

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adenocor 3 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 2 ml:n injektiopullo Adenocoria sisältää 6 mg adenosiniä (3 mg/ml).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Adenocor on kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Terapeuttinen käyttö: Sinusrytmin palauttaminen AV-solmukkeeseen käsittävissä paroksysmaalisissa supraventrikulaarisissa takykardioissa.

Pediatriset potilaat: Normaalin sinusrytmin nopea palauttaminen paroksysmaalisissa supraventrikulaarisissa takykardioissa 0–18-vuotiaille lapsille.

Diagnostinen käyttö: ADENOCORia voidaan käyttää diagnostisena apuvälineenä kapea- ja leveäkompleksisissa takykardioissa. Apuvälineenä elektrofysiologisissa tutkimuksissa selvittäessä supraventrikulaaristen arytmioiden mekanismeita.

4.2 Annostus ja antotapa

Adenosini on tarkoitettu käytettäväksi sairaaloissa, joissa on EKG-valvontaan ja elvytykseen tarvittavat laitteet ja mahdollisuus välittömään tehoelvytykseen.

ADENOCORia annetaan nopeana laskimonsisäisenä bolusinjektiona tarvittaessa suurenevin annoksien. ADENOCORin pääsy systeemivierinkiertoon varmistetaan injisoimalla liuos suoraan laskimoon tai infuusiokanyyliin tai letkuun. Infuusiokanyyliin injisoitaessa ADENOCOR-annos on annettava mahdollisimman lähelle infuusiokanyyliä, minkä jälkeen letku huuhdellaan nopeasti isotonisella keittosuolaliuoksella. Jos annostelua seuraa vaikea-asteinen AV-katkos, suurempia annoksia ei saa enää antaa.

Annostus

Terapeuttinen käyttö

Aikuiset: Alkuannos: 3 mg nopeana bolusinjektiona laskimoon kahden sekunnin aikana. Toinen annos: Ellei alkuannos korjaa supraventrikulaarista takykardiaa 1-2 minuutissa, annetaan laskimoon 6 mg nopeana bolusinjektiona. Kolmas annos: Ellei toinen annos korjaa supraventrikulaarista takykardiaa 1-2 minuutissa, annetaan 12 mg nopeana bolusinjektiona laskimoon. Lisäannoksia tai suurempia annoksia ei pitäisi käyttää.

Pediatriset potilaat: Tehoelvytykseen käytettävän laitteiston on oltava tarvittaessa välittömästi saatavilla adenosinin annon aikana. Adenosinin anto edellyttää jatkuvaa, samanaikaista EKG-valvontaa.

Suosittelut annostelu hoidettaessa lasten paroksysmaalista supraventrikulaarista takykardiaa on
- ensimmäinen bolus 0,1 mg/kg (enimmäisannos 6 mg)

- lisäännokset 0,1 mg/kg tarpeen mukaan supraventrikulaarisen takykardian lopettamiseksi (enimmäisannos 12 mg).

Iäkkäät potilaat: Annostelu kuten aikuisille.

Diagnostinen käyttö

Terapeuttinen annostelu suurenevina annoksina, kunnes diagnostista informaatiota on saatu riittävästi.

Antotapa

Adenosiini annetaan nopeana bolusinjektiona laskimoon (i.v.) tai laskimolinjaan. Jos se annetaan laskimolinjaan, se annetaan mahdollisimman lähelle infuusiokanyyliä, jonka jälkeen linja huudellaan nopeasti suolaliuksella. Jos se annetaan perifeeriseen laskimoon, pitää käyttää suurikokoista kanyyliä.

4.3 Vasta-aiheet

Adenosiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on

- tunnettu yliherkkyys adenosiinille
- ”sairas sinus” -oireyhtymä tai II tai III asteen eteis–kammiokatkos (lukuun ottamatta potilaita, joilla on toimiva sydämentahdistin)
- krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (kuten astma)
- pitkän QT:n oireyhtymä
- vaikea hypotensio; kompensoimaton sydämen vajaatoimintatila

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Adenosiini on tarkoitettu käytettäväksi sairaaloissa, joissa on EKG-valvontaan ja elvytykseen tarvittavat laitteet ja mahdollisuus välittömään tehoelvytykseen. Annostelun aikana tarvitaan jatkuvaa EKG-valvontaa hengenvaarallisten rytmihäiriöiden vuoksi (ks. kohta 4.2).

Koska adenosiini voi aiheuttaa huomattavaa hypotensiota, sitä pitäisi käyttää varoen potilaille, joilla on vasemman sepelvaltimon stenoosi, korjaamaton hypovolemia, sydänläppästenosi, vasemmalta oikealle -oikovirtaus, perikardiitti tai perikardiaalinen effuusio, autonominen dysfunktio tai kaulavaltimostenosi, johon liittyy aivoverisuoni-insuffiensi.

Varovaisuutta on noudatettava adenosiinin käytössä potilaille, joilla on äskettäin ollut sydäninfarkti tai sydämen vajaatoiminta, sekä potilaille, joilla on lieviä johtumishäiriöitä (I asteen AV-katkos tai haarakatkos), jotka saattavat pahentua ohimenevästi lääkkeen antamisen aikana.

Varovaisuutta on noudatettava adenosiinin käytössä potilaille, joilla on eteisvärinää tai -lepatusta ja etenkin potilaille, joilla on ylimääräinen johtorata, koska etenkin jälkimmäisessä tilassa johtuminen anomaalista johtorataa pitkin voi lisääntyä.

Joitakin tapauksia vaikeaa bradykardiaa on raportoitu. Joissakin tapauksissa sitä esiintyi heti sydämen transplantaation jälkeen, ja muissa tapauksissa potilailla ilmeni piilevä sinoatriaalinen sairaus. Vaikean bradykardian ilmenemistä tulee pitää varoituksena taustalla olevasta perussairaudesta, ja se saattaa lisätä kääntyvien kärkien takykardian esiintymisen mahdollisuutta erityisesti potilailla, joilla on pitkittynyt QT-aika.

Sydämen adenosiiniherkkyyden on havaittu lisääntyneen potilailla, joille on äskettäin (alle vuosi sitten) tehty sydämensiirto.

Adenosiini saattaa aiheuttaa tai vaikeuttaa jo syntyneitä bronkospasmeja (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Jos potilaalla ilmenee rintakipua, vaikeaa bradykardiaa, vaikeaa hypotensiota, hengityksen vajaatoimintaa (mahdollisesti kuolemaan johtavaa) tai asystoliaa / sydämenpysähdys (mahdollisesti kuolemaan johtava), lääkkeen antaminen on keskeytettävä välittömästi.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia, adenosiinin antoa tulee seurata tarkasti valvontalaitteen avulla. Adenosiini voi lisätä kouristuksia niillä potilailla, joilla on taipumus kouristella.

Kääntyvien kärkien takykardian riskin vuoksi ADENOCORIN käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta potilailla, joiden QT-aika on pidentynyt, johtuipa se sitten synnynnäisistä tai lääkkeen tai metabolisten muutosten aiheuttamista syistä.

ADENOCORin käyttöä samanaikaisesti dipyridamolin kanssa ei suositella; mikäli ADENOCORin käyttöä pidetään välttämättömänä, dipyridamolin anto on keskeytettävä 24 tuntia ennen, tai adenosiinin annosta on pienennettävä huomattavasti (ks. kohta 4.5).

Adenosiini sisältää 9 mg/ml natriumkloridia (vastaten 3,54 mg/ml natriumia). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on natriumrajoitteinen ruokavalio.

Pediatriset potilaat

Adenosiini voi aiheuttaa lapsille, joilla on Wolff-Parkinson-White (WPW) –oireyhtymä, eteisrytmihäiriöitä, jotka voivat johtaa kammiolyöntien kiihtymiseen. Ks. myös kohta 5.1.

Luustoon annon tehoa ei ole selvitetty.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dipyridamoli estää adenosiinin metaboliaa ja takaisinottoa soluihin ja voimistaa adenosiinin vaikutusta. Adenosiinin vaikutus nelinkertaistui eräässä tutkimuksessa, jossa annosteltiin samanaikaisesti dipyridamolia. Siksi ADENOCORin käyttöä samanaikaisesti dipyridamolin kanssa ei suositella. Jos ADENOCOR-hoito katsotaan välttämättömäksi, dipyridamolin anto on keskeytettävä 24 tuntia ennen tai ADENOCORin annosta on pienennettävä huomattavasti, vähintään puoleen normaalista (ks. kohta 4.4).

Aminofylliini, teofylliini ja muut ksantiinjohdokset ovat adenosiinin kilpailevia antagonisteja, joten niiden käyttöä on vältettävä adenosiinin käyttöä edeltävien 24 tunnin ajan. Ksantiineja sisältäviä ruoka-aineita ja juomia (teetä, kahvia, suklaata ja kolajuomia) on vältettävä vähintään 12 tunnin ajan ennen adenosiinin käyttöä.

ADENOCORilla voi olla interaktioita muiden johtumiseen vaikuttavien lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja adenosiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi. Adenocoria ei suositella raskauden aikana paitsi, jos lääkäri katsoo hoidosta saatavan hyödyn siitä mahdollisesti aiheuttavien riskien suuremmaksi.

Imetys

Ei tiedetä erittyvätkö adenosiinin metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Adenocoria ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Jos lääkäri katsoo adenosiiinihoidon välttämättömäksi, lapsen ruokinta on syytä järjestää muulla tavalla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat tavallisesti suhteellisen lieviä, nopeasti ohimeneviä (yleensä alle minuutissa) ja yleensä ne siedetään hyvin. Kuitenkin vaikeitakin reaktioita voi ilmaantua.

Metyyliksantiineja, kuten aminofylliinia tai teofylliinia, voidaan antaa laskimoon (50 mg – 125 mg hitaana injektiona laskimoon) pysyvien haittavaikutusten poistamiseksi.

Haittavaikutukset on jaoteltu elinryhmittäin yleisyyden mukaan:

- Hyvin yleinen (>1/10), Yleinen (≥1/100, <1/10), Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100), Harvinainen (≥1/10 000, <1/1000), Hyvin harvinainen (<1/10 000), Yleisyys tuntematon (saataavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Hyvin harvinainen	Yleisyys tuntematon
Sydän	bradykardia, sinuspysähdys, sydämen lyöntien puuttuminen, eteisälälyönti, eteis-kammio-katkos, kammioperäiset rytmihäiriöt, kuten kammiolisälyönnit ja lyhykestoinen kammiotakykardia		sinustakykardia, sydämen-tykytys	eteisvärinä, vaikea bradykardia, joka ei palaudu atropiiniannostelun jälkeen ja saattaa vaatia väliaikaista sydämentahdistusta, kammioperäiset rytmihäiriöt, kuten kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4)	asystolia/sydämenpysähdys, toisinaan kuolemaan johtava erityisesti potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.4), sydäninfarkti / ST-välin nousu erityisesti potilailla, joilla on vaikea sepel-valtimotauti (ks. kohta 4.4).
Hermosto		pään-särky, huimaus / pyörrytys, sekavuus	puristava tunne päässä	ohimenevä, itsestään nopeasti korjautuva kallonsisäisen paineen nousu	tajunnan menetys / pyörtyminen, kouristukset; erityisesti potilailla, joilla on altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4)
Silmät			näön hämärtyminen		

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Yleisyys tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	dyspnea (tai tarve hengittää syvään)		hyperventilaatio	bronkospasmi (ks. kohta 4.4)	hengityksen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), apnea / hengityspysähdys*
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi	metallimaku		oksentelu
Verisuonisto	punastuminen				hypotensio, toisinaan vaikea aivohalvaus/ ohimenevä aivoverenkiertohäiriö; seuraus adenosiinin aiheuttamasta hemodynaamisesta vaikutuksesta kuten hypotensiosta (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	rintakipu / ahdistus tai painon tunne rinnassa	polttava tunne	hikoilu, epämiellyttävä olo, heikotus, kipu	ihoreaktio pistoskohdassa	
Psyykkiset häiriöt		rauhattomuus			
Immuunijärjestelmä					anafylaktinen reaktio (mukaan lukien angioedeema ja ihoreaktiot kuten urtikaria ja ihottuma)

*On raportoitu tapauksia, joissa hengityksen vajaatoiminta, bronkospasmi ja apnea / hengityspysähdys ovat johtaneet kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa vaikeaa hypotensiota, bradykardiaa tai sydämen pysähtymistä. Adenosiinin

erittäin lyhyen puoliintumisajan (alle 10 sekuntia) vuoksi haittavaikutukset menevät yleensä itsestään ja nopeasti ohi.

Kaikkien pitkittyneiden haittavaikutusten hoidon on oltava yksilöllistä ja kohdistuttava kyseiseen oireeseen.

Metyyliksantiinit, kuten kofeiini ja teofylliini, sekä aminofylliini ovat adenosiinin kilpailevia antagonisteja. Laskimonsisäinen aminofylliini- tai teofylliiniannostelu voi olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: C01EB10

Adenosiini laajentaa voimakkaasti useimpia verisuonia lukuun ottamatta munuaisten tuovia pikkuvaltimoita ja maksalaskimoita, joita se supistaa. Adenosiinin farmakologinen vaikutus perustuu puriinireseptoreiden (solun pinta- A_1 ja A_2 -adenosiinireseptorit) aktivointiin. Vaikka mekanismia, jolla adenosiinin reseptoriaktivaatio relaksoi verisuonten sileää lihasta, ei tarkoin tunnetakaan, on näyttöä siitä, että hidas soluun suuntautuvan kalsiumvirran esto vähentää kalsiumin soluunottoa tai adenylaattisyklaasi aktivoituu sileälihassolujen A-reseptoreiden kautta. Adenosiini voi vähentää verisuonitonusta säätelemällä sympaattista neurotransmissiota. Adenosiinin soluunotto välittyy spesifin transmembraanisen nukleosidin kuljetusjärjestelmän kautta. Solussa adenosiini fosforyloituu adenosiinikinaasin vaikutuksesta nopeasti adenosiinimonofosfaatiksi tai sitten adenosiinideaminaasin vaikutuksesta tapahtuu adenosiinin deaminaatio inosiiniksi. Nämä adenosiinin solunsisäiset metaboliitit eivät ole vasoaktiivisia.

Intrakoronaariset Dopplervirtaustutkimukset ovat osoittaneet, että laskimonsisäisesti annosteltu 140 mikrog/kg/min adenosiini aiheuttaa maksimaalisen koronaarihyperemian (verrattavissa intrakoronaariseen papaveriiniin) noin 90 prosentilla potilaista 2 - 3 minuutissa infuusion aloittamisesta. Koronaarivirtaus palautuu lähtötasolle 1 - 2 minuutissa adenosiini-infuusion lopettamisesta.

Adenosiini lisää verenvirtausta terveissä sepelvaltimoissa merkitsevästi enemmän kuin ahtautuneissa valtimoissa. Adenosiini siirtää koronaarivirtausta endokardiumista epikardiumiin ja voi vähentää kollateraalista koronaarivirtausta ja aiheuttaa siten alueellisen iskemian.

Jatkuvan adenosiini-infuusion on ihmisellä osoitettu alentavan hieman keskivaltimopainetta annoksesta riippuvaisesti ja aiheuttavan annokseen liittyvän positiivisen kronotrooppisen vaikutuksen, joka todennäköisesti johtuu sympatikusstimulaatiosta. Tämä reflektorinen sydämen sykkeen kiihtyminen alkaa myöhemmin kuin negatiivinen krono-/dromotrooppinen vaikutus. Tämä differentiaalinen vaikutus havaitaan lähinnä bolusinjektion jälkeen, mikä selittää adenosiinin mahdollisen käytön supraventrikulaaristen rytmihäiriöiden hoidossa boluksena tai koronaarisessa vasodilataatioissa infuusiona.

Vaikka adenosiini vaikuttaa sydänjohtumiseen, sitä on annosteltu turvallisesti ja tehokkaasti samanaikaisesti muiden kardio- tai vasoaktiivisten lääkkeiden, kuten beetasalpaajien, kalsiuminestäjien, nitraattien, ACE-estäjien, diureettien, digitaliksen tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia adenosiinilla normaalin sinusrytmien palauttamiseksi paroksysmaalisissa supraventrikulaarisissa takykardioissa (PSVT). Adenosiinin turvallisuus ja teho 0–18-vuotiaille lapsille PSVT:ssä on kuitenkin osoitettu laajan kliinisen käytön ja kirjallisuuden perusteella (avoimet tutkimukset, tapausraportit ja kliiniset ohjeet).

Kirjallisuuskatsauksessa kuvattiin 14 tutkimusta, joissa adenosiniä oli annettu i.v. akuutin supraventrikulaarisen takykardian lopettamiseksi (SVT) noin 450 pediatriselle potilaalle, joiden iät vaihtelivat 6 tunnista 18 vuoteen. Tutkimuksissa oli mukana monenikäisiä potilaita ja käytettiin erilaisia annoksia. Supraventrikulaarinen takykardia loppui 72–100 % :ssa tapauksista useimmissa julkaistuissa tutkimuksissa. Käytetty annos vaihteli 37,5–400 mikrog/kg. Monissa tutkimuksissa alle 100 mikrog/kg aloitusannoksille ei saatu vastetta.

Lapsen kliinisten taustatietojen, oireiden ja EKG-diagnoosin perusteella adenosiniä on käytetty kliinisessä hoitokäytännössä erikoislääkärin valvonnassa lapsille, joilla on vakaa leveä QRS-kompleksinen takykardia ja Wolff-Parkinson-White -oireyhtymä, vaikka tämänhetkinen saatavilla oleva tieto ei tue pediatria indikaatiota. Adenosinin aiheuttamia rytmihäiriöitä on kuvattu yhteensä 6 tapausta (3 eteisvärinää, 2 eteislepatusta, 1 kammiovärinä) 6 lapsella, joiden ikä vaihteli välillä 0–16 vuotta. Näihin liittyi ilmeinen tai piilevä WPW-oireyhtymä ja näistä 3 meni ohi itsestään ja 3 vaati amiodaronin antoa rytmisäirron kanssa tai ilman sitä (ks. myös kohta 4.4).

Adenosiniä on käytetty apuna leveä- ja kapeakompleksisen supraventrikulaarisen takykardian diagnosoimisessa samoilla annoksilla, joita käytetään supraventrikulaarisen takykardian hoidossa. Vaikka adenosini ei siirrä eteislepatusta, eteisvärinää tai kammiotakykardiaa normaaliin sinusrytmiin, AV-solmukkeeseen johtumisen hidastaminen auttaa eteisaktiivisuuden diagnosoimista. Tämänhetkinen saatavilla oleva tieto ei kuitenkaan tue pediatria indikaatiota diagnostisessa tarkoituksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Adenosini on elimistön luonnollinen aine, joten sen farmakokinetiikkaa ei voida tutkia tavanomaisin menetelmin. Adenosiniä on eri muodoissa elimistön kaikissa soluissa, ja sillä on suuri merkitys energia-aineenvaihdunnassa. Elimistö pystyy kierrättämään adenosiniä tehokkaasti, pääasiassa punasolujen ja verisuonten endoteelisolujen kautta. Adenosinin puoliintumisaika on arvioitu *in vitro* < 10 s ja *in vivo* vieläkin vähemmän. Adenosini metaboloituu pääasiassa inosiiniksi sekä adenosinimonofosfaatiksi (AMP). Munuaiset tai maksa eivät osallistu eksogeenisesti annostellun adenosinin eliminoimiseen, joten maksan tai munuaisten vajaatoiminnalla ei tiettävästi ole merkitystä adenosinin tehoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeita karsinogeenisuudesta ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuutta muiden valmisteiden kanssa ei tunneta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkauskoko 6 x 2 ml.

Pakkaustyyppi: kirkas, lasinen injektiopullo, jossa on kumitulppa ja alumiinikapseli.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Adenocor on käyttövalmis injektioneste. Avattujen pullojen käyttämättä jäänyt sisältö tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkkuja 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11579

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.2.2017