

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adenocor, injectievloeistof voor intraveneuze toediening 3 mg/ml

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Adenocor bevat als werkzaam bestanddeel 3 mg adenosine per ml. Het is een steriele oplossing voor intraveneuze toediening afgeleverd in injectieflacons à 2 ml, die 6 mg adenosine bevat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

#### Diagnostische indicaties

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

Hulpmiddel bij invasief cardiologisch elektrofysiologisch onderzoek.

#### Pediatrische patiënten

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Adenocor is alleen bestemd voor gebruik in ziekenhuizen waar cardiale monitoring- en cardio-respiratoire resuscitatiefaciliteiten voor direct gebruik aanwezig zijn.

Adenocor dient te worden toegediend door middel van een snelle i.v. bolusinjectie volgens het onderstaande schema met oplopende doseringen. Om er zeker van te zijn dat de oplossing de systemische circulatie bereikt, dient Adenocor óf direct in een ader ingespoten te worden óf via een intraveneuze lijn toegediend te worden. Indien toediening via een intraveneuze lijn, dient Adenosine zo proximaal mogelijk te worden toegediend. Na de toediening dient snel gespoeld te worden met fysiologisch zout.

Adenocor dient alleen te worden gebruikt onder observatie van de patiënt en gelijktijdige ECG-controle.

Aan patiënten die met een bepaalde dosis een hoge graads AV-blok ontwikkelen, mag geen hogere dosis worden gegeven.

#### Therapeutische dosering

*Volwassenen:*

- Aanvangsdosis: 3 mg als snelle i.v. bolus (injectie in 2 seconden).
- Tweede dosis: indien de eerste dosis niet binnen 1-2 minuten resulteert in eliminatie van de supraventriculaire tachycardie, dient 6 mg toegediend te worden eveneens als snelle i.v. bolus.
- Derde dosis: indien de tweede dosis niet binnen 1 of 2 minuten resulteert in eliminatie van de supraventriculaire tachycardie dient 12 mg toegediend te worden eveneens als snelle i.v. bolus.

Aanvullende of hogere doses worden niet aanbevolen.

*Pediatrische patiënten*

Tijdens de toediening van adenosine moet apparatuur voor cardiopulmonale reanimatie klaarstaan om indien nodig onmiddellijk te worden gebruikt.

Adenocor dient alleen te worden gebruikt onder voortdurende observatie van de patiënt en gelijktijdige ECG-controle tijdens toediening.

De aanbevolen dosering voor de behandeling van paroxismale 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).

*Wijze van toediening*

Adenosine moet worden toegediend door middel van snelle intraveneuze (IV) bolusinjectie in een ader of in een IV-lijn. Indien adenosine wordt toegediend in een IV-lijn, moet het zo proximaal mogelijk helemaal 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.

*Ouderen*

Zie aanbevolen dosering voor volwassenen.

*Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie*

De nier en lever zijn niet betrokken bij de afbraak van exogeen toegediend adenosine. Daarom wordt aanpassing van de dosering niet aanbevolen.

Diagnostische dosering

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

**4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok (behalve bij patiënten met een pacemaker),
- sick sinus syndroom (behalve bij patiënten met een pacemaker),
- chronisch obstructieve longziekten met bewijs voor bronchospasmen (bijv. asthma bronchiale of COPD),
- verlengd QT-interval,
- ernstige hypotensie,
- decompensatio cordis (alle graden).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Adenosine is bestemd voor gebruik in ziekenhuizen waar cardiale monitoring- en cardiorespiratoire reuscitatiefaciliteiten voor direct gebruik aanwezig zijn. Tijdens de toediening dient continue ECG-bewaking plaats te vinden aangezien levensbedreigende aritmieën kunnen voorkomen (zie rubriek 4.2).

Vanwege het potentiële hypotensieve effect dient men Adenocor voorzichtig toe te dienen aan patiënten met stenose van de hoofdstam van de linker coronair arterie, niet gecorrigeerde hypovolemie, hartklepstenose, links-rechts shunt, pericarditis, pericard-effusie, autonome dysfunctie of arteria carotis stenose met cerebrovasculaire insufficiëntie.

Gezien de mogelijkheid van voorbijgaande cardiale aritmieën (zie rubriek 4.8 ), welke ontstaan gedurende de conversie van de supraventriculaire tachycardie naar een normaal sinusritme, dient de toediening te geschieden in een kliniek onder ECG monitoring.

Adenocor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in patiënten met een recent myocard infarct of ernstig hartfalen.

Adenocor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met geringe geleidingsstoornissen (eerste graads AV-blok, bundeltakblok) die tijdelijk kunnen toenemen tijdens de injectie.

Adenocor dient gestaakt te worden bij patiënten met persisterende of symptomatische hypotensie.

Aangezien van dipyridamol bekend is dat het de adenosine opname remt, kan het de werking van Adenocor potentiëren. Daarom wordt erop gewezen Adenocor niet toe te dienen aan patiënten die dipyridamol gebruiken; behalve indien het gebruik van Adenocor noodzakelijk is en dan dient de dosis van Adenocor te worden verlaagd (zie ook rubriek 4.5).

Adenosine kan convulsies veroorzaken in patiënten die gevoelig zijn voor convulsies.

Adenocor moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met atriumfibrilleren of atriumflutter en in het bijzonder bij patiënten met een accessoire geleidingsbundel (zoals het Wolff-Parkinson-White Syndroom), omdat met name de laatsten een toename van de geleiding via de anomale baan kunnen ontwikkelen. Bij dergelijke patiënten kan de ventrikelfrequentie toenemen na toediening van adenosine, waardoor in theorie de kans op ventrikelfibrilleren groter wordt.

Bij patiënten die recent een harttransplantatie hebben ondergaan (< 1 jaar) moet rekening worden gehouden met een sterk toegenomen gevoeligheid voor adenosine. Het effect van adenosine is bij dergelijke patiënten het drie- tot vijfvoudige van normaal. Indien toediening van adenosine noodzakelijk is, dient de dosering te worden verlaagd.

Zeldzame gevallen van ernstige bradycardie zijn beschreven. Sommige van deze gevallen deden zich voor bij patiënten die recent een harttransplantatie hadden ondergaan; in andere gevallen bleek er sprake te zijn van een occulte sino-atriale aandoening. Het optreden van ernstige bradycardie dient te worden beschouwd als een signaal voor een latente ziekte en dient te leiden tot het onderbreken van de behandeling. Ernstige bradycardie kan het optreden van torsade de pointes bevorderen, met name bij patiënten met een verlengd QT-interval.

Bij het optreden van (mogelijk fatale) ademhalingsstoornissen, asystolie/hartstilstand (mogelijk fataal), angina pectoris, ernstige bradycardie of ernstige hypotensie dient de behandeling gestaakt te worden.

Adenosine kan het ontstaan van bronchospasmen bespoedigen of verergeren (zie rubriek 4.3 en 4.8).

*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 intraossale toediening is niet vastgesteld.

*Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien van dipyridamol bekend is dat het de cellulaire adenosine opname en metabolisme remt, kan het de werking van Adenocor potentiëren; in een studie is aangetoond dat dipyridamol de adenosine werking verviervoudigde. Er wordt daarom op gewezen Adenocor niet toe te dienen aan patiënten die dipyridamol gebruiken; indien het gebruik van Adenocor noodzakelijk is, moet het gebruik van dipyridamol 24 uur van te voren gestaakt worden of dient de dosis van Adenocor sterk verlaagd te worden (zie ook rubriek 4.4).

Aangezien aminofylline, theofylline en andere xanthines competitieve adenosine antagonisten zijn dient het gebruik ervan tenminste gedurende 24 uur vóór toediening van Adenocor te worden vermeden.

Gebruik van xanthine bevattende voedingsmiddelen en dranken (zoals koffie, thee, chocolade en cola) dient te worden vermeden gedurende 12 uur voorafgaande aan het gebruik van Adenocor.

Adenosine kan veilig gelijktijdig worden toegediend met andere cardio-actieve en vaso-actieve geneesmiddelen (zie ook rubriek 5.1).

Adenosine kan een interactie geven met geneesmiddelen die de hartgeleiding vertragen (zoals bètablokkers, verapamil, digoxine en de meeste anti-arrhythmica), alsmede met geneesmiddelen die de hartgeleiding versnellen (zoals bètasympathicomimetica, dopexamine) en met noradrenerge uptake inhibitors.

**4.6 Zwangerschap en borstvoeding***Zwangerschap*

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van adenosine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit. Adenosine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de arts vindt dat de voordelen van het gebruik groter zijn dan de nadelen.

*Borstvoeding*

Het is niet bekend of de metabolieten van adenosine in de moedermelk worden uitgescheiden. Adenocor mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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

Niet van toepassing.

**4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen, gerelateerd aan het farmacologisch effect van adenosine, komen vaak voor maar zijn in het algemeen mild, van korte duur (meestal minder dan een minuut), voorbijgaande aard en worden over het algemeen goed verdragen. Echter, ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Beëindiging van de injectie of het staken van de toediening van een tweede of derde dosis kan noodzakelijk zijn als deze bijwerkingen niet worden verdragen na de eerste injectie.

Aanhoudende bijwerkingen kunnen verholpen worden door de toediening van methylxanthines, zoals IV aminofylline of theofylline (50 -125 mg, d.m.v. langzame intraveneuze injectie).

De onderstaande bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de frequenties:

Zeer vaak (>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).

### Hartaandoeningen

*Zeer vaak:*

- bradycardie
- sinusarrest, overgeslagen hartslagen
- atriale extrasystolen
- AV-blok
- ventriculaire extrasystolen
- tijdelijke ventriculaire tachycardie.

*Soms:*

- sinustachycardie
- palpitaties.

*Zeer zelden:*

- ernstige bradycardie, die niet gecorrigeerd is door atropine en waarbij de hartslag mogelijk tijdelijk op gang gehouden dient te worden
- atriumfibrilleren (zie rubriek 4.4)
- ventrikelfibrilleren (zie rubriek 4.4)
- torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

*Niet bekend:*

- asystolie/hartstilstand (in sommige gevallen fataal, met name bij patiënten met een onderliggende ischemische hartaandoening, zie rubriek 4.4).
- kransslagaderspasme, wat kan leiden tot myocardinfarct

### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:*

- hoofdpijn
- duizeligheid
- lichthoofdigheid.

*Soms:*

- druk op het hoofd.

*Zeer zelden:*

- verergering van intracraniale hypertensie, verdwijnt spontaan en is tijdelijk van aard.

*Niet bekend:*

- bewustzijnsverlies/syncope
- convulsies, vooral bij hiervoor vatbare patiënten (zie rubriek 4.4).

### Oogaandoeningen

*Soms:*

- wazig zien.

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Zeer vaak:*

- dyspnoe (of het gevoel diep te moeten ademen).

*Soms:*

- hyperventileren.

*Zeer zelden:*

- bronchospasmen (zie rubriek 4.4).

*Niet bekend:*

- ademhalingsstoornissen (zie rubriek 4.4)
- apnoe/ademhalingsstilstand.

Gevallen met een fatale afloop van ademhalingsstoornissen, bronchospasmen en apnoe/ademhalingsstilstand zijn gerapporteerd.

### **Maagdarmsstelselaandoeningen**

*Vaak:*

- misselijkheid.

*Soms:*

- metaalsmaak

*Niet bekend:*

- braken.

### **Bloedvataandoeningen**

*Zeer vaak:*

- blozen.

*Niet bekend:*

- hypotensie, soms ernstig (zie rubriek 4.4)

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Zeer vaak:*

- pijn of druk op de borst
- beklemmend gevoel op de borst.

*Vaak:*

- brandend gevoel.

*Soms:*

- transpireren
- onaangenaam gevoel in de benen, armen of rug
- onbehaaglijk gevoel
- slap gevoel
- pijn.

*Zeer zelden:*

- reacties op de injectieplaats.

### **Psychische stoornissen**

*Vaak:*

- bang gevoel.

### **Immuunsysteemaandoeningen**

*Niet bekend:*

- anafylactische reactie (inclusief angio-oedeem en huidreacties zoals urticaria en rash).

### **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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er is één geval beschreven van een 6-voudige dosering bij een baby door een foutieve berekening. Dit heeft niet geleid tot andere inzichten m.b.t. de behandeling.

Aangezien de plasmahalfwaardetijd van adenosine zeer kort is, verdwijnen de eventueel optredende bijwerkingen snel na de beëindiging van de injectie. Verwacht mag worden dat in geval van overdosering soortgelijke symptomen optreden als genoemd onder de bijwerkingen, waarbij men vooral alert dient te zijn op ernstige hypotensie en ernstige ritmestoornissen, zoals bradycardie of asystolie. De behandeling hiervan is symptomatisch.

Intraveneuze toediening van aminofylline of theofylline kan noodzakelijk zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige cardiovasculaire preparaten

ATC code: C01EB10

Anti-arrhythmicum.

Adenosine is een purine nucleoside, dat aanwezig is in alle lichaamcellen. Dierexperimentele farmacologische studies vertoonden bij diverse species een negatief dromotroop effect van adenosine op de AV-knoop.

Na snelle i.v. toediening vertraagt Adenocor bij de mens de geleiding door 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. Als het circuit eenmaal is onderbroken stopt de tachycardie en wordt het normale sinusritme hersteld.

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 atriumfibrilleren/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 Adenocor de diagnose van tachycardiën met brede of smalle complexen vereenvoudigen. Adenocor 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.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische 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 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 stabiele breed-QRS-complextachycardie en het Wolff-Parkinson-White-syndroom. De momenteel beschikbare gegevens ondersteunen echter geen pediatriese 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 tachycardieën 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 aanwezig in diverse vormen in alle lichaamscellen waar het een belangrijke rol speelt bij de energieproductie- en verbruikssystemen. Een efficiënt afbraak- en recycling systeem bestaat in het lichaam, voornamelijk in de erythrocyten en endotheelcellen van bloedvaten. De in vitro halfwaardetijd in bloed wordt geschat op minder dan 10 seconden. De in vivo halfwaardetijd is niet bekend, maar wordt verondersteld van dezelfde orde van grootte te zijn.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Adenosine is een lichaamseigen stof. Er zijn geen preklinische gegevens die van belang zijn voor de voorschrijver naast de gegevens die reeds worden weergegeven in andere rubrieken.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injectie  
Natriumchloride (0,9% w/v).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.  
Het product dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Ongeopende verpakking: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 6 injectieflacons, helder glas type 1, bevattende 2 ml oplossing à 3 mg/ml.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Adenocor is gereed voor gebruik.  
De injectieflacons zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Niet direct gebruikte vloeistof dient te worden weggegooid.

Het product dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Als het uiterlijk van het product afwijkt, moet de injectieflacon worden weggegooid.

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

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam

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

RVG 16617.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 maart 1994

Datum van hernieuwing van de vergunning: 7 maart 2014.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8. 31 juli 2023.