,50 ml	0,60 ml
15	0,15 ml	0,30 ml	0,45 ml	0,60 ml	0,75 ml	0,90 ml
20	0,20 ml	0,40 ml	0,60 ml	0,80 ml	1,00 ml	1,20 ml
25	0,25 ml	0,50 ml	0,75 ml	1,00 ml	1,25 ml	1,50 ml
30	0,30 ml	0,60 ml	0,90 ml	1,20 ml	1,50 ml	1,80 ml
35	0,35 ml	0,70 ml	1,05 ml	1,40 ml	1,75 ml	2,10 ml
40	0,40 ml	0,80 ml	1,20 ml	1,60 ml	2,00 ml	2,40 ml
45	0,45 ml	0,90 ml	1,35 ml	1,80 ml	2,25 ml	2,70 ml[2)]
50	0,50 ml	1,00 ml	1,50 ml	2,00 ml	2,50 ml[2)]	3,00 ml[2)]

[1)] Indicatie voor PSVT: startdosis van 100 microgram/kg, zo nodig gevolgd door verhogingen in stappen van 100 microgram/kg.
[2)] Indicatie voor PSVT: Doorgaans zijn doses hoger dan 12 mg niet aanbevolen.

Voor kinderen met een gewicht van meer dan 50 kg kunnen de doseringsaanbevelingen voor volwassenen worden gevolgd.

Farmacologische provocatie van cardiale ischemie in het kader van myocardscintigrafie (met thallium of technetium) of van echocardiografie

Adenosine Macure wordt intraveneus via een perifere ader toegediend. De infusiesnelheid dient doorgaans 140 microgram/kg/min te bedragen. Voor scintigrafisch onderzoek dient adenosine gedurende 4-6 minuten te worden toegediend. Het betreffende radio-isotoop dient 3 minuten na aanvang van de adenosine-infusie te worden geïnjecteerd. Na het injecteren van de radio-isotoop wordt de infusie doorgaans nog 2 minuten voortgezet. Ter vermindering van eventuele ongewenste effecten kan de infusie met lichte inspanning worden gecombineerd.

Volume (ml) Adenosine Macure dat per minuut in relatie tot het gewicht wordt geïnfundeerd

Lichaamsgewicht (kg)	ml/min
40	1,1
50	1,4
60	1,7
70	2,0
80	2,2
90	2,5
100	2,8
110	3,1
120	3,4
130	3,6
140	3,9
150	4,2

Bij een aanzienlijke daling van de bloeddruk (meer dan 25% van de uitgangswaarde) dient dosisverlaging te worden overwogen. Een dosisverlaging in stappen van 30 microgram/kg/min. met tussenpozen van 1 minuut wordt aanbevolen om verdere daling van de bloeddruk te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Voorgeschiedenis van bijwerkingen op adenosine. Tweede- of derdegraads AV-blok en sick sinus syndroom bij patiënten zonder functionerende pacemaker. Ernstige hypotensie. Instabiele angina pectoris. Gedecompenseerd congestief hartfalen.

Enkel voor infusie: Verhoogde intracraniële druk. Hypovolemie. Gelijktijdige behandeling met dipyridamol.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien Adenosine Macure een aanzienlijke hypotensie kan veroorzaken, dient het met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met niet-gecorrigeerde hypovolemie, een truncale stenose, een links-rechts-shunt, pericarditis of pericardeffusie, aandoeningen van het autonome zenuwstelsel of een carotisstenose met cerebrovasculaire insufficiëntie. Adenosine Macure dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een myocardinfarct.
Adenosine Macure dient met voorzichtigheid als diagnostisch middel via infusie te worden gebruikt bij patiënten met lichte geleidingsstoornissen (eerstegraads AV-blok en bundeltakblok), aangezien tijdens de infusie een tijdelijke verergering van deze stoornissen kan optreden. Bij patiënten met atriumfibrilleren of atriumflutter en een accessoire baan kan de geleiding via de accessoire baan toenemen.

Bij patiënten met chronische obstructieve longziekte kan adenosine het ontstaan van bronchospasmen uitlokken of verergeren.

Zeldzame gevallen van ernstige bradycardie zijn beschreven. Het optreden van ernstige bradycardie dient te worden beschouwd als een waarschuwing voor stoornissen in de impulsformatie en/of het geleidingssysteem. De behandeling dient te worden gestaakt. Ernstige bradycardie kan het optreden van torsade de pointes bevorderen, met name bij patiënten met een verlengd QT-interval. Bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van adenosine als injectie. Tot op heden zijn er echter geen gevallen van torsade de pointes gemeld bij continue toediening van adenosine via infusie in het kader van een stresstest. Dit kan mogelijk worden verklaard doordat tijdens een stresstest een veel lagere dosis adenosine per tijdseenheid via infusie wordt toegediend dan bij injectie voor therapeutische doeleinden.

Bij patiënten die recent (in het afgelopen jaar) een harttransplantatie hebben ondergaan, is een verhoogde cardiale gevoeligheid voor adenosine waargenomen.

Pediatrische patiënten
Adenosine kan atriumaritmieën opwekken, waardoor het kan leiden tot ventriculaire versnelling bij kinderen met het wolff-parkinson-whitesyndroom (WPW-syndroom). Zie ook rubriek 5.1.

De werkzaamheid van intraossale toediening is niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Adenosine vertoont interacties met dipyridamol, cafeïne en theofylline. Gelijktijdige behandeling met theofylline kan ertoe leiden dat de patiënt een iets hogere dosis nodig heeft om een AV-blok op te wekken. Aangezien cafeïne een zwakke adenosinereceptorantagonist is, kan de benodigde dosis per patiënt afhankelijk van de cafeïne-inname variëren. In de 12 uur voorafgaand aan diagnostisch gebruik van adenosine mogen geen cafeïnehoudende voedingsmiddelen en dranken worden geconsumeerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gegevens van een beperkt aantal zwangere vrouwen die met adenosine werden behandeld (33 vrouwen, van wie er 3 tijdens het eerste trimester werden blootgesteld) duiden niet op ongewenste effecten tijdens de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus of pasgeborene. Tot op heden zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Bij de behandeling van zwangere vrouwen is voorzichtigheid geboden en dienen eerst andere, beter onderzochte alternatieven te worden overwogen.

Het is niet bekend of adenosine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Adenosine heeft een korte halfwaardetijd. Daarom is er naar verwachting geen risico voor het kind en kan adenosine dus toegediend worden aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Intraveneuze injectie: Eventuele bijwerkingen zijn mild en van voorbijgaande aard (doorgaans binnen 30 seconden). De meest voorkomende bijwerkingen zijn dyspneu (ong. 17%), blozen (ong. 17%) en ongemak op borst (ong. 14%). Ongeveer 50% van de patiënten ervaart geen symptomen.

	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hoofdpijn, duizelig zijn, pijn op de borst	Neiging tot transpiratie		
Hartaandoeningen	Blozen, reflextachycardie	Palpitaties, hypotensie	Ernstige hypotensie en aritmieën waaronder ventrikelfibrilleren. Ventriculaire extrasystolen en atriumfibrilleren	Kransslagaderspasmen, die tot een myocardinfarct kunnen leiden.
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijk zijn	Metaalsmaak, drukgevoel in de lies		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu, druk op de borst	Hyperventilatie	Verergering van bronchiaal astma	
Psychische stoornissen		Agitatie		
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesieën			
Oogaandoeningen		Wazig zien		

Intraveneuze infusie: Intraveneuze infusie wordt in verband gebracht met een hoger percentage bijwerkingen. De meeste zijn echter mild en van voorbijgaande aard (binnen enkele minuten). De meest voorkomende bijwerking is pijn in de borst (ong. 40%). Ter vermindering van eventuele bijwerkingen kan de infusie met lichte inspanning worden gecombineerd.

	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst, hoofd, en kaak, duizeligheid			
Hartaandoeningen	Blozen, eerste- en tweedegraads AV-blok, ST-depressie	Palpitaties, hypotensie, derdegraads AV-blok	Ernstige hypotensie en ventriculaire aritmieën, waaronder ventrikelfibrilleren. Ventriculaire extrasystolen en atriumfibrilleren	Kransslagaderspasmen, die tot een myocardinfarct kunnen leiden.

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijk zijn, epigastrische pijn			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Hyperventilatie	Bronchospasme	

In enkele gevallen zijn (soms ernstige) bronchospasmen ook beschreven bij patiënten zonder bronchiaal astma of een chronisch obstructieve longziekte.

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

Adenosine Macure wordt uitsluitend gebruikt in klinieken waar patiënten zorgvuldig worden bewaakt. Overdosering in de gebruikelijke zin komt daardoor niet voor. Ernstige symptomen als gevolg van een bijwerking kunnen echter worden behandeld met aminofylline als dosisverlaging van Adenosine Macure onvoldoende effect heeft. Uit klinische ervaring is gebleken dat behandeling met aminofylline zelden nodig is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere hartpreparaten, ATC-code: C01EB10.

Adenosine is een endogene nucleoside dat in alle lichaamscellen voorkomt. De werking van adenosine wordt door purine-1-receptoren (P1-receptoren) gemedieerd. Adenosine heeft een remmend effect op de AV-knoopgeleidingstijd en de sinusknoop en veroorzaakt relaxatie van de gladde spiercellen in de bloedvaten, met name in de arteriolen. Adenosine kan de AV-knoopgeleiding remmen en daarmee een re-entrytachycardie waarbij de AV-knoop betrokken is, onderbreken. Hierdoor wordt het normale sinusritme hersteld bij patiënten met supraventriculaire tachycardie, waaronder patiënten met het WPW-syndroom. Behandeling met adenosine heeft geen remmende werking op de geleidingstijd via accessoire banen. Bij intraveneuze injectie is de werkingsduur op de AV-geleiding zeer kort (ong. 30 seconden). Bij patiënten met het WPW-syndroom en antidromische geleiding via de accessoire baan leidt toediening van adenosine tot maximale pre-excitatie tijdens een AV-knoopblok.
Aan de hand van een 12-afleidingen-ECG kan de maximale pre-excitatie worden gebruikt om de accessoire baan te lokaliseren. Bij patiënten bij wie het ECG met tussenpozen normale waarden laat zien, kan toediening van adenosine worden gebruikt om pre-excitatie aan te tonen.
De krachtige vaatverwijdende eigenschappen van adenosine in de weerstandsvaten van het hart leiden tot dosisafhankelijke vasodilatatie van de kransslagaders, met name van de niet-atherosclerotische bloedvaten. Infusie van adenosine leidt bij patiënten met een kransslagaderaandoening dus tot een herverdeling van de bloedstroom van arteriosclerotische bloedvaten naar meer normale gebieden (het zogenaamde 'coronair steal-fenomeen'). Tegelijkertijd leiden de algemene vaatverwijdende effecten van adenosine tot een reflexmatige toename van de inotropie en chronotropie van het hart. Hierdoor wordt het hart extra belast.

Pediatrische patiënten

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

In literatuuronderzoek kwamen 14 onderzoeken naar voren waarin adenosine i.v. werd gebruikt voor de acute beëindiging van supraventriculaire tachycardie (SVT) bij een totaal van ongeveer 450 pediatrische 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 stabiel breed-QRS-complex en het WPW-syndroom. De momenteel beschikbare gegevens ondersteunen echter geen pediatrische 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 verborgen 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 supraventriculaire tachycardieën met een breed of smal QRS-complex in dezelfde doseringen gebruikt als voor de behandeling van supraventriculaire tachycardie. Hoewel atriumflutter, atriumfibrillatie of ventrikeltachycardie niet door adenosine naar een sinusritme worden geconverteerd, maakt een tragere AV-geleiding het gemakkelijker om het type atriumactiviteit te diagnosticeren. De momenteel beschikbare gegevens ondersteunen echter geen pediatrische indicatie voor het gebruik van adenosine voor diagnostische doeleinden.

Oplossing voor infusie
Uit een literatuuronderzoek kwamen drie onderzoeken naar voren waarin intraveneuze infusie van adenosine werd gebruikt bij pediatrische patiënten van 1 maand tot 18 jaar, in een dosering van 0,14 mg/kg lichaamsgewicht/min gedurende 2-4 minuten in het kader van myocardperfusiescintigrafie. In het grootste onderzoek, waaraan 47 patiënten van 1 maand tot 18 jaar deelnamen, bedroeg de sensitiviteit 87% (BI: 52-97%) en de specificiteit 95% (BI: 79-99%) tijdens cardiovasculaire MRI-scans onder farmacologische stress, waarbij adenosine gedurende 3 minuten intraveneus in een dosering van 0,14 mg/kg/min werd toegediend. In het onderzoek werden geen bijwerkingen gemeld. Men acht de momenteel beschikbare gegevens echter te beperkt om het diagnostisch gebruik van adenosine bij pediatrische patiënten te onderbouwen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Exogeen toegediend adenosine verdwijnt snel uit de systemische circulatie, voornamelijk door opname in cellen, maar ook door metabolisering. Adenosine wordt gedeeltelijk in bloed- en endotheelcellen geëlimineerd door fosforylering tot adenosinemonofosfaat (AMP) en vervolgens tot ADP en ATP, en gedeeltelijk door deaminering tot inosine. Inosine wordt vervolgens gemetaboliseerd tot hypoxanthine, xanthine en uiteindelijk tot urinezuur. Aangezien uit *in vitro* onderzoek met humaan bloed is gebleken dat de halfwaardetijd van adenosine in plasma < 10 seconden bedraagt (in zekere mate afhankelijk van de hematocrietwaarde van het bloed), konden de gebruikelijke farmacokinetische parameters niet worden bepaald. Hoewel een kleine hoeveelheid adenosine via de urine kan worden uitgescheiden, bestaat het grootste deel van de uitgescheiden stoffen uit metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Adenosine komt van nature voor in alle levende cellen. Daarom zijn er geen dieronderzoeken uitgevoerd naar het carcinogene potentieel van deze stof.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 4.2 en 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar.
Na openen: Direct gebruiken.

Na verdunning: Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8 ºC of gedurende 24 uur bij 25 ºC of gedurende 24 uur bij 40 ºC.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na eerste opening onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur en bij 2-8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml: Gevuld in een glazen injectieflacon van 20 ml (transparant glas) met een rubberen stop (grijs bromobutyl met silicaatvulstof) en een rode flip-offdop (aluminium en polypropyleen).
Verpakkingsgrootten: 5 × 10 ml.

50 ml: Gevuld in een glazen injectieflacon (transparant glas) met een rubberen stop (grijs bromobutyl met silicaatvulstof) en een grijze flip-offdop (aluminium en polypropyleen).
Verpakkingsgrootten: 4 × 50 ml.

2 ml: Gevuld in ampullen (transparant glas) met een groene ring op de ampulhals.
Verpakkingsgrootten: 5 × 2 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Kan worden gemengd met een 0,9% natriumchlorideoplossing tot een concentratie van 2,5 mg/ml, zie rubriek 4.2.

De oplossing dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als de inhoud troebel is of neerslag bevat. De oplossing moet op het moment van gebruik helder zijn.

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

Macure Healthcare Limited
62 Arclight Building
Triq L Gharbiel
Is-Swieqi
SWQ 3251
Malta

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 137259

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST