

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adenosin Altamedics 30 mg/10 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Adenosin pro 10 ml (3 mg/ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Durchstechflasche enthält etwa 35,4 mg Natrium pro Durchstechflasche (10 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Eine klare, farblose Lösung ohne sichtbare Schwebstoffe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die intravenöse (i.v.) Adenosin Infusionslösung ist ein koronarer Vasodilatator zur Anwendung im Rahmen einer szintigraphischen Darstellung der Herzmuskeldurchblutung mit einem Radionuklid bei Patienten, die nicht ausreichend körperlich belastbar sind bzw. bei denen eine körperliche Belastung nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Adenosin Infusionslösung ist zur Anwendung in Krankenhäusern vorgesehen, die, falls notwendig, über eine für den sofortigen Einsatz verfügbare Ausstattung zur Überwachung der Herzfunktion und kardiopulmonalen Reanimation verfügen.

Es soll unter den für einen Belastungstest üblichen Bedingungen, bei denen Ausrüstungen zur Überwachung der Herzfunktion und zur kardiopulmonalen Reanimation zur Verfügung stehen, angewendet werden. Während der Verabreichung von Adenosin Infusionslösung ist eine kontinuierliche EKG-Kontrolle erforderlich, da lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten können. Herzfrequenz und Blutdruck sollten in einminütigen Intervallen kontrolliert werden.

Dosierung

Erwachsene:

1. Adenosin Infusionslösung wird unverdünnt in einer Dosierung von 140 Mikrogramm/kg/min über sechs Minuten als kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Infusionspumpe periphervenös verabreicht. Zur Vermeidung einer Adenosin-Boluswirkung wird empfohlen, Adenosin Infusionslösung und das Radionuklid nicht in die gleiche Vene zu verabreichen.
2. Drei Minuten nach Beginn der Infusion von Adenosin Infusionslösung wird das Radionuklid injiziert. Damit wird gewährleistet, dass zum Erreichen der Spitzenwerte des koronaren Blutflusses ausreichend Zeit zur Verfügung steht. Eine optimale Vasodilatation wird mit einer 6-minütigen Adenosin-Infusion erreicht.
3. Zur Vermeidung einer Adenosin-Boluswirkung soll der Blutdruck nicht an dem Arm gemessen werden, in den die Adenosin-Infusion erfolgt.

Die nachfolgende Tabelle dient als Richtschnur für die Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit der unverdünnten 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adenosin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht belegt. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben. Eine Dosisempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten:

Siehe Dosierungsempfehlungen für Erwachsene.

4.3 Gegenanzeigen

Adenosin Infusionslösung ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- atrioventrikulärem (AV) Block zweiten oder dritten Grades, Sinusknotensyndrom, außer bei Patienten mit einem funktionierenden künstlichen Herzschrittmacher,
- Long-QT-Syndrom,
- schwerer Hypotonie,
- instabiler Angina pectoris, die durch eine medikamentöse Therapie nicht erfolgreich eingestellt ist,
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung mit Hinweisen auf Bronchospasmen (z. B. Asthma bronchiale),
- gleichzeitiger Anwendung von Dipyridamol (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Adenosin ist zur Anwendung in Krankenhäusern vorgesehen, die, falls notwendig, über eine für den sofortigen Einsatz verfügbare Ausrüstung zur Überwachung der Herzfunktion und kardiopulmonalen Reanimation verfügen. Während der Verabreichung ist eine kontinuierliche EKG-Überwachung erforderlich, da lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten können (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. Die Adenosin-Infusion muss abgebrochen werden, wenn bei einem Patienten eine persistierende oder symptomatische Hypotonie auftritt. Zerebrovaskuläre Ereignisse/transienter Schlaganfall wurden nachrangig zur haemodynamischen Wirkung von Adenosin berichtet.

Myokardinfarkt kurz nach der Anwendung von Adenosin Infusionslösung wurde berichtet. Bei Patienten, die kürzlich einen Myokardinfarkt durchgemacht haben, oder bei schwerer Herzinsuffizienz darf Adenosin Infusionslösung nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit minderschweren Überleitungsstörungen (AV-Block ersten Grades, Schenkelblock), die sich während der Infusion vorübergehend verschlechtern könnten, darf Adenosin nur mit Vorsicht angewendet werden.

Adenosin kann bei dafür empfindlichen Patienten Krämpfe 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 sino-atriale Störung vor. Das Auftreten einer schweren Bradykardie ist als Warnzeichen einer zugrunde liegenden Erkrankung anzusehen, so dass die Behandlung abgebrochen werden sollte. Eine schwere Bradykardie könnte insbesondere bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall das Auftreten von Torsade de pointes begünstigen. Bis heute wurde allerdings kein Fall von Torsade de pointes bei kontinuierlicher Infusion von Adenosin berichtet.

Beim Auftreten von respiratorischer Insuffizienz (potentiell zum Tode führend), Asystolie/Herzstillstand (potentiell zum Tode führend), Angina pectoris, schwerer Bradykardie oder schwerer Hypotonie soll die Behandlung ebenfalls 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 Infusionslösung enthält Natrium

Eine Durchstechflasche (10 ml) enthält 1,54 mmol (35,4 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dipyridamol hemmt die zelluläre Aufnahme und Metabolisierung von Adenosin und potenziert die Wirkung von Adenosin. In einer Studie wurde gezeigt, dass Dipyridamol zu einem Anstieg der Adenosin-Wirkungen um das Vierfache führt. 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, bei denen mit einer Beeinträchtigung der Reizleitung des Herzens zu rechnen ist, in Wechselwirkung treten.

4.6 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 in der Regel selbstlimitierend und von kurzer Dauer. Wenn die Wirkung nicht toleriert wird, kann ein Abbruch der Infusion erforderlich werden.

Zur Beendigung persistierender Nebenwirkungen wurden Methylxanthine wie i. v. Aminophyllin oder Theophyllin eingesetzt (50–125 mg langsam intravenös injiziert).

Unerwünschte Ereignisse werden nach ihrer Häufigkeit wie folgt klassifiziert:

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), nicht bekannt (Häufigkeit auf

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

- Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem und Hautreaktionen wie Ausschlag und Nesselsucht)

Herzerkrankungen:

- Häufig: ST-Strecken-Senkung, anhaltende oder nicht anhaltende Kammer tachykardie, AV-Block (siehe Abschnitt 4.4).
- Wenn ein anhaltender AV-Block zweiten oder dritten Grades auftritt, soll die Infusion abgebrochen werden. Beim Auftreten eines AV-Blocks ersten Grades ist der Patient sorgfältig zu überwachen, da es bei einem Viertel der Patienten zum Fortschreiten zu einem höhergradigen Block kommt.
- Gelegentlich: Bradykardie, in manchen Fällen schwer (siehe Abschnitt 4.4)
- Nicht bekannt: Asystolie/Herzstillstand (in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf, insbesondere bei Patienten, bei denen eine ischämische Herzerkrankung/kardiale Störung vorliegt, siehe Abschnitt 4.4): Sinustachykardie, Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Koronararterien spasmus, der zum Myokardinfarkt führen kann.

Erkrankungen des Nervensystems:

- Sehr häufig: Kopfschmerzen
- Häufig: Schwindel, Benommenheit, Parästhesien
- Selten: Tremor, Schläfrigkeit
- Nicht bekannt: Bewusstlosigkeit/Synkope, Krämpfe, 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 durchzuatmen)
 - Selten: Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4), verstopfte Nase
 - Sehr selten: respiratorische Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
 - Nicht bekannt: Apnoe/Atemstillstand
- Fälle mit tödlichem Ausgang einer respiratorischen Insuffizienz, von Bronchospasmus und von Apnoe/Atemstillstand wurden berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- Sehr häufig: Bauchbeschwerden
- Häufig: Mundtrockenheit
- Gelegentlich: metallischer Geschmack
- Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

- Selten: Harndrang

Gefäßerkrankungen:

- Sehr häufig: Flush
- Häufig: Hypotonie, in manchen Fällen schwer (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

- Sehr häufig: Schmerzen oder Druckgefühl im Brustkorb, Beengungs-/Beklemmungsgefühl im Thorax

- Häufig: Unangenehmes Gefühl im Hals-, Nacken- und Kieferbereich
- Gelegentlich: Schwitzen, Unbehagen im Bein-, Arm- oder Rückenbereich, allgemeines Unwohlsein, Schwäche/Schmerzen
- Sehr selten: Reaktionen an der Injektionsstelle

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

- Selten: unangenehmes Gefühl im Bereich der Brustwarzen

Psychiatrische Erkrankungen:

- 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

Bei einer Überdosierung sind schwere Hypotonie, Bradykardie oder Asystolie zu erwarten. Die Halbwertszeit von Adenosin im Blut ist sehr kurz, und es ist davon auszugehen, dass sich (eventuell auftretende) Nebenwirkungen der Adenosin-Infusion nach Infusionsende rasch zurückbilden. Die Gabe von i. v. 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

Adenosin wirkt in den meisten Gefäßbetten als starker Vasodilatator. Eine Ausnahme bilden die afferenten renalen Arteriolen und die Lebervenen, in denen Adenosin eine Vasokonstriktion bewirkt. Adenosin entfaltet seine pharmakologischen Wirkungen durch die Aktivierung von Purin-Rezeptoren (A₁- und A₂-Adenosin-Rezeptoren der Zelloberfläche). Der Mechanismus, über den die Adenosin-Rezeptor-Aktivierung eine Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt, ist zwar nicht genau bekannt, doch gibt es Hinweise sowohl auf eine Hemmung des langsamen Kalziumeinstroms, wodurch die Kalziumaufnahme verringert wird, als auch auf eine Aktivierung der Adenylatcyclase durch A₂-Rezeptoren in den Zellen der glatten Muskulatur. Adenosin kann den Gefäßtonus durch Modulation der sympathischen Neurotransmission verringern. Die intrazelluläre Aufnahme von Adenosin wird durch ein spezifisches transmembranäres Nukleosid-Transportsystem vermittelt. Sobald sich 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 intrakoronaren Dopplerkatheter-Flussmessungen belegen, dass intravenös angewendetes Adenosin in einer Dosierung von 140 Mikrogramm/kg/min in etwa 90 % der Fälle innerhalb von 2 bis 3 Minuten nach Beginn der Infusion eine maximale koronare Hyperämie (im Vergleich zur intrakoronaren Papaveringabe) bewirkt. Die koronare Blutflussgeschwindigkeit kehrt innerhalb von 1 bis 2 Minuten nach Beendigung der Adenosin-Infusion wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

Der durch Adenosin hervorgerufene Anstieg des Blutflusses ist in normalen Koronararterien erheblich größer als in stenotischen Arterien. Adenosin leitet den koronaren Blutfluss aus dem Endokard in das Epikard um und kann den kollateralen koronaren Blutfluss vermindern und dadurch eine regionale Ischämie verursachen.

Kontinuierliche Adenosin-Infusionen führten beim Menschen zu einem geringfügigen dosisabhängigen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks und zu einer dosisabhängigen positiv chronotropen Wirkung, die höchstwahrscheinlich durch Sympathikusstimulierung hervorgerufen wird. Dieser reflektorische Anstieg der Herzfrequenz setzt später als die negativ chronotrope/dromotrope Wirkung ein. Diese gegenläufige Wirkung wird überwiegend nach einer Bolusinjektion beobachtet. Dadurch erklärt sich, dass Adenosin bei Bolusgabe zur Behandlung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen und bei Anwendung als Infusion zur koronaren Vasodilatation eingesetzt werden kann.

Obwohl Adenosin Infusionslösung die kardiale Erregungsleitung beeinflusst, wurde es bei gleichzeitiger Anwendung anderer herz- oder kreislaufwirksamer Arzneimittel wie Betablocker, Kalziumantagonisten, Nitraten, ACE-Hemmer, Diuretika, Digitalispräparate oder Antiarrhythmika sicher und wirksam eingesetzt.

Kinder und Jugendliche

Eine Literaturrecherche lieferte drei Studien, in denen Adenosin bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren im Zusammenhang mit einer Myokard-Perfusions-Szintigraphie 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 über 3 Minuten wurden eine Sensitivität von 87 % (KI 52–97 %) und eine Spezifität von 95 % (KI 79–99 %) ermittelt. In dieser Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Allerdings werden die gegenwärtig verfügbaren Daten nicht als ausreichend angesehen, um Adenosin für die diagnostische Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zu empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Adenosin kann nicht in klassischen pharmakokinetischen Studien untersucht werden. Es ist in verschiedenen Formen in allen Körperzellen vorhanden und spielt dort eine wichtige Rolle in den Systemen zur Energieerzeugung und -nutzung. Der Körper verfügt über ein effizientes Sammel- und Rückführungssystem, in erster Linie in den Erythrozyten und den Endothelzellen der Blutgefäße. *In vitro* wird die Halbwertszeit auf weniger als 10 Sekunden geschätzt; *in vivo* kann sie sogar noch kürzer sein.

Da weder die Nieren noch die Leber am Abbau von exogen zugeführtem Adenosin beteiligt sind, kann davon ausgegangen werden, dass eine Nieren- oder Leberinsuffizienz auf die Wirksamkeit von Adenosin keine Auswirkungen hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Neben den bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführten vorklinischen Daten gibt es keine weiteren, die für den verordnenden Arzt relevant wären. Es wurden mit Adenosin keine kontrollierten Reproduktionsstudien bei 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: 36 Monate.

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Anbruch verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Altamedics GmbH
Josef-Lammerting-Allee 16
D-50933 Köln
Telefon: 0221 / 277 299 100
Fax: 0221 / 277 299 110
E-mail: info@altamedics.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

82188.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

01.07.2013

Datum der Verlängerung der Zulassung:

01.06.2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

ALT-Ad-inf-30-SPC-6.0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt