

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELTS 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 LÄKEMEDELFORM

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 (följt av flush) inom 1-2 minuter. 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 bör ges av specialist. Utrustning för akut hjärtlungräddning måste finnas tillgänglig och kunna användas direkt. Adenosin är avsett att användas under kontinuerlig EKG övervakning. Adenosin Life Medical ska doseras i förhållande till kroppsvikten och tillföras i stigande dos, följt av flush med fysiologisk koksaltlösning.

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 och ges i stigande dos, följt av flush med fysiologisk koksaltlösning. 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 spädnings 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)	Dosnivå (mikrog/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:

Kropps- vikt (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 mannitol. Biverkningar vid tidigare behandling med adenosin. AV-block grad II eller III samt sick sinus syndrom hos patienter som saknar fungerande 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 iakttas 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 första gradens AV-block eller 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 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, i synnerhet hos patienter med 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 hjärtr transplantation (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 koffeinintag. Mat och dryck innehållande koffein bör helst ej intagas 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 ($\geq 1/1\ 000$, till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, till $< 1/1\ 000$)
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 Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

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 symtom som uppstår till följd av biverkningar kan dock behandlas med aminofyllin, såvida det inte hjälper att sänka dosen Adenosin Life Medical. 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 bl a 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.

Pediatrik population

Injektionslösning

Inga kontrollerade studier med adenosin har utförts på pediatrika patienter för att behandla paroxysmal supraventrikulär takykardi (PSVT). Säkerheten och effekten vid adenosinbehandling av barn och ungdomar (ålder 0-18 år) med PSVT anses ändå etablerad baserat på en utbredd klinisk användning och litteratordata (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 arytm 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 diagnosticering 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 injektions-/infusionsvätska innehåller: Mannitol 50 mg, vatten för injektionsvätskor 1 ml.

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

Förvaras i skydd mot kyla. 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

Life Medical Sweden AB
Brahegatan 29
114 37 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19361

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-06-06/2014-11-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2015-11-05