

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adenosin Life Medical 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 5 mg adenosiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AV-solmukkeen käsittävän paroksysmaalisen supraventrikulaarisen takykardian (PSVT) keskeytys. Lyhyen AV-katkoksen indusointi, jonka tarkoituksena on todeta ja paikallistaa ylimääräiset johtoradat pre-eksitaatiolla.

Sydänlihaksen iskemian farmakologinen provokaatio radioisotooppikuvauksen yhteydessä (tallium tai teknetium) potilaille joita eivät pystytä kuormittamaan riittävästi tai joille kuormitus ei sovi. Voidaan käyttää myös kaikukardiografian yhteydessä, kun muita farmakologisia kuormitusaineita ei voida käyttää.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimoinjektio: Adenosin Life Medical on tarkoitettu käytettäväksi ensiapuasemilla, tehohoito-osastoilla tai muissa vastaavissa yksiköissä samalla kun sydämen rytmiä seurataan jatkuvasti. Alla olevat ohjeet koskevat antamista ääreislaskimon kautta. Adenosini on annettava nopeana i.v.-bolusinjektiona joko laskimoon tai laskimoletkuun. Jos se annetaan laskimoletkuun, annos on injisoitava mahdollisimman proksimaalisesti, minkä jälkeen letku on huuhdeltava nopeasti keittosuolaliuksella. Jos adenosini annetaan ääreislaskimoon, on käytettävä suurilumenista kanyyliä. Koska adenosinin eliminaation puoliintumisaika on erittäin lyhyt, alkuannosta on vähennettävä noin 50 %:lla, jos lääke annetaan jonkin keskuslaskimon kautta.

Laskimoinfuusio: Tutkimuksen pitää tehdä lääkäri, jolla on tarvittava erikoispätevyys ja jolla on käytettävissään varusteet ja välineet akuutin sydänhoidon antamiseen. Mahdollisten bolusvaikutusten välttämiseksi infuusio on annettava erillisellä i.v.-letkulla. Verenpaine on mitattava siitä käsivarresta, johon adenosini-infusiota ei anneta.

Annostus. Paroksysmaalisen supraventrikulaarisen takykardian (PSVT) hoito.

Aikuiset: Aluksi annetaan 5 mg nopeana i.v.-injektiona 1–2 sekunnissa, minkä jälkeen huuhdellaan fysiologisella keittosuolaliuksella (noin 5 ml). Tarvittaessa annetaan vielä 10 mg:n annos 1–2 minuutin kuluttua (minkä jälkeen keittosuolaliushuuhte lu). Jos vaadittavaa tulosta ei vielä kukaan

saavuteta, annosta voidaan lisätä uudelleen, kunnes saadaan aikaan AV-katkos. Hoito voidaan toistaa kahdesti 1–2 minuutin välein. Yli 15 mg:n annoksia ei yleensä tarvita.

Imeväisikäiset, lapset ja nuoret: Hoitoa tulee antaa vain tähän hoitoon perehtyneessä hoitopaikassa. Käsillä on oltava sydän- ja hengitystoiminnan elvytysvälineet mahdollista välitöntä käyttötarvetta varten. Potilaan on oltava jatkuvassa EKG-seurannassa adenosinin annon aikana. Adenosin Life Medical -valmisteen annostus tulee suhteuttaa potilaan painoon. Lääkettä tulee antaa vähitellen nousevin annoksin, ja jokaisen annoksen jälkeen on annettava fysiologista keittosuolaliuosta.

Suosittelun annostus on:

- ensimmäinen bolusannos 0,1 mg/painokilo (enimmäisannos 6 mg)
- annosta lisätään tarpeen mukaan 0,1 mg:n/painokilo kerta-annoksin supraventrikulaarisen takykardian keskeyttämiseksi.

Jos sinusrytmi ei säily, toimenpide voidaan toistaa. Yli 12 mg:n annoksia ei rutiinimaisesti suositella.

Lyhyen AV-katkoksen indusointi ylimääräisten johtoratojen toteamiseksi ja paikallistamiseksi pre-eksitaatiolla.

Aikuiset: Yksilöllinen annostitraus nopeina i.v.-injektioina (5–15 mg), jotta saadaan aikaan lyhytkestoinen (<10 s) AV-katkos. Toimenpide voidaan toistaa 1–2 minuutin välein.

Imeväisikäiset, lapset ja nuoret: Samat turvallisuutta koskevat varotoimet kuin PSVT:n hoidossa. Adenosin Life Medical -valmisteen annostus tulee suhteuttaa potilaan painoon. Lääkettä tulee antaa vähitellen nousevin annoksin, ja jokaisen annoksen jälkeen on annettava fysiologista keittosuolaliuosta. Alkuannos on 50 µg painokiloa kohden. Annosta voidaan sitten lisätä joka toinen minuutti 50 µg:lla painokiloa kohden (ts. 100, 150, 200, 250, 300 µg painokiloa kohden), kunnes saadaan aikaan ohimenevä vaikutus AV-johtumiseen. Yli 15 mg:n annoksia ei tavallisesti tarvita.

Koska alle 0,1 ml:n annoksia on vaikea antaa tarkasti, on suositeltavaa laimentaa Adenosin Life Medical 2,5 mg/ml:n pitoisuudeksi alle 5 kg painaville pikkulapsille. Adenosin Life Medical on paras laimentaa fysiologisella keittosuolaliuoksella (1 osa Adenosin Life Medical + 1 osa keittosuolaliuosta).

Laimennetun liuoksen ml-määrä (2,5 mg/ml) lapsille:

Painokilo (kg)	Annos (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	----- laimentamaton liuos -----					

Laimentamattoman liuoksen ml-määrä (5 mg/ml) lapsille:

Painokilo (kg)	Annos (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⁾ Käyttöaiheena PSVT: alkuannoksena 100 µg/kg, sitten annosta lisätään tarvittaessa 100 µg/kg:n kerta-annoksin.

²⁾ Käyttöaiheena PSVT: Yli 12 mg:n annoksia ei rutiinimaisesti suositella.

Yli 50 kg painaville lapsille voidaan käyttää aikuisten annostusta.

Sydänlihaksen iskemian farmakologinen provokaatio radioisotooppikuvauksen (tallium tai teknetium) tai ekokardiografian yhteydessä. Adenosin Life Medical annetaan i.v. infuusiona perifeeriseen laskimoon. Normaali infuusionopeus on 140 µg/kg/min. Isotooppikuvauksessa adenosini annetaan 4–6 min aikana, ja isotooppi annetaan injektiona 3 minuuttia adenosini-infuusion jälkeen. Normaalisti infuusio jatkuu 2 min isotooppi-injektion jälkeen. Infuusioon voidaan haittavaikutusten vähentämiseksi yhdistää lievä fyysinen rasitus.

Annettavan Adenosin Life Medical -valmisteen ml-määrä painokiloa kohden minuutissa:

Painokilo, 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

Jos verenpaine laskee huomattavasti (yli 25 % alkuarvosta), on harkittava annoksen pienentämistä (suositus: pienennetään vaiheittain 30 µg/kg/min yhden minuutin välein), jotta verenpaine ei alenisi enempää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys adenosinille ja mannitolille. Aikaisemmat adenosinin aiheuttamat haittavaikutukset. AV-katkos II ja III ja sairas sinus -oireyhtymä potilailla, joilla ei ole tahdistinta. Vaikea hypotensio. Epävakaata angina pectoris. Dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta. *Vain infuusion osalta:* Kohonnut kallonsisäinen paine. Hypovolemia. Samanaikainen dipyridamolihoido.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska Adenosin Life Medical voi aiheuttaa huomattavaa verenpaineen alenemista, sitä on käytettävä varoen, jos potilaalla on hoitamaton hypovolemia, proksimaalisen aortan stenoosi, vasemman-/oikeanpuolinen suntti, perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, autonomisen hermoston sairaus tai kaulavaltimon ahtauma, johon liittyy aivoverisuonten vajaatoimintaa. Adenosin Life Medical on annettava varoen potilaille sydäninfarktin jälkeen.

Adenosin Life Medical on annettava varoen infuusiona diagnostiikassa potilaille, joilla on lievä johtoradan häiriö (ensimmäisen asteen AV-katkos, solmukehaaran katkos), koska infuusion aikana voi ilmetä tilan lyhytaikaista huononemista. Potilailla, joilla on eteisvärinä/eteislepatus ja ylimääräinen johtorata, saattaa johtuminen ylimääräistä johtorataa pitkin lisääntyä. Potilaille, joilla on krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, adenosini saattaa aiheuttaa bronkospasmin tai vaikeuttaa sitä.

Vaikeaa bradykardiaa on raportoitu joissakin harvoissa tapauksissa. Vaikeaa bradykardiaa on pidettävä varoituksena häiriöstä impulssin tuotannossa ja/tai johtoratajärjestelmässä. Toimenpide on keskeytettävä. Vaikea bradykardia on usein erityisesti merkinä torsades des pointes -takykardiasta, jos potilaalla on pidentynyt QT-aika. Näille potilaille adenosinia on annettava injektiona varoen. Yhtään torsades des pointes -tapausta ei kuitenkaan ole tähän mennessä raportoitu, kun adenosinia on annettu jatkuvana infuusiona rasisuskokeen yhteydessä. Selitys tähän saattaa olla se, että rasisuskokeen yhteydessä annetaan aikayksikköä kohti paljon pienempi adenosiniannos kuin käytettäessä adenosini-injektiota terapeuttiseen tarkoitukseen.

Sydämen on todettu herkistyneen adenosinille potilailla, joille on tehty äskettäin (kuluneen vuoden aikana) sydämensiirto.

Pediatriset potilaat

Luuytimeen annon tehoa ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Adenosinilla on yhteisvaikutus dipyridamolin, kofeiinin ja teofylliinin kanssa. Potilas voi samanaikaisen teofylliinihoidon aikana tarvita jonkin verran suuremman annoksen AV - katkoksen indusoimiseksi. Kofeiini on heikko adosiniinireseptorin antagonistti, minkä vuoksi kofeiinin käytön yhteydessä voi ilmetä yksilöllisiä eroja tarvittavassa annostuksessa. Kofeiinia sisältävää ruokaa tai juomaa ei suositella nautittavaksi alle 12 tuntia ennen adosiniin diagnostista käyttöä.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Tiedot niukasta määrästä raskauksia (33 naista, joista 3 hoidettiin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana) eivät viittaa adosiniin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen.

Toistaiseksi tarjolla ei ole muuta epidemiologista tietoa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa raskaana olevia naisia, ja muita turvallisempia perusteellisemmin tutkittuja vaihtoehtoja tulee harkita ensisijaisesti.

Ei tiedetä erittykö adosiniini äidinmaitoon. Koska adosiniinilla on lyhyt puoliintumisaika, ei sen odoteta aiheuttavan riskiä lapselle. Niinpä Adosin Life Medical -valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei erityisiä varoituksia.

4.8 Haittavaikutukset

Laskimoinjektio: Kaikki mahdolliset haittavaikutukset ovat lieviä ja katoavat nopeasti (tavallisesti 30 sekunnissa). Yleisimmät haittavaikutukset ovat hengenahdistus (noin 17 %), kasvojen punoitus (noin 17 %) ja puristus rinnassa (noin 14 %). Noin 50 % potilaista ei koe oireita aiheuttavia haittavaikutuksia.

	yleinen ($\geq 1/100$:sta <1/10:een)	melko harvinainen ($\geq 1/1,000$:sta <1/100:een)	harvinainen ($\geq 1/10,000$:sta <1/1,000:een)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Päänsärky, kierto huimaus, rintakipu.	Hikoilu.	
Sydän	Kasvojen punoitus, reflektorinen takykardia.	Sydämentykytys, hypotonia.	Huomattava hypotonia ja arytmiat, myös kammiovärinä. Kammiolisälyönnit ja eteisvärinä.
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi.	Metallinmaku suussa, puristus nivuksissa.	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, puristus rinnassa.	Hyperventilaatio.	Keuhkoastman paheneminen.
Psyykkiset häiriöt		Agitaatio.	
Hermosto	Parestesiat.		
Silmät		Näön sumeneminen.	

Laskimoinfuusio:

Laskimoinfuusio aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia. Useimmat niistä ovat kuitenkin lieviä ja häviävät nopeasti (muutamassa minuutissa). Tavallisin haittavaikutus on rintakipu (noin 40 %). Haittavaikutusten vähentämiseksi infuusioon voidaan yhdistää kevyttä fyysistä liikuntaa.

	yleinen ($\geq 1/100$:sta <1/10:een)	melko harvinainen ($\geq 1/1,000$:sta <1/100:een)	Harvinainen ($\geq 1/10,000$:sta <1/1,000:een)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pää-, rinta- ja leukakipu, kierto huimaus.		
Sydän	Kasvojen punoitus, AV-katkos I-II, ST-lasku.	Palpitaatio, hypotonia, AV-katkos III.	Huomattava hypotonia ja kammioarytmiat, myös kammiovärinä. Kammiolisälyönnit ja eteisvärinä.
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, epigastrinen kipu.		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus.	Hyperventilaatio.	Bronkospasmi.

Joissakin harvoissa tapauksissa on esiintynyt bronkospasmia (vaikeakin) myös potilailla, joilla ei ole keuhkoastmaa tai ahtauttavaa keuhkosairautta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-/haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (FIMEA) kautta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista FIMEA:lle www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Adenosin Life Medical -valmistetta saa käyttää vain klinikoilla, joissa potilaita voidaan seurata niin tarkasti, että yliannostusta sanan varsinaisessa merkityksessä ei tapahdu. Haittavaikutuksiin liittyviä

vaikeita oireita voidaan kuitenkin hoitaa aminofylliinillä, jos annostuksen vähentäminen ei auta. Kliinisessä käytössä on todettu, että aminofylliini-hoitoa tarvitaan vain harvoin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: C01EB10

Adenosiini on endogeeninen nukleosidi, jota esiintyy elimistön kaikissa soluissa. Adenosiinin vaikutuksen välittävät puriini-1-reseptorit (P_1 -reseptorit). Adenosiini vaikuttaa hidastamalla sydämen johtumisaikaa AV-solmukkeessa ja sinoatriaalisessa solmukkeessa sekä relaksoimalla verisuonten lihassoluja, erityisesti pikkuvaltimoissa. Adenosiini voi estää johtumista AV-solmukkeessa, mikä katkaisee AV-solmuketta affisioivan kiertoaktivaattotakykardian ja palauttaa siten normaalin sinusrytmien potilaille, joilla on supraventrikulaarinen takykardia, myös WPW (Wolff-Parkinson-White) -oireyhtymäpotilaille. Adenosiini ei hidasta johtumisaikaa ylimääräisissä johtoradoissa. AV-johtumiseen kohdistuvan vaikutuksen kesto on erittäin lyhyt (noin 30 s) i.v.-injektion jälkeen. Potilaille, joilla on WPW-oireyhtymä ja antidrominen johtuminen ylimääräistä johtorataa pitkin, saadaan aikaan maksimaalinen pre-eksitaatio salpaamalla AV-solmuke adenosiinilla. Ylimääräinen johtorata voidaan paikallistaa maksimaalisella pre-eksitaatiolla, joka rekisteröidään 12-kytkentäisellä EKG:llä. Adenosiinia voidaan käyttää pre-eksitaation havaitsemiseen potilaille, joilla on ajoittain normaali elektrokardiogrammi.

Adenosiinin aiheuttama voimakas vasodilaatio sydämen resistenssisuonissa aiheuttaa annosriippuvaisen vasodilaation lähinnä verisuonissa, joissa ei ole arterioskleroosia. Tämä merkitsee sitä, että i.v.-adenosiini-infuusio saa kardioskleroosipotilaille aikaan verenvirtauksen jakautumisen uudelleen arterioskleroottisista verisuonista normaalempiin verisuoniin ("coronary steal" -ilmiö). Samalla adenosiinin yleinen vasodilatoiva vaikutus saa aikaan refleksogeenisen lisäyksen sydämen inotrooppisissa ja kronotrooppisissa vaikutuksissa, mikä johtaa sydämen työmäärän lisääntymiseen.

Pediatriset potilaat

Injektioliuos

Adenosiinin käytöstä rytminsiirtoon pediatrien potilaiden paroksysmaalisessa supraventrikulaarisessa takykardiassa (PSVT) ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Adenosiinin turvallisuus ja teho 0–18-vuotiaiden lasten PSVT:n hoidossa katsotaan kuitenkin varmistetuksi laajan kliinisen käytön ja kirjallisuudesta (avoimista tutkimuksista, tapauskertomuksista, kliinisistä ohjeistoista) saatujen tietojen perusteella.

Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin 14 tutkimusta, joissa laskimoon annettavaa adenosiinia käytettiin supraventrikulaarisen takykardian (SVT) akuuttiin keskeyttämiseen yhteensä noin 450 pediatrisella potilaalla, joiden ikä vaihteli 6 tunnista 18 vuoteen. Tutkimukset olivat heterogeenisiä iän ja annostusohjelmien suhteen. Useimmissa julkaistuista tutkimuksista supraventrikulaarinen takykardia keskeytyi 72–100 %:ssa tapauksista. Käytetty annostus oli 37,5–400 µg/kg. Useissa tutkimuksissa vastetta ei saatu alle 100 µg/kg:n alkuannoksilla.

Adenosiinia on käytetty stabiilin leveäkompleksisen takykardian ja Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymän käytännön hoitotyössä asiantuntijan valvonnassa lapsen kliinisten hoitotietojen, oireiden ja EKG-diagnoosin mukaan. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot eivät kuitenkaan tue käyttöä pediatrisille potilaille. Adenosiinin aiheuttamia rytmihäiriöitä on kuvattu yhteensä 6:lla (3:lla eteisvärinä, 2:lla eteislepatus ja 1:llä kammiovärinä) 0–16-vuotiaalla lapsella, joilla oli ilmeinen tai piilevä WPW-oireyhtymä. Näistä lapsista 3 toipui itsestään ja 3 tarvitsi amiodaronia ± rytminsiirron.

Adenosiinia on käytetty apuna leveä- tai kapeakompleksisten supraventrikulaaristen takykardioiden diagnosoimisissa samoina annoksina kuin supraventrikulaarisen takykardian hoidossa. Vaikka

adenosiinilla ei saada potilasta sinusrytmiin eteislepatuksessa, eteisvärinässä eikä ventrikulaarisessa takykardiassa, AV-johtumisen hidastuminen auttaa sydämen eteisten aktiivisuuden diagnosoinnissa. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot eivät kuitenkaan tue adenosinin diagnostista käyttöä pediatrialle potilaille.

Infuusioliuos

Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin 3 tutkimusta, joissa 1 kk–18 vuoden ikäisille pediatrialle potilaille infusoitiin sydänlihasperfuusion gammakuvauksen yhteydessä 0,14 mg/painokilo/min adenosinia laskimoon 2–4 minuutin ajan. Laajimmassa tutkimuksessa, jossa oli 47 iältään 1 kk–18-vuotiasta potilasta, sydänverisuonten magneettikuvauksen herkkyydeksi ilmoitettiin 87 % (luottamusväli 52–97 %) ja spesifisyydeksi 95 % (luottamusväli 79–99 %) farmakologisessa kuormituksessa, joka saatiin aikaan antamalla 0,14 mg/kg/min adenosinia laskimoon 3 minuutin ajan. Tutkimuksessa ei ilmoitettu haittatapahtumia. Tällä hetkellä saatavilla olevia tietoja pidetään liian vähäisinä tukemaan adenosinin diagnostista käyttöä pediatrialle potilaille.

5.2 Farmakokineetiikka

Eksogeenisesti annettu adenosini häviää nopeasti verenkierrosta lähinnä soluihin, mutta myös metaboloitumalla. Adenosini eliminoituu osaksi fosforylaation kautta veressä ja endoteelisoluissa adenosini-AMP:ksi ja edelleen ADP:ksi ja ATP:ksi, osaksi deaminaation kautta inosiiniksi, joka vuorostaan metaboloituu hypoksantiiniksi, ksantiiniksi ja lopputuotteeksi virtsahapoksi. *In vitro* -kokeissa, joissa käytettiin ihmisverta, adenosinin puoliintumisaika plasmassa oli alle 10 s (osaksi riippuen veren hematokriitistä), joten kaikkia tavanomaisia farmakokineettisiä parametrejä ei voitu mitata. Adenosini voi erittyä vähäisessä määrin virtsassa, mutta suurin osa erittyy adenosinin metaboliitteina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska adenosinia esiintyy luonnostaan kaikissa elävissä soluissa, sen karsinogeenisyyttä ei ole tutkittu eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

1 ml:ssa (isotonista) Adenosin Life Medical -valmistetta on apuaineina 50 mg mannitolia ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Adenosin Life Medical -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdissa 4.2 ja 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 5 vuotta.

Avaamisen tai käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi ja vain kerran.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

10 ml ja 50 ml: injektiopullot (kirkas lasi, Tyyppi I), joissa kumitulppa (punaista klooributyylikumia)

1 x 10 ml, 10 x 10 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml.

2 ml: ampullit (kirkas lasi, Tyyppi I)
10 x 2 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Voidaan sekoittaa 0,9 % NaCl-liuokseen, katso kohtaa 4.2.

Ennen käyttöä on tarkastettava silmämääräisesti, ettei liuoksessa näy hiukkasia eikä värjäytymistä. Älä käytä, jos liuos on samea tai siinä on saostumaa. Jos kiteytymistä esiintyy, liueta kiteet lämmittämällä huoneen lämmössä. Liuoksen on oltava kirkasta käyttöhetkellä.

Mikrobiologiselta näkökannalta katsottuna valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän omalla vastuulla.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

27778

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2009 / 11.11.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.09.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adenosin Life Medical 5 mg/ml, Injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 5 mg adenosin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.
Klar och färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avbrytande av paroxysmal supraventrikulär takykardi innefattande AV-noden. Åstadkommande av kortvarigt AV-block för påvisande och lokalisering av accessorisk retledningsbana med preexcitation. Farmakologisk provokation av ischemi i hjärtat i samband med myocardscintigrafi (tallium eller teknetium) hos patienter som inte kan utföra adekvata arbetsprover eller för vilka arbetsprover är olämpligt. Det kan också användas vid ekokardiografi, i de fall där andra farmakologiska provokationsmetoder ej kan användas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Intravenös injektion: Adenosin Life Medical bör endast användas på akutmottagning, intensivvårdsavdelning eller motsvarande under kontinuerlig övervakning av hjärtrytmen. Nedanstående doseringsanvisningar avser tillförsel i perifer ven. Adenosin bör administreras som en snabb intravenös (iv) bolus injektion i en ven eller genom en intravenös infartskanyl. Om adenosin ges i en infartskanyl, ska det injiceras så proximalt som möjligt följt av en snabb flush med fysiologisk koksaltlösning. Om tillförsel sker i perifer ven, ska en grov kanyl användas. Mot bakgrund av adenosins korta halveringstid, skall initialdosen reduceras med ca 50% vid tillförsel i central ven.

Intravenös infusion: Undersökningen bör utföras av läkare med erforderlig specialistkompetens och med erforderlig utrustning för akut hjärtsjukvård inom räckhåll. För att undvika tänkbara boluseffekter bör infusionen administreras genom en separat intravenös infartskanyl. Blodtrycket bör mätas på den arm som ej är ansluten till adenosininfusionen.

Dosering. Behandling vid paroxysmal supraventrikulär takykardi, PSVT.

Vuxna: Initialt ges 5 mg som en snabb intravenös injektion under 1-2 sekunder följt av flush med fysiologisk koksaltlösning (ca 5 ml). Vid behov ges ytterligare 10 mg inom 1-2 minuter (följt av flush med koksaltlösning). Om resultat ändå inte uppnås, kan dosen ökas en gång tills AV-block uppnås. Behandlingen får upprepas två gånger med 1-2 minuters intervall. Doser större än 15 mg krävs vanligtvis inte.

Spädbarn, barn och ungdomar: Behandling ska endast ges på en avdelning som har specialiserats på denna behandling. Utrustning för akut hjärtlungräddning måste finnas tillgänglig och kunna användas direkt. Patienten ska vara under kontinuerlig EKG övervakning under administrering av adenosin.

Adenosin Life Medical ska doseras i förhållande till kroppsvikten. Adenosin ska tillföras i stigande dos, följt av flush med fysiologisk koksaltlösning efter varje dosering.

Rekommenderad dosering är:

- Initialt ges en bolus dos på 0,1 mg/kg kroppsvikt (max dos 6 mg)
- Därefter ökas dosen efter behov, med 0,1 mg/kg kroppsvikt tills den supraventrikulära takykardin är hävd.

Om omslaget till sinusrytm inte är varaktigt, kan behandlingen upprepas. Doser större än 12 mg rekommenderas inte rutinmässigt.

Åstadkommande av kortvarigt AV-block för påvisande och lokalisering av accessorisk retledningsbana med preexcitation.

Vuxna: Individuell dositering med snabba intravenösa injektioner (från 5 till 15 mg hos vuxna) för att åstadkomma kortvarigt (< 10 sekunder) AV-block. Behandlingen kan upprepas med 1-2 minuters intervall.

Spädbarn, barn och ungdomar: Samma säkerhets förfarande som vid behandling av PSVT ska tillämpas. Adenosin Life Medical ska doseras i förhållande till kroppsvikten. Adenosin ska ges i stigande dos, följt av flush med fysiologisk koksaltlösning efter varje dosering. Initialt ges 50 mikrog/kg kroppsvikt. Därefter ökas dosen varannan minut med 50 mikrog/kg kroppsvikt för varje dossteg (d v s 100, 150, 200, 250, 300 mikrog/kg kroppsvikt), tills en övergående effekt på AV-ledningen observeras. Doser större än 15 mg krävs vanligtvis inte.

Eftersom mängder under 0,1 ml kan vara svåra att dosera exakt, rekommenderas spädning av Adenosin Life Medical till 2,5 mg/ml för spädbarn under 5 kg. Adenosin Life Medical spädes lämpligen med fysiologisk koksaltlösning (1 del Adenosin Life Medical + 1 del koksaltlösning).

Antal ml utspädd lösning (2,5 mg/ml) för barn:

Kroppsvikt (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	----- Outspädd lösning -----					

Antal ml utspädd lösning (5 mg/ml) för barn:

Kroppsvikt (kg)	Dosnivå (mikrog/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 indikation: Initial dos 100 µg/kg och därefter en stegvis ökning med 100 µg/kg vid behov

²⁾ PSVT indikation: doser större än 12 mg rekommenderas inte rutinmässigt

Barn som väger mer än 50 kg kan doseras som till vuxna.

Farmakologisk provokation av ischemi i hjärtat i samband med myocardscintigrafi (tallium eller teknetium) och ekokardiografi.

Adenosin Life Medical infunderas intravenöst i perifer ven. Infusionshastigheten bör normalt vara 140 mikrog/kg/min. Vid scintigrafisk utvärdering ges adenosin under 4-6 minuter och den aktuella isotopen injiceras efter 3 minuters infusion av adenosin.

Vanligtvis pågår infusionen i 2 minuter efter att isotopen injicerats. Infusionen kan kombineras med lättare fysiskt arbete för att minska frekvensen biverkningar.

Antal milliliter Adenosin Life Medical som ges per minut i relation till kroppsvikt:

Kroppsvikt, 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

Vid förekomst av avsevärt blodtrycksfall (mer än 25% av utgångsblodtrycket) bör dosreduktion övervägas (förslagsvis en stegvis sänkning med 30 mikrog/kg/min med en minuts intervall) för att motverka ytterligare blodtrycksfall.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot adenosin eller manitol. Biverkningar vid tidigare behandling med adenosin. AV-block grad II eller III samt sick sinus syndrom hos patienter som saknar pacemaker. Svår hypotoni. Instabil angina pectoris. Icke-kompenserad hjärtsvikt.

Endast för infusioner: Förhöjt intrakraniellt tryck. Hypovolemi. Samtidig behandling med dipyridamol.

4.4 Varningar och försiktighet

Då Adenosin Life Medical kan orsaka betydande hypotoni, bör försiktighet iakttagas vid administrering till patienter med okorrigerad hypovolemi, förträngning av proximala aorta, vänster/höger shunt, perikardit, perikardiell utgjutning, störningar i autonoma nervsystemet eller karotisstenos med påverkat cerebralt blodflöde. Adenosin Life Medical bör ges med försiktighet till patienter efter myokardinfarkt.

Adenosin Life Medical bör användas med försiktighet som infusion vid diagnostik hos patienter med lindriga överledningsstörningar (första gradens AV-block, grenblock), eftersom en tillfällig försämring kan uppstå under infusionen. Patienter med förmaksflimmer/fladder och en accessorisk ledningsbana kan få ökad överledning via den accessoriska banan. Hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom kan adenosin utlösa eller förvärra bronkospasm.

Uttalad bradykardi har rapporterats i några sällsynta fall. En uttalad bradykardi ska uppfattas som en varning för att en störning i impulsbildning och/eller retledningssystem föreligger. Behandlingen bör avbrytas. En svår bradykardi skulle kunna tyda på torsades de pointes, hos patienter med ett förlängt QT-intervall. Injektion av adenosin till dessa patienter bör ske med försiktighet. Inget fall av torsade de pointes finns dock beskrivet vid kontinuerlig infusion av adenosin i samband med farmakologisk provokation. En förklaring kan vara den mycket lägre dos som ges per tidsenhet vid provokation jämfört med terapeutiska doser som ges vid injektion av adenosin.

En ökad känslighet för adenosin har observerats hos patienter som nyligen har genomgått en hjärttransplantation (under det senaste året).

Pediatrik population

Effekten vid intraossal administrering har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adenosin interagerar med dipyridamol, koffein och teofyllin. Samtidig behandling med teofyllin kan medföra att patienten behöver en något större dos för induktion av AV-block. Koffein är en svag adenosinreceptorantagonist, vilket innebär att inter-individuella variationer i dosbehov kan uppkomma i samband med koffeintag. Mat och dryck innehållande koffein bör inte intas inom 12 timmar före diagnostisk användning av adenosin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som behandlats med adenosin (33 st, varav 3 blivit behandlade under första trimestern), visar inga biverkningar under graviditeten eller påverkan på fostret eller på det nyfödda barnets hälsa. För närvarande finns inga andra epidemiologiska data tillgängliga. Försiktighet bör iakttagas när gravida kvinnor behandlas och andra mer studerade alternativ bör övervägas i första hand.

Det är okänt om adenosin passerar över i modersmjölk. På grund av adenosins korta halveringstid förväntas ingen risk för barnet och adenosin kan därför ges till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga särskilda försiktighetsmått.

4.8 Biverkningar

Intravenös injektion:

Eventuella biverkningar är lindriga och snabbt övergående (oftast inom 30 sekunder).

De vanligaste biverkningarna är dyspné (ca 17%), flush (ca 17%) och bröstsmärta (ca 14%). Omkring 50% av patienterna upplever inga symptomatiska effekter.

	Vanliga ($\geq 1/100$, till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, till $< 1/1000$)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Huvudvärk, yrsel, bröstsmärtor.	Svettning.	
Hjärtat	Flush, reflektorisk takykardi	Palpitationer, hypotoni.	Uttalad hypotoni och arytmier inkluderande ventrikelflimmer. Ventrikulär extrasystole och förmaksflimmer
Magtarmkanalen	Illamående	Metallsmak. Tryck i ljumsken.	
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum	Dyspné, tryckkänsla i bröstet	Hyperventilering.	Försämring av astma bronkiale.
Psykiska störningar		Oro	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesier.		
Ögon		Dimsyn.	

Intravenös infusion:

Infusion ger en högre frekvens av biverkningar. De flesta är dock lindriga och snabbt övergående (inom ett par minuter). Den vanligaste biverkan är bröstsmärta (ca 40%). För att minska frekvensen biverkningar kan infusionen kombineras med lättare fysiskt arbete.

	Vanliga ($\geq 1/100$, till $<1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, till $<1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, till $<1/1\ 000$)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröst-, huvud- och käksmärta, yrsel.		
Hjärtat	Flush, AV Block I-II, ST-sänkning.	Palpitationer, hypotoni, AV Block III.	Uttalad hypotoni och arytmier inkluderande ventrikelflimmer. Ventrikulär extrasystole och förmaksflimmer.
Magtarmkanalen	Illamående, epigastrisk smärta.		
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	Dyspné.	Hyperventilation.	Bronkospasm.

Även hos patienter som inte har astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom har i enstaka fall bronkospasm (även svår sådan) förekommit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till FIMEA www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Adenosin Life Medical bör endast användas på kliniker med noggrann övervakning av patienterna så att överdosering i ordets vanliga bemärkelse ej förekommer. Svåra symptom som uppstår till följd av biverkningar kan dock behandlas med aminofyllin, om det inte hjälper att sänka dosen av adenosin. Klinisk erfarenhet har visat att behandling med aminofyllin sällan är nödvändig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB10

Adenosin är en endogen nukleosid, som finns i kroppens alla celler. Adenosins effekter medieras via purin-1-receptorer (P_1 -receptorer). Adenosin har hämmande inverkan på såväl överledningstiden i hjärtats AV-nod som i sinusknutan samt relaxerande inverkan på kärlmuskelceller, speciellt i arterioler. Adenosin kan hämma överledningen i AV-noden, vilket bryter re-entry takykardi innefattande AV-noden, och därmed återställa normal sinusrytm hos patienter med supraventrikulär takykardi, inklusive de med WPW-syndrom (Wolff-Parkinson-White). Adenosinbehandling hämmar ej överledningstiden i accessoriska retledningsbanor. Effektdurationen på AV-överledningen vid intravenös injektion är extremt kort (ca 30 sekunder). Hos patienter med WPW-syndrom och antedrom överledning via den accessoriska banan erhålles vid adenosintillförsel maximal preexcitation vid blockering i AV-noden.

Maximal preexcitation registrerat med 12-avlednings EKG kan användas för att lokalisera den accessoriska banan. Hos patienter med intermittent normal EKG-bild kan adenosintillförsel användas för att påvisa preexcitation.

Adenosinets potenta resistanskärlvidgande egenskaper i hjärtat medför en dosberoende kärlvidgning av framför allt icke aterosklerotiska kärlbäddar. Detta medför att intravenös infusion av adenosin åstadkommer flödesredistribution av blodet från aterosklerotiska kärlbäddar till mer normala områden (koronära stöldfenomenet) hos patienter med kardioskleros. Samtidigt åstadkommer adenosinets generella kärldilatationseffekt en reflexogen ökning av hjärtats inotropi och kronotropi, ledande till ökat hjärtarbete.

Pediatrisk population

Injektionslösning

Inga kontrollerade studier med adenosin har utförts på pediatrika patienter för att behandla paroxysmal supraventrikulär takykardi (PSVT). Säkerheten och effekten vid adenosin-behandling av barn och ungdomar (ålder 0-18 år) med PSVT anses ändå etablerad baserat på en utbredd klinisk användning och litteraturdata (öppna studier, fallrapporter samt kliniska riktlinjer).

Genomgång av litteraturen identifierade 14 studier där iv adenosin har använts för att akut avbryta supraventrikulär takykardi (SVT) hos totalt ca 450 pediatrika patienter i åldrar från 6 timmar till 18 år. Studierna var heterogena med avseende på ålder och dosering. I de flesta av de publicerade studierna avbröts SVT i 72 till 100% av fallen. Doseringarna varierade mellan 37,5 mikrogram/kg och 400 mikrogram/kg kroppsvikt. I flera studier diskuterades avsaknad av respons vid en startdos lägre än 100 mikrogram/kg.

Beroende på barnets kliniska anamnes, symptom och EKG diagnos har adenosin använts i klinisk praxis, under expertövervakning, hos barn med stabilt brett QRS komplex och Wolff-Parkinson-White – syndrom. Nuvarande tillgängliga data stöder dock inte en pediatrik indikation. Totalt finns 6 fall av arythmi inducerat av adenosin (3 förmaksflimmer, 2 förmaksfladder och 1 ventrikelflimmer) beskrivet hos 6 barn i åldrarna 0 till 16 år med manifest eller dolt WPW-syndrom. Tre av dessa barn återhämtade sig spontant medan tre behövde amiodaron +/- elkonvertering.

Adenosin har använts som hjälp vid diagnostisering av supraventrikulär takykardi med brett eller smalt komplex i samma doser som vid behandling av supraventrikulär takykardi. Även om adenosin inte konverterar förmaksfladder, förmaksflimmer eller ventrikelflimmer till sinusrytm är en långsammare AV-överledning till hjälp vid diagnos av den atriella aktiviteten. Nuvarande tillgängliga data stöder dock inte en pediatrik indikation för användning av adenosin vid diagnostisering.

Infusionslösning

Genomgång av litteraturen har identifierat tre studier där intravenös adenosin infusion har använts i samband med myokardscintigrafi. Dosen som gavs var 0,14 mg/kg kroppsvikt/min under 2-4 minuter. Åldern på patienterna var mellan 1 månad och 18 år. I den största studien inkluderades 47 patienter i åldrar mellan 1 månad och 18 år. Resultatet visade 87% sensitivitet (CI 52-97%) och 95% specificitet (CI 79-99 %) vid farmakologisk provokation av ischemi i hjärtat i samband med cardiovascular MRI (magnetic resonance imaging) där intravenöst adenosin gavs i dosen 0,14 mg/kg /min gavs under 3 minuter. Inga biverkningar rapporterades i studien. Emellertid anses nuvarande tillgängliga data vara för begränsade för att stödja användningen av adenosin vid diagnostisering i en pediatrik population.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Exogent tillfört adenosin försvinner snabbt från systemkretsloppet, primärt genom cellulärt upptag, men också genom metabolism. Adenosin elimineras dels genom fosforylering i blod- och endotelceller till AMP och vidare till ADP och ATP, dels genom deaminering till inosin, som vidare kan metaboliseras till hypoxantin, xantin och slutprodukten urinsyra. Vid försök på humanblod *in vitro* har adenosin i plasma en halveringstid på <10 sekunder (i viss mån beroende av blodets hematokrit), varför alla sedvanliga farmakokinetiska parametrar inte har kunnat fastställas. En liten mängd adenosin kan utsöndras via urinen, men huvudsakligen utsöndras adenosin som metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eftersom adenosin är naturligt förekommande i alla levande celler, har inga djurstudier gjorts för att utvärdera ämnets karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml (isoton) Adenosin Life Medical: Mannitol 50 mg och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Adenosin Life Medical skall ej blandas med andra läkemedel förutom dem som anges i avsnitt 4.2 och 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade förpackningar: 5 år.

Efter öppnande eller rekonstitution: Användes omedelbart. Endast för engångsbruk.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara inte i kylskåp. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml och 50 ml: injektionsflaskor (klart glas, Typ I) med gummipropp (röd klorbutyl gummi)
1x10 ml, 10x10ml, 1x50 ml, 10x50 ml

2 ml: ampuller (klart glas, Typ I)

10x2 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Kan blandas med 0,9% NaCl-lösning, se avsnitt 4.2.

Innan administrering ska lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Används ej om lösningen är grumlig eller innehåller fällning. Om kristallisering har skett, lös kristallerna genom uppvärmning i rumstemperatur. Lösningen måste vara klar vid användning.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter öppnandet. Felaktig användning eller förvaring sker på användarens ansvar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27778

9 DATUM FÖR FÖRSTAGODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11.11.2009 / 11.11.2014

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.09.2022