

1. LEGEMIDLETS NAVN

Adenosin Life Medical 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 5 mg adenosin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Avbrudd av paroksysmal supraventrikulær takykardi (PSVT) som omfatter AV-knuten.

Induksjon av kortvarig AV-blokk for å påvise og lokalisere aksessoriske ledningsbaner med preeksitasjon.

Farmakologisk provokasjon av ischæmi i hjertet i forbindelse med myokardscintigrafi (tallium eller teknesium) hos pasienter som ikke kan utføre tilstrekkelig fysisk aktivitet eller i tilfeller hvor fysisk aktivitet ikke er aktuelt. Det kan også brukes i forbindelse med ekkokardiografi i tilfeller hvor andre farmakologiske stressmidler ikke er hensiktsmessige.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Intravenøs injeksjon: Adenosin Life Medical bør bare brukes på akuttmottak, intensivavdeling eller tilsvarende, under kontinuerlig overvåking av hjerterytmen. Doseringsanvisningene nedenfor gjelder tilførsel via en perifer vene. Adenosin skal administreres ved rask intravenøs (i.v.) bolusinjeksjon i en vene eller et venekateter. Dersom det gis i et venekateter, skal det injiseres så proksimalt som mulig etterfulgt av en rask skylling med fysiologisk saltvannsoppløsning. Dersom det gis i en perifer vene, skal det brukes en grov kanyler. På grunn av adenosins ekstremt korte halveringstid bør startdosen reduseres med ca 50% hvis legemidlet gis via en sentral vene.

Intravenøs infusjon: Undersøkelsen bør utføres av lege med nødvendig spesialistkompetanse og med nødvendig utstyr for akutt hjertebehandling innen rekkevidde.

For å unngå mulige boluseffekter bør infusjonen gis i et separat venekateter. Blodtrykket bør måles i motsatt arm av den med adenosininfusjonen.

Dosering. Behandling av paroksysmal supraventrikulær takykardi, PSVT.

Voksne: Initialt gis 5 mg som en rask intravenøs injeksjon i løpet av 1-2 sekunder, etterfulgt av skylling med fysiologisk saltvannsoppløsning (ca 5 ml). Ved behov kan det gis en ytterligere dose på 10 mg (etterfulgt av saltvannsskylling) etter 1-2 minutter. Dersom det fortsatt ikke oppnås ønsket resultat, kan dosen økes en gang til inntil AV-blokk oppnås. Behandlingen kan gjentas to ganger med 1-2 minutters mellomrom. Normalt er det ikke behov for doser over 15 mg.

Spedbarn, barn og ungdom: Behandling bør utføres av spesialist/spesialavdeling.

Hjertelungeredningsutstyr må være tilgjengelig for umiddelbar bruk ved behov. Adenosin er tiltenkt bruk ved kontinuerlig EKG-overvåking under administrasjon. Doseringen av Adenosin Life Medical

bør relateres til kroppsvekt og gis i økende doser, etterfulgt av skylling med fysiologisk saltvannssoppløsning.

Anbefalt dosering er:

- Første bolus på 0,1 mg/kg kroppsvekt (maksimaldose 6 mg)
- Økninger på 0,1 mg/kg kroppsvekt ved behov, for å oppnå avbrudd av supraventrikulær takykardi

Dersom omslaget til sinusrytme ikke varer, kan behandlingen gjentas. Rutinemessige doser over 12 mg anbefales ikke.

Induksjon av kortvarig AV-blokk for å påvise og lokalisere aksessoriske ledningsbaner med preeksitasjon.

Voksne: Individuell dosetitrering med raske i.v. injeksjoner (fra 5 til 15 mg til voksne) for å oppnå kortvarig (<10 sek) AV-blokk. Behandlingen kan gjentas med 1-2 minutters mellomrom.

Spedbarn, barn og ungdom: Samme forsiktighetsregler som ved behandling av PSVT bør anvendes. Doseringen av *Adenosin Life Medical* skal tilpasses kroppsvekt og gis i økende doser, etterfulgt av skylling med fysiologisk saltvannssoppløsning. Initialt bør det gis en dose på 50 µg/kg kroppsvekt. Deretter kan dosen økes hvert annet minutt med 50 µg/kg kroppsvekt for hvert dosetrinn (dvs. 100, 150, 200, 250, 300 µg/kg kroppsvekt), til man ser en forbigående effekt på AV-overledningen. Normalt er det ikke behov for doser over 15 mg.

Da det kan være vanskelig å dosere volumer under 0,1 ml eksakt, anbefales det at *Adenosin Life Medical* fortynnes til 2,5 mg/ml til spedbarn under 5 kg. *Adenosin Life Medical* bør helst fortynnes med fysiologisk saltvannssoppløsning (1 del *Adenosin Life Medical* + 1 del saltvannssoppløsning).

Antall ml fortynnet oppløsning (2,5 mg/ml) til barn:

Kroppsvekt (kg)	Dosenivå (µg/kg)					
	50 ¹⁾	100	150 ¹⁾	200	250 ¹⁾	300
1	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12
2	0,04	0,08	0,12	0,16	0,20	0,24
3	0,06	0,12	0,18	0,24	0,30	0,36
4	0,08	0,16	0,24	0,32	0,40	0,48
5	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60
>5	----- ufortynnet oppløsning -----					

Antall ml ufortynnet oppløsning (5 mg/ml) til barn:

Kroppsvekt (kg)	Dosenivå (µg/kg)					
	50 ¹⁾	100	150 ¹⁾	200	250 ¹⁾	300
10	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60
15	0,15	0,30	0,45	0,60	0,75	0,90
20	0,20	0,40	0,60	0,80	1,00	1,20
25	0,25	0,50	0,75	1,00	1,25	1,50
30	0,30	0,60	0,90	1,20	1,50	1,80
35	0,35	0,70	1,05	1,40	1,75	2,10
40	0,40	0,80	1,20	1,60	2,00	2,40
45	0,45	0,90	1,35	1,80	2,25	2,70 ²⁾
50	0,50	1,00	1,50	2,00	2,50 ²⁾	3,00 ²⁾

¹⁾ PSVT-indikasjon: Initial dose 100 µg/kg og deretter, ved behov, økninger i trinn på 100 µg/kg

²⁾ PSVT-indikasjon: Rutinemessige doser over 12 mg anbefales ikke

Barn som veier over 50 kg kan behandles med voksendose.

Farmakologisk provokasjon av ischemi i hjertet i forbindelse med myokardscintigrafi (tallium eller teknesium) eller ekkokardiografi. Adenosin Life Medical infunderes intravenøst via en perifer vene. Normalt bør infusjonshastigheten være 140 µg/kg/min. Ved scintigrafi gis adenosin i løpet av 4-6

minutter og den aktuelle isotopen injiseres 3 minutter etter adenosininfusjon. Vanligvis pågår infusjonen i 2 minutter etter at isotopen er injisert. Infusjonen kan kombineres med lett fysisk aktivitet for å redusere bivirkningene.

Antall ml *Adenosin Life Medical* gitt pr. minutt ved ulik kroppsvekt:

Kroppsvekt, 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

Ved uttalt blodtrykksfall (over 25% av utgangstrykket), bør dosereduksjon vurderes (en gradvis reduksjon på 30 µg/kg/min med ett minuts mellomrom) for å unngå ytterligere blodtrykksfall.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor adenosin eller mannitol. Tidligere bivirkninger av adenosin. AV-blokk grad II eller III og syk-sinus-syndrom hos pasienter uten fungerende pacemaker. Alvorlig hypotensjon. Ustabil angina pectoris. Dekompensert hjertesvikt.

Kun ved infusjon: Økt intrakranielt trykk. Hypovolemi. Samtidig behandling med dipyridamol.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da *Adenosin Life Medical* kan gi uttalt hypotensjon bør det gis med forsiktighet til pasienter med ukorrigert hypovolemi, overkroppsstenose, venstre-/høyresidig shunt, perikarditt, perikardeffusjon, autonom nevrologisk sykdom eller karotidstenose med cerebral vaskulærsvikt. *Adenosin Life Medical* bør gis med forsiktighet til pasienter etter hjerteinfarkt.

Adenosin Life Medical bør gis med forsiktighet som et infundert diagnostikum hos pasienter med lavgradige ledningsforstyrrelser (førstegrads AV-blokk, grenblokk), da det kan oppstå en midlertidig forverring under infusjonen. Pasienter med atrieflimmer/-flutter og en aksessorisk "bypass" kan utvikle økt overledning i de avvikende banene. Hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom kan adenosin utløse eller forverre bronkospasmer.

Alvorlig bradykardi er rapportert i sjeldne tilfeller. En alvorlig bradykardi bør anses som et varsel om at det foreligger forstyrrelser i dannelsen av impulser og/eller ledningssystemer. Behandlingen bør seponeres. En alvorlig bradykardi vil særlig indikere "Torsade de Pointes" hos pasienter med forlenget QT-tid. Hos disse pasientene bør adenosin gitt ved injeksjon brukes med forsiktighet. Hittil er det imidlertid ikke rapportert tilfeller av "Torsade de Pointes" når adenosin infunderes kontinuerlig i forbindelse med stresstester. Forklaringen kan være den mye lavere dosen som gis pr. tidsenhet ved infusjon av adenosin ved stresstester sammenlignet med injeksjon av adenosin av terapeutiske årsaker.

En økt følsomhet i hjertet for adenosin er sett hos pasienter hvor det nylig er foretatt hjertetransplantasjon (siste år).

Pediatrik populasjon

Effekt av intraossøs administrasjon har ikke blitt fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Adenosin interagerer med dipyridamol, koffein og teofyllin. Samtidig behandling med teofyllin kan medføre at pasienten trenger en litt høyere dose for induksjon av AV-blokk. Koffein er en svak adenosinreseptorantagonist, noe som innebærer at interindividuelle variasjoner i dosebehov kan oppstå ved koffeininntak. Koffeinholdig mat og drikke bør helst ikke inntas inntil 12 timer før diagnostisk bruk av adenosin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Data fra et begrenset antall (33, hvorav 3 behandlet i første trimester) gravide kvinner indikerer ingen skadelige effekter av adenosin på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Forsiktighet må utvises ved behandling av gravide kvinner og bedre undersøkte og sikrere alternativer bør vurderes først.

Det er ukjent om adenosin utskilles i morsmelk. På grunn av adenosins korte halveringstid forventes ingen risiko for barnet. Adenosin Life Medical kan derfor benyttes ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen spesielle forholdsregler.

4.8 Bivirkninger

Intravenøs injeksjon:

Eventuelle bivirkninger er lette og forsvinner raskt (vanligvis innen 30 sekunder). De vanligste bivirkningene er dyspné (ca 17%), rødming (ca 17%) og ubehag i brystet (ca 14%). Omkring 50% av pasientene opplever ingen symptomatiske bivirkninger.

	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hodepine, vertigo, brystmerter	Svette		
Hjertesykdommer	Rødming, reflekstakykardi	Palpitasjon, hypotensjon	Uttalt hypotensjon og arytmier, inkludert ventrikkelflimmer. Ventrikulære ekstrasystoliske slag og atrieflimmer	Koronar arteriospasme som kan føre til myokardiell infarkt.
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Metallisk smak, trykk i lysken		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, trykk i brystet	Hyperventilasjon	Forverring av bronkialastma	
Psykiatriske lidelser		Uro		
Nevrologiske sykdommer	Parestesi			
Øyesykdommer		Tåkesyn		

Intravenøs infusjon:

Infusjon gir en høyere frekvens av bivirkninger. De fleste er likevel lette og forsvinner raskt (innen få minutter). Den vanligste bivirkningen er brystmerter (ca 40%). For å redusere bivirkningene kan infusjonen kombineres med lett fysisk aktivitet.

	vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter i hode, bryst og kjeve, vertigo.			
Hjertesykdommer	Rødming, AV-blokk grad I-II, ST-reduksjon	Palpitasjon, hypotensjon, AV-blokk grad III	Uttalt hypotensjon og ventrikulære arytmier, inkludert ventrikkelflimmer. Ventrikulære ekstrasystoliske slag og atrieflimmer	Koronar arteriospasme som kan føre til myokardiell infarkt.
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, smerter i epigastriet			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Hyperventilasjon	Bronkospasme	

Sjeldne tilfeller av bronkospasme (også alvorlig) har også forekommet hos pasienter uten bronkialastma eller obstruktiv lungesykdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Adenosin Life Medical bør kun brukes på avdelinger med god overvåking av pasientene slik at overdosering i vanlig forstand ikke finner sted. Alvorlige symptomer forbundet med bivirkninger kan imidlertid behandles med aminofyllin hvis reduksjon av dosen av *Adenosin Life Medical* ikke hjelper. Klinisk erfaring har vist at aminofyllinbehandling sjelden er nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler for hjerteterapi, adenosin, ATC-kode: C01E B10

Adenosin er et endogent nukleosid som finnes i alle celler i kroppen. Adenosins effekter medieres via purin-1-reseptorer (P1-reseptorer). Adenosins effekter omfatter hemming av overledningstiden i hjertets AV-knute og sinusknute, samt en relakserende virkning på vaskulære muskelceller, spesielt i

arterioler. Adenosin kan hemme overledningen i AV-knuten, noe som bryter "re-entry"-takykardi som omfatter AV-knuten, og derved gjenoppretter normal sinusrytme hos pasienter med supraventrikulær takykardi, inkludert de med WPW-syndrom (Wolff-Parkinson-White). Adenosinbehandling hemmer ikke overledningstiden i aksessoriske ledningsbaner. Varigheten av effekten på AV-overledningen er ekstremt kort (ca 30 sekunder) ved intravenøs injeksjon. Hos pasienter med WPW-syndrom og antedrom overledning via den aksessoriske banen, oppnås maksimal preeksitasjon når AV-knuten blokkeres ved administrering av adenosin.

Maksimal preeksitasjon registrert med EKG med 12 avledninger kan brukes til å lokalisere den aksessoriske banen. Hos pasienter med intermitterende normalt elektrokardiogram kan adenosin gis for å påvise preeksitasjon.

Adenosins potente karutvidende egenskaper i resistenskar i hjertet medfører en doseavhengig karutvidelse, hovedsakelig av ikke-arteriosklerotiske karsenger. Dette medfører at intravenøs infusjon av adenosin vil gi redistribusjon av blodstrøm fra arteriosklerotiske karsenger til mer normale karsengområder (koronar tyverifenomen) hos pasienter med kardiosklerose. Samtidig forårsaker adenosins generelle kardilaterende effekt en refleksogen økning av hjertets inotropi og kronotropi, som leder til økt hjertearbeid.

Pediatrik populasjon

Injeksjonsvæske, oppløsning

Det er ikke utført kontrollerte studier hos pediatriske pasienter med adenosin for konvertering av paroksysmal supraventrikulær takykardi (PSVT). Sikkerhet og effekt av adenosin hos barn i alderen 0 til 18 år med PSVT anses imidlertid som fastslått, basert på omfattende klinisk bruk og litteraturopplysninger (åpne studier, kasuistikker, kliniske retningslinjer).

Litteraturgjennomgang har identifisert 14 studier hvor i.v. adenosin ble brukt til akutt avbrudd av supraventrikulær takykardi (SVT) hos totalt ca 450 pediatriske pasienter i alderen 6 timer til 18 år. Studiene var heterogene med hensyn til alder og doseringsplan. SVT ble avbrutt i 72 til 100 % av tilfellene i de fleste av de publiserte studiene. Doseringen som ble brukt varierte fra 37,5 µg/kg til 400 µg/kg. Flere studier diskuterte manglende respons på startdoser under 100 µg/kg.

Basert på barnets kliniske anamnese, symptomer og EKG-diagnose, har adenosin blitt brukt i klinisk praksis under ekspertveiledning hos barn med takykardi med stabilt bredt QRS-kompleks og Wolff-Parkinson-White-syndrom, men for tiden tilgjengelige data støtter ikke en pediatrik indikasjon. Totalt 6 tilfeller av adenosinindusert arytmi (3 atrieflimmer, 2 atrieflutter, 1 ventrikkelflimmer) er beskrevet hos 6 barn i alderen 0 til 16 år med manifestert eller skjult WPW-syndrom, hvorav 3 ble restituert spontant og 3 trengte amiodaron +/- kardiokonvertering.

Adenosin har blitt brukt som en støtte ved diagnostisering av supraventrikulær takykardi med bredt eller smalt kompleks, i samme doser som ved behandling av supraventrikulær takykardi. Selv om adenosin ikke vil konvertere atrieflutter, atrieflimmer eller ventrikkelflimmer til sinusrytme, bidrar forsinkning av AV-overledningen til diagnostisering av atrieaktivitet. For tiden tilgjengelige data støtter imidlertid ikke en pediatrik indikasjon for bruk av adenosin til diagnostiske formål.

Infusjonsvæske, oppløsning

Litteraturgjennomgang har identifisert tre studier hvor intravenøs adenosininfusjon ble brukt i forbindelse med radionuklidbilledundersøkelse av myokardperfusjon i en dose på 0,14 mg/kg kroppsvekt/minutt i 2–4 minutter hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til 18 år. Den største studien inkluderte 47 pasienter i alderen 1 måned til 18 år og rapporterte 87 % sensitivitet (CI 52–97 %) og 95 % spesifisitet (CI 79–99 %) for kardiiovaskulær billedundersøkelse ved magnetisk resonans under farmakologisk stress, med intravenøs adenosin i en dose på 0,14 mg/kg/minutt i 3 minutter. Ingen bivirkninger ble rapportert i studien. For tiden tilgjengelige data anses imidlertid som svært begrensede med hensyn til å støtte bruk av adenosin til diagnostiske formål hos den pediatriske populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eksogent tilført adenosin forsvinner raskt fra sirkulasjonen, primært ved cellulært opptak, men også ved metabolisme. Adenosin elimineres delvis ved fosforylering i blod og endotelceller til AMP (adenosinmonofosfat) og videre til ADP og ATP, delvis ved deaminering til inosin, som videre metaboliseres til hypoxantin, xantin og sluttproduktet urinsyre. Ved in vitro-tester med humant blod hadde adenosin en plasmahalveringstid på under 10 sekunder (delvis avhengig av blodets hematokritt), slik at alle de vanlige farmakokinetiske parametre ikke kunne bestemmes. En liten mengde adenosin kan utskilles via urin, mens hoveddelen utskilles som adenosinmetabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Da adenosin finnes naturlig i alle levende celler, er det ikke utført dyrestudier for å vurdere karsinogent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Adenosin Life Medical må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 4.2 og 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet pakning: 5 år.
Etter åpning eller etter rekonstituering: Kun til omgående engangsbruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml og 50 ml: hetteglass (klart glass, Type I) til injeksjon, med gummipropp (murstensrød klorbutylgummi)

1x10 ml, 10x10 ml, 1x50 ml, 10x50 ml

2 ml: ampuller (klart glass, Type I)
10x2 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kan blandes med 0,9% (9 mg/ml) NaCl-oppløsning, se pkt. 4.2

Oppøsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Skal ikke brukes dersom det oppdages uklarhet eller utfelling. Dersom krystallisering har oppstått, løs krystaller ved oppvarming ved romtemperatur. Oppløsningen skal være klar ved bruk.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes omgående etter åpning. Dersom det ikke brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6909

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.05.2010
Dato for siste fornyelse: 11.11.2014

10. OPPDATERINGSDATO

07.09.2023