

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adenoscan
30 mg/10 ml, Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Infusionslösung enthält 30 mg Adenosin (3 mg/ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält 1,54 mmol Natrium, entsprechend 35,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.
Adenoscan ist eine sterile, klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Adenoscan ist ein koronarer Vasodilatator zur intravenösen (i.v.) Anwendung in der Myokardszintigrafie bei Patienten, die nicht ausreichend belastungsfähig sind oder bei denen ein Belastungstest nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Adenoscan ist vorgesehen für den Einsatz in Krankenhäusern mit intensivmedizinischer Überwachung und einer Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation, die im Bedarfsfall sofort zur Verfügung steht. Es sollte unter denselben Bedingungen wie ein Belastungstest angewendet werden in Einrichtungen, die über die Ausstattung für kardiales Monitoring und Reanimation verfügen.

Während der Applikation von Adenoscan ist eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung erforderlich, da lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten können. Herzfrequenz und Blutdruck sollten in einminütigen Intervallen gemessen werden.

Erwachsene

- Adenoscan sollte unverdünnt in einer Dosierung von 140 µg/kg/min als kontinuierliche Infusion über sechs Minuten mittels einer Infusionspumpe in eine periphere Vene verabreicht werden. Um einen Boluseffekt von Adenosin zu vermeiden, sind für die Adenoscan- und die Radionuklidverabreichung zwei getrennte Zugänge zu wählen.
- Drei Minuten nach dem Beginn der Adenoscan-Infusion wird das Radionuklid injiziert, um sicherzustellen, dass die maximale koronare Durchblutung erreicht ist. Eine optimale Vasodilatation wird innerhalb einer sechsminütigen Infusion von Adenoscan erreicht.
- Um einen Boluseffekt zu vermeiden, sollte der Blutdruck an dem nicht zur Adenoscan-Infusion benutzten Arm gemessen werden.

Die nachfolgende Tabelle dient als Richtlinie für die Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit von unverdünntem Adenoscan, in Abhängigkeit vom Körpergewicht (Gesamtdosis 0,84 mg/kg).

| Gewicht des Patienten (kg) | Infusionsgeschwindigkeit (ml/min) |
|----------------------------|-----------------------------------|
| 45–49 | 2,1 |
| 50–54 | 2,3 |
| 55–59 | 2,6 |
| 60–64 | 2,8 |
| 65–69 | 3,0 |
| 70–74 | 3,3 |
| 75–79 | 3,5 |
| 80–84 | 3,8 |
| 85–89 | 4,0 |
| 90–94 | 4,2 |
| 95–99 | 4,4 |
| 100–104 | 4,7 |

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern von 0–18 Jahren sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Adenosin nicht belegt. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Siehe Dosierungsempfehlungen für Erwachsene.

4.3 Gegenanzeigen

Adenoscan ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- atrioventrikulärem (AV-)Block II. oder III. Grades, Sick-Sinus-Syndrom, ausgenommen bei Patienten mit einem funktionierenden Herzschrittmacher,
- QT-Verlängerung,
- schwerer Hypotonie,
- instabiler Angina Pectoris, die durch medikamentöse Therapie nicht ausreichend stabilisiert ist,
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Bronchospasmus (z. B. Asthma bronchiale),
- gleichzeitiger Therapie mit Dipyridamol (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Adenoscan ist vorgesehen für den Einsatz in Krankenhäusern mit intensivmedizinischer Überwachung und einer Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation, die im Bedarfsfall sofort zur Verfügung steht. Während der Applikation von Adenoscan ist eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung erforderlich, da lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten können (siehe Abschnitt 4.2).

Da Adenoscan potenziell eine deutliche Hypotonie hervorrufen kann, sollte es bei Patienten mit linker Hauptstammstenose, unkorrigierter Hypovolämie, Herzklappenstenose, Links-rechts-Shunt, Perikarditis, Perikarderguss, Fehlfunktion des autonomen Nervensystems oder Karotisstenose mit zerebrovaskulärer Insuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Adenoscan sollte bei Patienten, die eine anhaltende oder symptomatische Hypotonie entwickeln, abgesetzt werden.

Es gab Berichte über einen apoplektischen Insult/eine transitorische ischämische Attacke, infolge der hämodynamischen Wirkungen von Adenosin.

Es gab Berichte über einen Myokardinfarkt kurz nach der Anwendung von Adenoscan. Adenoscan sollte bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt oder bei schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Adenoscan sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit geringgradigen Erregungsleitungsstörungen (AV-Block I. Grades, Schenkelblock), da es während der Infusion zu einer vorübergehenden Verschlechterung kommen kann.

Adenosin kann bei Patienten, die anfällig für Krampfanfälle sind, Krampfanfälle auslösen.

Adenoscan sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern und insbesondere bei Patienten mit einer akzessorischen Leitungsbahn, da es besonders bei diesen Patienten zu einer beschleunigten Überleitung über diese anomale Leitungsbahn kommen kann.

In seltenen Fällen wurde über eine schwere Bradykardie berichtet. Einige dieser Fälle traten bei kürzlich herztransplantierten Patienten auf, in den anderen Fällen lag ein Sick-Sinus-Syndrom vor. Das Auftreten einer schweren Bradykardie sollte als Warnzeichen für eine zugrunde liegende Erkrankung angesehen werden, und die Infusion sollte abgebrochen werden. Eine schwere Bradykardie würde besonders bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall das Auftreten von Torsade de pointes begünstigen. Bis heute wurde allerdings kein Fall von Torsade de pointes bei einer Dauerinfusion von Adenosin berichtet.

Wenn eine respiratorische Insuffizienz (potenziell mit tödlichem Ausgang), Asystolie/Herzstillstand (potenziell letal), Angina Pectoris, schwere Bradykardie oder schwere Hypotonie auftreten, sollte die Infusion abgebrochen werden.

Bei Patienten, bei denen kürzlich eine Herztransplantation (kürzer als ein Jahr) durchgeführt wurde, wurde eine erhöhte Sensitivität des Herzens gegenüber Adenosin beobachtet.

Adenosin kann Bronchospasmen auslösen oder bestehende verschlechtern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Adenoscan enthält 35,4 mg Natrium pro Durchstechflasche (3,54 mg Natrium pro ml), entsprechend 1,77 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dipyridamol hemmt die Aufnahme und den Metabolismus von Adenosin in den Zellen und potenziert die Wirkung von Adenoscan. In einer Studie führte Dipyridamol zu

einem Anstieg der Adenosinwirkung um das Vierfache. Daher sollte Adenoscan nicht bei Patienten angewendet werden, die mit Dipyridamol (siehe Abschnitt 4.3) behandelt werden. Ist die Anwendung von Adenoscan essenziell, sollte Dipyridamol 24 Stunden vorher abgesetzt oder eine erheblich geringere Adenoscan-Dosis appliziert werden.

Aminophyllin, Theophyllin und andere Xanthine sind kompetitive Adenosinantagonisten und sollten in den 24 Stunden vor der Verabreichung von Adenoscan nicht mehr verabreicht werden.

Der Patient sollte vor der Verabreichung von Adenoscan mindestens 12 Stunden lang keine xanthinhaltigen Nahrungsmittel und Getränke (Tee, Kaffee, Schokolade und Cola-Getränke) zu sich nehmen.

Adenosin kann mit Arzneimitteln, die die Überleitung beeinträchtigen, interagieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur wenige Daten zur Anwendung von Adenosin bei schwangeren Frauen. Die Tierstudien sind bezüglich der Reproduktionstoxizität ungenügend. Adenosin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der Arzt befindet, dass der Nutzen größer ist als die potenziellen Risiken.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Adenosinmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Adenoscan sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine von Bedeutung.

4.8 Nebenwirkungen

Wirkungen, die mit den bekannten pharmakologischen Eigenschaften von Adenosin zusammenhängen, treten häufig auf, sind aber für gewöhnlich selbstlimitierend und von kurzer Dauer.

Bei intolerablen Nebenwirkungen kann ein Abbruch der Infusion erforderlich werden.

Methylxanthine wie Aminophyllin oder Theophyllin wurden intravenös zur Beendigung persistierender Nebenwirkungen eingesetzt (50–125 mg als langsame intravenöse Infusion).

Folgende Häufigkeitsangaben werden der Bewertung von Nebenwirkungen zugrunde gelegt: sehr häufig (> 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion (einschließlich Angioödem und Hautreaktionen wie Urtikaria und Ausschlag).

Herzerkrankungen

Häufig: ST-Strecken-Senkung, anhaltende oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien, AV-Block (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich ein anhaltender AV-Block II. oder III. Grades entwickelt, sollte die Infusion abgebrochen werden. Bei einem AV-Block I. Grades soll der Patient sorgfältig überwacht werden, da bei einem Viertel der Patienten ein Fortschreiten zu einem Block höheren Grades beobachtet wird.

Gelegentlich: Bradykardie, teilweise schwer (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Asystolie/Herzstillstand (manchmal tödlich, besonders bei Patienten mit zugrunde liegender ischämischer Herzerkrankung/Herzfunktionsstörungen, siehe Abschnitt 4.4): Sinustachykardie, Vorhofflimmern, Kammerflimmern. Koronararterienspasmus, der zum Myokardinfarkt führen kann.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Häufig: Schwindel, Benommenheit, Parästhesien.

Selten: Tremor, Schläfrigkeit.

Nicht bekannt: Bewusstlosigkeit/Synkope, Krampfanfälle, insbesondere bei prädisponierten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Selten: verschwommenes Sehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Dyspnoe (oder der Drang, tief einzuatmen).

Selten: Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4), verstopfte Nase.

Sehr selten: akute respiratorische Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Apnoe/Atemstillstand.

Fälle von akuter Ateminsuffizienz, Bronchospasmen und Apnoe/Atemstillstand mit tödlichem Verlauf sind beschrieben worden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Bauchschmerzen.

Häufig: Mundtrockenheit.

Gelegentlich: metallischer Geschmack.

Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Harndrang.

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Flush.

Häufig: Hypotonie, manchmal schwer (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Brustschmerz, Brustdruck, Gefühl der Brustenge.

Häufig: Beschwerden im Hals-, Nacken- und Kieferbereich.

Gelegentlich: Schwitzen, Beschwerden im Bein, Arm oder Rücken, allgemeines Unwohlsein, Schwächegefühl/Schmerzen.

Sehr selten: Reaktionen am Injektionsort.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: empfindliche Mammillen.

Psychiatrische Störungen

Gelegentlich: Nervosität/innere Unruhe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung würde zu schwerer Hypotonie, Bradykardie oder Asystolie führen. Die Halbwertszeit von Adenosin im Blut ist sehr kurz, und die Nebenwirkungen von Adenoscan (sofern sie auftreten) müssten nach dem Absetzen der Infusion rasch verschwinden. Die i. v. Gabe von Aminophyllin oder Theophyllin kann erforderlich werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere kardiologische Zubereitungen, ATC-Code: C01EB10, endogenes Nukleosid mit peripher vasodilatierender/antiarrhythmischer Wirkung.

Wirkmechanismus

In den meisten Gefäßbetten ist Adenosin ein starker Vasodilatator. Eine Ausnahme bilden die zuführenden renalen Arteriolen und die Venen der Leber. Hier verursacht Adenosin eine Vasokonstriktion. Adenosin entfaltet seine pharmakologische Wirkung durch die Aktivierung von Purin-Rezeptoren (A₁- und A₂-Adenosinrezeptoren der Zelloberfläche). Der Mechanismus, durch den sich durch Aktivierung der Adenosinrezeptoren die glatte Muskulatur der Gefäße entspannt, ist nicht genau bekannt. Es gibt aber Hinweise sowohl auf eine Hemmung des langsamen Kalziumeinstroms, wodurch die Kalziumaufnahme verringert wird, als auch auf eine Aktivierung der Adenylatcyclase durch A₂-Rezeptoren in den Zellen der glatten Muskulatur.

Adenosin kann den Gefäßtonus durch eine Veränderung der sympathischen Neurotransmission verringern. Die intrazelluläre Aufnahme von Adenosin wird durch ein spezifisches Nukleosid-Transportsystem durch die Membran vermittelt. Sobald sich das Adenosin in der Zelle befindet, wird es durch die Adenosinkinase rasch zu Adenosinmonophosphat phosphoryliert oder durch die Adenosindesaminase zu Inosin desaminiert. Diese intrazellulären Metaboliten von Adenosin sind nicht vasoaktiv.

Pharmakodynamische Wirkungen

Untersuchungen mit intrakoronarer Dopplersonografie zeigten, dass in einer Dosierung von 140 µg/kg/min intravenös verabreichtes Adenosin (vergleichbar mit intrakoronarem Papaverin) in etwa 90 % der Fälle innerhalb von 2 bis 3 Minuten nach Beginn der Infusion eine maximale koronare Hyperämie verursacht. Die koronare Blutflussgeschwindigkeit kehrt 1 bis 2 Minuten nach Beendigung der Adenosininfusion wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

Der durch Adenosin verursachte Anstieg des Blutflusses in normalen Koronararterien ist deutlich höher als in stenotischen Arterien. Adenosin leitet den koronaren Blutfluss aus dem Endokard ins Epikard um und kann so den kollateralen koronaren Blutfluss abschwächen, wodurch eine regionale Ischämie verursacht wird.

Adenosindauerinfusionen am Menschen führten zu einem leichten, dosisabhängigen Abfall des mittleren Arteriendrucks und einer mit der Dosis in Zusammenhang stehenden positiv chronotropen Wirkung, die wahrscheinlich durch die Stimulierung des sympathischen Nervensystems verursacht wird. Dieser reflektorische Anstieg der Herzfrequenz beginnt später als die negativ chronotrope/dromotrope Wirkung. Dieser differenzierte Effekt wird meist nach einer Bolusinjektion beobachtet, was die mögliche Verwendung von Adenosin bei der Behandlung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen erklärt, wenn es als Bolus oder als koronarer Vasodilatator in Form der Infusion verabreicht wird.

Obwohl Adenoscan die kardiale Reizleitung beeinflusst, wurde es sicher und wirksam angewendet bei gleichzeitiger Verabreichung anderer herzwirksamer oder vasoaktiver Substanzen, wie Betablocker, Kalziumantagonisten, Nitrate, ACE-Hemmer, Diuretika, Digitalis oder Antiarrhythmika.

Kinder und Jugendliche

Eine Literaturrecherche führte zu drei Studien, in denen Adenosin bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren im Zusammenhang mit einer Myokardperfusionsszintigrafie und als intravenöse Infusion in einer Dosis von 0,14 mg/kg Körpergewicht/min für 2–4 Minuten angewendet wurde. Die größte Studie umfasste 47 Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren. Für eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie unter pharmakologischer Belastung mit intravenösem Adenosin in einer Dosis von 0,14 mg/kg/min für 3 Minuten wurde eine Sensitivität von 87 % (Konfidenzintervall 52–97 %) und eine Spezifität von 95 % (Konfidenzintervall 79–99 %) bestimmt. In der Studie wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Allerdings sind die derzeit verfügbaren Daten nicht ausreichend, um Adenosin zur Anwendung für diagnostische Zwecke bei pädiatrischen Patienten zu empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Adenosin kann nicht mit klassischen pharmakokinetischen Studien untersucht werden. Es ist in verschiedenen Formen in allen Körperzellen vorhanden und spielt dort eine wichtige Rolle bei der Erzeugung und Ausnutzung von Energie. Der Körper verfügt über ein effizientes Sammel- und Rückführungssystem in erster Linie in den Erythrozyten und den Endothelzellen der Gefäße. In vitro wird die Halbwertszeit auf weniger als 10 Sekunden geschätzt. In vivo kann sie sogar noch kürzer sein.

Elimination

Da weder die Niere noch die Leber in den Abbauweg exogen zugeführten Adenosins involviert sind, dürfte die Wirksamkeit von Adenoscan durch Leber- oder Niereninsuffizienz unbeeinflusst bleiben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da Adenosin in allen lebenden Zellen natürlich vorhanden ist, wurden keine Tierversuche zur Beurteilung des krebserzeugenden Potenzials von Adenoscan (Adenosin) durchgeführt.

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Adenosin an Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen des Fehlens von Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit des ungeöffneten Arzneimittels beträgt 3 Jahre.

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Öffnen der Durchstechflasche angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.
Siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (Typ-I-Glas) mit Chlorbutyl-Gummistopfen.

Packungen mit
6 Durchstechflaschen.

6.6 Hinweise zum Gebrauch, zur Handhabung und Entsorgung

Siehe Abschnitt 4.2.

Dieses Arzneimittel ist nur für die Einmalgabe vorgesehen.

Das Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Wenn sich das Aussehen des Arz-

neimittels verändert hat, sollte die Durchstechflasche verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

39298.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02.05.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt