SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adenocor 6 mg/2 ml, oplossing voor injectie
(adenosine)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon Adenocor, oplossing voor injectie bevat 6 mg adenosine, hetzij 3mg/ml.

Hulpstof met bekend effect :

1 ml oplossing voor injectie bevat 3,54 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Oplossing voor injectie.
- Adenocor is een heldere, kleurloze, steriele en gebruiksklare oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties :

Snelle omzetting tot een normaal sinusritme van paroxismale, supraventriculaire tachycardieën, met inbegrip van re-entry tachycardieën (syndroom van Wolff-Parkinson-White).

Pediatrische patiënten
Snelle omzetting tot een normaal sinusritme van paroxysmale supraventriculaire tachycardie bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar.

Diagnostische indicaties :

- Hulpmiddel bij de diagnose van supraventriculaire tachycardieën met brede of smalle complexen.

- Hoewel adenosine niet efficiënt is voor de behandeling van voorkamerflutter, van voorkamerfibrillatie en van ventrikeltachycardie, kan door de vertraging van de AV-geleiding wel een voorkameractiviteit worden gediagnostiseerd.
- Sensibilisatie van de intracardiale elektrofysiologische onderzoeken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Adenocor mag enkel worden gebruikt in een ziekenhuismilieu waar men beschikt over monitoring en middelen voor cardiorespiratoire reanimatie die onmiddellijk beschikbaar zijn indien nodig. Adenocor moet snel I.V. (bolus) worden geïnjecteerd volgens onderstaand doseringsschema. Om er zeker van te zijn dat de oplossing de systemische bloedsomloop bereikt, dient Adenocor ofwel rechtstreeks in een ader ofwel via een infuus te worden toegediend; in dit geval dient Adenocor zo proximaal mogelijk te worden toegediend, waarna met fysiologisch serum dient te worden gespoeld.

Wanneer bij de patiënt bij een bepaalde dosis een hogegraads AV-blok optreedt, mag geen aanvullende dosis meer worden toegediend.

Therapeutische dosissen

Volwassenen.

Aanvangsdosis: 3 mg toegediend onder de vorm van een intraveneuze bolus (injectie in 2 seconden).

Tweede dosis: indien de eerste dosis de supraventriculaire tachycardie niet in 1 tot 2 minuten stopzet, wordt 6 mg toegediend onder de vorm van een intraveneuze bolus.

Derde dosis: indien de tweede dosis de supraventriculaire tachycardie niet in 1 tot 2 minuten stopzet, wordt 12 mg toegediend onder de vorm van een intraveneuze bolus.
Hogere doses worden niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten.

Tijdens toediening van adenosine moet cardiorespiratoire reanimatie-apparatuur beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik, indien nodig.
Adenosine is bedoeld voor toediening onder continue monitoring en elektrocardiografie.

De aanbevolen dosering voor de behandeling van paroxysmale supraventriculaire tachycardie bij pediatrische patiënten is:

- eerste bolus van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht (maximale dosis van 6 mg)
- aanvullende dosissen van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht volgens behoefte om de supraventriculaire tachycardie te beëindigen (maximale dosis van 12 mg).

Wijze van toediening

Adenosine moet toegediend worden via snelle intraveneuze (IV) bolusinjectie in een ader of via een IV-lijn. Bij toediening via een IV-lijn moet de injectie zo proximaal mogelijk gegeven worden, en gevolgd worden door een snelle spoeling met zoutoplossing. Bij toediening via een perifere ader moet een canule met groot lumen gebruikt worden.

Bejaarden.

Identieke doses als deze aanbevolen bij volwassenen.

Diagnostische dosissen

Het hierboven beschreven doseringsschema dient te worden toegepast tot de gewenste diagnostische inlichtingen worden bekomen.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van Adenocor is tegenaangewezen bij patiënten met:
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- een bradycardie
- ernstige hypotensie
- gedecompenseerde toestanden van hartinsufficiëntie,
- een tweede- of derdegraads AV-blok (behalve bij de patiënten met een pace-maker),
- “sinusknoopziekte” (behalve bij patiënten die een pacemaker dragen),
- chronisch obstructief longlijden (zoals bronchiaal astma),

- verlengd QT syndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Adenocor mag enkel worden gebruikt in een ziekenhuismilieu waar men beschikt over monitoring en middelen voor cardiorespiratoire reanimatie die onmiddellijk beschikbaar zijn indien nodig. Tijdens de toediening is een continue ECG monitoring noodzakelijk gezien levensbedreigende aritmieën zich kunnen voordoen. (Zie rubriek 4.2)

Aangezien adenosine het vermogen bezit om een aanzienlijke hypotensie te veroorzaken, moet het met voorzorg toegediend worden bij patiënten met een stenose van de linker coronaire hoofdarterie, een niet-gecorrigeerde hypovolemie, een hartklepvernauwing, een links-rechts shunt, een pericarditis of pericarduitstorting, een disfunctie van het autonoom zenuwstelsel, of een carotisstenose met cerebrale vasculaire insufficiëntie.

Adenocor moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een recent myocardinfarct, een ernstige hartinsufficiëntie of bij patiënten met mineure geleidingsstoornissen (eerstegraads AV blok, bundeltakblok) die tijdelijk zouden kunnen verergeren tijdens de toediening.

Adenosine kan convulsies veroorzaken bij patiënten die vatbaar zijn voor convulsies.

Adenocor moet met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met voorkamerfibrillatie of voorkamerflutter, in bijzonder bij patiënten met een accessoire geleidingsweg, aangezien vooral deze laatste de geleiding via deze abnormale weg kan bevorderen.

Er werden zeldzame gevallen van ernstige bradycardie gerapporteerd. Sommige gevallen traden op bij patiënten die recent een harttransplantatie ondergingen; in de andere gevallen was er een occulte sino-auriculaire ziekte aanwezig. Het optreden van ernstige bradycardie moet beschouwd worden als een waarschuwing van een onderliggende aandoening en zou potentieel het optreden van torsades de pointes kunnen bevorderen, in het bijzonder bij patiënten met verlengde QT-intervallen.

Bij patiënten die onlangs (minder dan 1 jaar geleden) een harttransplantatie ondergingen, werd een verhoogde gevoeligheid van het hart voor adenosine waargenomen.

Adenosine kan bronchospasmen versnellen of verergeren. (Zie rubrieken 4.3 en 4.8)

Het optreden van ademhalingsinsufficiëntie (potentieel fataal) of asystolie/hartstilstand (potentieel fataal), angor, ernstige bradycardie of ernstige hypotensie moet leiden tot de onmiddellijke stopzetting van de toediening.

Als het gebruik van Adenocor noodzakelijk wordt geacht bij patiënten die behandeld worden met dipyridamol, moet de toediening van dipyridamol 24 uur voordien stopgezet worden of de dosis van adenosine moet aanzienlijk verlaagd worden.

Adenocor bevat 9 mg natriumchloride per ml (overeenstemmend met 3,54 mg natrium per ml).
Adenocor bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Pediatrische patiënten
Adenosine kan atriale aritmieën uitlokken en zo tot ventriculaire versnelling leiden bij kinderen met het syndroom van Wolff-Parkinson-White (WPW). Zie ook rubriek 5.1.

De doeltreffendheid van intraossale toediening is niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Dipyridamol inhibeert de cellulaire opname en het cellulair metabolisme van adenosine en potentieert zijn werking. In een studie werd de effectieve dosis van adenosine met een factor 4 verlaagd.
Er wordt daarom op gewezen Adenocor niet toe te dienen aan patiënten die dipyridamol gebruiken. Als het gebruik van Adenocor noodzakelijk is, moet de toediening van dipyridamol 24 uur voordien stopgezet worden of moet de dosis van adenosine aanzienlijk verlaagd worden (Zie rubriek 4.4.).

- Aminofylline, theofylline en de andere xanthines zijn competitieve antagonisten van adenosine en mogen niet toegediend worden binnen de 24 uur vóór de toediening van Adenocor.

- Voedingsmiddelen en dranken die xanthines bevatten (thee, koffie, chocolade, cola), moeten gedurende minstens 12 uur vóór de toediening van Adenocor vermeden worden.

- Adenosine kan interageren met geneesmiddelen die de hartgeleiding verstoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap :

Er zijn weinig of geen gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van adenosine bij de zwangere vrouw. De gegevens uit dierstudies zijn onvoldoende met betrekking tot de reproductieve toxiciteit. Het gebruik van adenosine tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen, behalve indien de arts oordeelt dat het voordeel groter is dan de potentiële risico's.

Borstvoeding :

Het is niet bekend of de metabolieten van adenosine in de humane moedermelk worden uitgescheiden.
Adenocor mag niet toegediend worden tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn meestal matig, kort van duur (meestal minder dan 1 minuut) en goed verdragen door de patiënt. Ernstige reacties kunnen echter voorkomen.

Methylxanthines, zoals intraveneus aminofylline of theofylline zijn gebruikt geweest om persisterende bijwerkingen te doen ophouden (50 -125 mg, d.m.v. een langzame intraveneuze injectie).

De bijwerkingen die hierna vermeld worden, werden gerangschikt volgens systeemorgaan klasse en volgens frequentie, op basis van de volgende conventie:

Zeer vaak (≥ 1/10) ; Vaak (≥ 1/100, < 1/10) ; Soms (≥ 1/1000, < 1/100) ;
Zelden (≥ 1/10000, < 1/1000) ; Zeer zelden (< 1/10000) ; Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

• **Hartaandoeningen :**

- zeer vaak :

  - bradycardie

  - sinusale pauze, overgeslagen hartslagen

  - atrio-ventriculaire blok

  - atriale extrasystoles

  - stoornissen in de ventriculaire prikkelbaarheid zoals ventriculaire extrasystoles, een niet verlengde ventriculaire tachycardie

- Soms:

  - sinusale tachycardie
  - palpitaties

- Zeer zelden

  - ernstige bradycardie die niet met atropine kan gecorrigeerd worden en die soms een tijdelijke stimulatie kan vereisen
  - voorkamerfibrillatie
  - ventriculaire prikkelbaarheid waaronder ventriculaire fibrillatie en torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

- Niet bekend :

- asystolie/hartstilstand, soms fataal, in het bijzonder bij patiënten die lijden aan een onderliggende ischemische hartziekte of hartaandoening. (Zie rubriek 4.4)
- Myocard en ST-segmentverhoging, vooral bij patiënten met vooraf bestaande ernstige coronaire hartziekte. (zie rubriek 4.4) Kransslagaderspasme, wat kan leiden tot myocardinfarct.

• **Zenuwstelselaandoeningen :**

- Vaak :

  - hoofdpijn

  - duizeligheid, bedwelming/gevoel van een ijl hoofd

- Soms :

  - een drukkend gevoel in het hoofd

- Zeer zelden : verergering van intracraniële hypertensie.

Deze verergering is voorbijgaand en spontaan en snel reversibel.

- Niet bekend :

  - bewustzijnsverlies/syncope

  - convulsies, in het bijzonder bij patiënten die hiervoor vatbaar zijn (zie rubriek 4.4).

• **Oogaandoeningen :**

Soms :
- troebel zicht

• **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

- Zeer vaak : dyspnoe (of drang om diep adem te halen).
- Soms : hyperventilatie.
- Zeer zelden : bronchospasmen (zie ook rubriek 4.4).
- Niet bekend :

- ademhalingsinsufficiëntie
- apnoe/ademhalingsstilstand.

Er werden gevallen van ademhalingsinsufficiëntie, bronchospasmen en apnoe/ademhalingsstilstand met fatale afloop gerapporteerd.

• **Maagdarmstelselaandoeningen**

- Vaak : nausea.
- Soms : metaalsmaak
- Niet bekend : braken.

Bloedvataandoeningen :

- Zeer vaak : aangezichtsflush.
- Niet bekend :

- hypotensie die soms ernstig kan zijn.
- Cerebrovasculair accident/transiënte ischemische aanval; secundair aan de hemodynamische effecten van adenosine, waaronder hypotensie (zie rubriek 4.4)

• **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

De algemene stoornissen zijn meestal zeer kort maar worden soms slecht ervaren door de patiënt omwille van hun intensiteit. De patiënt verwittigen van de ernstige intensiteit van de symptomatologie maar hem geruststellen dat het kortdurend zal zijn (minder dan één minuut).

- Zeer vaak :

- drukkend gevoel in de borst/thoraxpijn, indruk van beklemmend/benauwd gevoel op de borst.

- Vaak :

- brandend gevoel.

- Soms :

- zweten
- gevoel van algemene last/zwakte/pijn

- Zeer zelden : reacties op de injectieplaats.

• **Psychische stoornissen** :

- Vaak: angst

• **Immuunsysteemaandoeningen :**
Niet bekend :anafylactische reactie (waaronder angio-oedeem en huidreacties zoals urticaria en huiduitslag).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97 – 1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Een overdosering kan een ernstige hypotensie, bradycardie of asystole veroorzaken.
Aangezien het halfleven van adenosine kort is (minder dan 10 seconden), verdwijnen de bijwerkingen (wanneer ze zich voordoen) meestal snel als de toediening wordt stopgezet.
De behandeling van om het even welke persisterende bijwerking moet individueel aangepast worden en gericht zijn op het specifieke symptoom.
De methylxanthines zoals cafeïne en theofylline en aminofylline zijn competitieve antagonisten van adenosine.

Het kan nodig zijn om aminofylline of theofylline intraveneus toe te dienen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie, ATC-code : C01EB10 Andere cardiologische preparaten
Adenosine is een endogeen nucleoside, dat in alle cellen van het lichaam voorkomt. De farmacologische onderzoeken bij verschillende dierspecies hebben aangetoond dat adenosine een negatief dromotroop effect heeft op de atrioventriculaire (AV) knoop.

De snelle intraveneuze toediening van adenosine bij de mens vertraagt de geleiding in de AV-knoop en laat toe de paroxysmale supraventriculaire tachycardieën te onderbreken, waarbij de AV-knoop deel uitmaakt van het re-entry circuit. Zodra het circuit wordt onderbroken, stopt de tachycardie en herstelt zich het normale sinusritme.

Eén enkele onderbreking van het circuit volstaat normaal gezien om de tachycardie stop te zetten.
Ingeval van recidief kan opnieuw adenosine worden toegediend volgens hetzelfde doseringsschema, dat wordt beschreven in de rubriek "Posologie en wijze van gebruik".
Aangezien, zoals bij voorkamerfibrillatie en -flutter, de AV-knoop geen deel uitmaakt van het re-entry circuit, heeft adenosine geen effect op deze aritmieën.

Omdat adenosine de geleiding tijdelijk vertraagt, vergemakkelijkt het de evaluatie van de voorkameractiviteit bij elektrocardiografisch onderzoek, hetgeen dus kan helpen bij de diagnose van tachycardieën met brede of smalle complexen.

Adenosine kan van nut zijn tijdens elektrofysiologische studies om een atrioventriculaire blok te lokaliseren of om in sommige gevallen van pre-excitatie na te gaan of de geleiding via een accessoir circuit of via de AV-knoop loopt.

Pediatrische patiënten
Er is bij pediatrische patiënten geen gecontroleerd onderzoek uitgevoerd met adenosine voor de omzetting van paroxysmale supraventriculaire tachycardie (PSVT). De veiligheid en werkzaamheid van adenosine bij kinderen van 0 tot 18 jaar met PSVT worden echter bewezen geacht op basis van uitgebreid klinisch gebruik en literatuurgegevens (openlabelonderzoek, patiëntbesprekingen, klinische richtlijnen).

Een literatuuronderzoek identificeerde 14 studies waarbij IV-adenosine werd gebruikt voor het met spoed beëindigen van supraventriculaire tachycardie (SVT) bij in totaal ongeveer 450 pediatrische patiënten van 6 uur tot 18 jaar oud. De studies waren heterogeen voor wat betreft leeftijd en doseringsschema's. In de meeste gepubliceerde studies werd SVT in 72 tot 100% van de gevallen beëindigd. De gebruikte doseringen varieerden van 37,5 mcg/kg tot 400 mcg/kg. Meerdere studies beschreven een gebrek aan respons op aanvangsdosissen van minder dan 100 mcg/kg.

Afhankelijk van de klinische voorgeschiedenis, symptomen en ECG-diagnose van het kind, werd adenosine in de klinische praktijk gebruikt onder toezicht van een specialist bij kinderen met stabiele tachycardie met een breed QRS-complex en het syndroom van Wolff-Parkinson-White. De gegevens die momenteel beschikbaar zijn, ondersteunen echter geen pediatrische indicatie. Er zijn in totaal 6 gevallen van door adenosine geïnduceerde aritmieën (3 atriumfibrillatie, 2 atriumflutter, 1 ventrikelfibrillatie) beschreven bij 6 kinderen van 0 tot 16 jaar met manifest of verborgen WPW-syndroom, van wie er zich 3 spontaan herstelden en 3 amiodaron +/- cardioversie vereisten (zie ook rubriek 4.4).

Adenosine is gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose van supraventriculaire tachycardieën met brede of smalle complexen in dezelfde dosissen als voor de behandeling van supraventriculaire tachycardie. Hoewel adenosine geen atriumflutter, atriumfibrillatie of ventriculaire tachycardie omzet naar een sinusritme, helpt het vertragen van de AV-geleiding bij de diagnose van atriale activiteit. De gegevens die momenteel beschikbaar zijn, ondersteunen echter geen pediatrische indicatie voor het gebruik van adenosine voor diagnostische doeleinden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Adenosine heeft eigenschappen die het uitvoeren van farmacokinetische onderzoeken onmogelijk maken. Adenosine is in verschillende vormen aanwezig in alle cellen van het lichaam en speelt een belangrijke rol in de productie en het gebruik van de energiestelsels. Er bestaat een efficiënt captatie- en recyclagesysteem in het lichaam, voornamelijk in de erytrocyten en de endotheelcellen van de bloedvaten. De *in vitro* halfwaardetijd van adenosine werd geraamd op minder dan 10 seconden. *In vivo* is de halfwaardetijd waarschijnlijk nog korter.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De verenigbaarheid met andere geneesmiddelen is niet gekend.

6.3 Houdbaarheid

Drie jaar. De vervaldatum uitgedrukt in maand/jaar staat op de verpakking vermeld na de afkorting "EXP". Het product vervalt op de laatste dag van de aangeduide maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bij kamertemperatuur (15° - 25° C) bewaren.
Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zes injectieflacons in type I wit glas, die 2 ml oplossing, gedoseerd aan 3 mg/ml, (hetzij 6 mg adenosine per flesje) bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het restant van een geopende injectieflacon niet meer gebruiken.
Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE169522

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning **:** 19/05/1995

Datum van laatste verlenging : 13/03/2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst : 09/2023