

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Adrekar®

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche mit 2 ml Injektionslösung enthält 6 mg Adenosin.

Hilfsstoffe siehe 6.1.

3. Darreichungsform

Adrekar ist eine klare, farblose Injektionslösung zur intravenösen Anwendung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Paroxysmale AV-junktionale Tachykardien, die symptomatisch sind und einer Therapie bedürfen.

Die Anwendung von Adrekar sollte auf Patienten mit atrioventrikulärer Reentry-Tachykardie und AV-Knoten-Tachykardie beschränkt werden, bei denen vagale Manöver nicht zum gewünschten Erfolg führten und andere antiarrhythmische Substanzen (z. B. Verapamil) nicht angezeigt sind.

Hinweis:

Adrekar hat sich bei Patienten mit Vorhof- oder Kammertachykardien oder Tachykardien, die auf Vorhofflimmern oder -flattern zurückzuführen sind, als wirkungslos erwiesen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Adrekar darf nur unter intensivmedizinischen Bedingungen mit der Möglichkeit zur kardiopulmonalen Reanimation verabreicht werden. Während der Verabreichung von Adenosin ist eine kontinuierliche EKG-Kontrolle erforderlich, da Arrhythmien auftreten können (z. B. totaler AV-Block, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern).

Die gebrauchsfertige Injektionslösung soll, wie im nachfolgend aufgeführten Schema geschildert, als i.v. Bolus in eine große periphere Vene verabreicht werden. Anschließend ist der Zugang mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen.

Bei der Gabe über einen zentralvenösen Zugang soll Adrekar möglichst körpfernah appliziert werden.

Dosierung für Erwachsene:

- *Initiale Dosis:*
3 mg als i.v. Bolus (Injektion über 2 Sekunden).
- *Zweite Dosis:*
Falls die supraventrikuläre Tachykardie innerhalb von 1–2 Minuten nicht beendet wird, sollten weitere 6 mg Adenosin ebenfalls als schneller intravenöser Bolus gegeben werden.
- *Dritte Dosis:*
Falls die zweite Dosis die supraventrikuläre Tachykardie nicht innerhalb von 1–2 Minuten beendet, sollten weitere 9 mg Adenosin ebenfalls als i.v. Bolus gegeben werden.
- *Vierte Dosis:*
Falls die dritte Dosis die supraventrikuläre Tachykardie nicht innerhalb von 1–2 Mi-

nuten beendet, sollten weitere 12 mg Adenosin ebenfalls als i.v. Bolus gegeben werden.

Patienten, die einen AV-Block höheren Grades entwickeln, dürfen weitere Dosissteigerungen nicht erhalten.

Zusätzliche oder höhere Dosen werden nicht empfohlen.

Dosierung für Kinder:

Es liegen keine kontrollierten Studien mit Kindern vor. Die veröffentlichten unkontrollierten Studien zeigen vergleichbare Effekte bei Erwachsenen und Kindern; die wirksamen Dosierungen für Kinder liegen zwischen 0,0375 mg und 0, 25 mg pro kg Körpergewicht.

Dosierung für ältere Patienten:

Die Dosierungen entsprechen den oben genannten Dosierungsangaben für Erwachsene.

4.3 Gegenanzeigen

- Adrekar ist kontraindiziert bei Patienten mit
- Überempfindlichkeit gegen Adenosin,
 - AV-Block II. oder III. Grades (ausgenommen bei Patienten mit Herzschrittmacher),
 - Sick-Sinus-Syndrom (ausgenommen bei Patienten mit Herzschrittmacher),
 - Vorhofflimmern oder -flattern; Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern und einer akzessorischen Leitungsbahn können eine beschleunigte Überleitung aufweisen,
 - obstruktiven Lungenerkrankungen (z. B. Asthma bronchiale).
 - verlängertem QT-Intervall, unabhängig davon, ob es angeboren ist, substanzinduziert oder als Folge eines metabolischen Ergebnisses auftritt.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

4.4.1 Warnhinweise

Auf Grund der Möglichkeit vorübergehender kardialer Arrhythmien während der Konversion einer supraventrikulären Tachykardie zum normalen Sinusrhythmus sollte die Verabreichung von Adenosin unter elektrokardiographischer Kontrolle erfolgen.

Dipyridamol

Da Dipyridamol die Adenosinaufnahme hemmt, kann möglicherweise die Wirkung von Adrekar verstärkt werden. Deshalb sollte Adrekar nicht an Patienten unter Dipyridamoltherapie verabreicht werden. Ist die Anwendung von Adenosin essenziell, sollte die Dosis verringert werden.

4.4.2 Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Bei Patienten mit pulmonaler Obstruktion kann Adenosin Bronchospasmen auslösen oder verschlimmern.

Mit Vorsicht sollte Adrekar auch bei dekompensierter Herzinsuffizienz, instabiler Angina Pectoris, kürzlich durchgemachtem Herzinfarkt, schwerer Hypotonie, Schlafapnoe in der Anamnese und Links-rechts-Shunt angewandt werden.

Bei herztransplantierten Patienten (weniger als ein Jahr nach Herztransplantation) wurde eine erhöhte kardiale Empfindlichkeit gegenüber Adenosin beobachtet.

Da der Abbau von exogenem Adenosin weder über die Niere noch über die Leber erfolgt, dürfte die Wirksamkeit von Adenosin unbeeinflusst von hepatischer oder renaler Insuffizienz sein.

Kinder:

Über die Anwendung bei Kindern und Kleinkindern siehe „Dosierung für Kinder“ im Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dipyridamol hemmt die Adenosinaufnahme und kann daher möglicherweise die Wirkung von Adrekar verstärken. In einer Studie wurde gezeigt, dass Dipyridamol die Wirkung von Adenosin auf das Vierfache ansteigen lässt. Deshalb sollte Adrekar nicht an Patienten unter Dipyridamoltherapie verabreicht werden. Ist die Anwendung von Adenosin essenziell, sollte die Dosis verringert werden. (Siehe auch Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“.)

Theophyllin und andere Xanthinderivate sowie Coffein sind starke Adenosinhibitoren.

Adrekar kann mit anderen Medikamenten, die die Überleitung hemmen (z. B. Betablocker, Digitalis, Verapamil) oder beschleunigen (z. B. β -Sympathomimetika), interagieren.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Adenosin ist als natürlich vorkommende Substanz in allen Körperzellen enthalten. Es hat eine äußerst kurze Halbwertszeit von < 10 Sekunden, daher werden Effekte auf den Fötus oder während der Stillzeit auf das Kind nicht erwartet. Da jedoch weder Ergebnisse aus Tierversuchen noch klinische Daten vorliegen, sollte eine Anwendung von Adenosin nur bei vitaler Indikation erfolgen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden unter den entsprechenden Organsystemen aufgeführt. Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

- Sehr häufig: Mehr als 1 von 10 Behandelten
- Häufig: Mehr als 1, aber weniger als 10 von 100 Behandelten
- Gelegentlich: Mehr als 1, aber weniger als 10 von 1.000 Behandelten
- Selten: Mehr als 1, aber weniger als 10 von 10.000 Behandelten
- Sehr selten: Weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

Nebenwirkungen sind im Allgemeinen mild und dauern in der Regel weniger als eine Minute.

Zentrales Nervensystem

- Häufig: Kopfschmerzen Schwindel oder Benommenheit.
- Sehr selten: vorübergehende, spontan und schnell reversible Erhöhung des intrakraniellen Druckes.

Psychiatrische Störungen

- Häufig: innere Unruhe.

Sinnesorgane

- Gelegentlich: verschwommenes Sehen, metallischer Geschmack.

Gastrointestinale Störungen

- Häufig: Übelkeit.

Herz-Kreislauf-System

- Sehr häufig: Gesichtsröte (Flush), Bradykardie, Asystolie (in der Regel transient und selbstlimitierend), Sinuspause, AV-Block, Vorhof-Extrasystolen, erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit: Störungen wie Kammerextrasystolen, Arrhythmien (anhaltende oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien).
- Gelegentlich: Sinustachykardie, Palpitationen.
- Selten: Blutdruckabfall.
- Sehr selten: schwere Bradykardie, die nicht mit Atropin zu beheben ist und möglicherweise einen temporären Schrittmacher erfordert, Vorhofflimmern, Torsade de pointes, Kammerflimmern.

Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Sinusbradykardie, Sinustachykardie, Sinuspause, Vorhofflimmern und verschiedene Arten von AV-Blöcken können während des Umschlagens von Tachykardien in den Sinusrhythmus beobachtet werden. Die induzierte Bradykardie prädisponiert zu ventrikulären Extrasystolen bis zu Kammerflimmern, was die Empfehlungen unter „Dosierung“ rechtfertigt (s. Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Respirationssystem

- Sehr häufig: Dyspnoe (oder der Drang, tief einzuatmen).
- Gelegentlich: Hyperventilation.
- Selten: Bronchospasmus.

Allgemeinbefinden

- Häufig: Gefühl der Brustkorbeinengung, Brustschmerz, Brustdruck, Brennen im Brustkorb.
- Gelegentlich: Kopfdruck, Schweregefühl in den Armen, Schmerzen in den Armen, Beinen, Rücken, Schwitzen.
- Sehr selten: Unwohlsein.

Injektionsort

- Sehr selten: Reaktionen am Injektionsort.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Symptome einer relativen Überdosierung wurden bei Patienten mit gleichzeitiger Dipyridamolbehandlung beobachtet. Die Symptome einer Überdosierung können von den pharmakologischen Eigenschaften und dem klinischen Ansprechen von Adenosin abgeleitet werden.

Im Falle einer Überdosierung ist mit anhaltenden schweren Bradykardien, Kammerflimmern und Asystolie zu rechnen. Durch die sehr kurze Halbwertszeit von weniger als 10 Sekunden ist die Dauer möglicher Nebenwirkungen in der Regel selbstlimitierend.

b) Therapie der Intoxikation

Die Wirkung von Adrekar kann nicht durch Atropin aufgehoben werden. Bei refraktärer Bradykardie kann intermittierend der Einsatz eines Schrittmachers notwendig sein. Im Bedarfsfall kann eine elektrische Kardioversion hilfreich sein. Methylxanthine wie Theophyllin und Coffein sind bekannte Adenosin-antagonisten. Der klinische Einsatz als Antidot ist jedoch wegen der extrem kurzen Halbwertszeit von Adenosin beschränkt.

5. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: andere kardiologische Zubereitungen (C01EB 10)

Adenosin ist ein Purinnukleosid, das in allen Körperzellen vorhanden ist. Tierversuche an verschiedenen Spezies haben gezeigt, dass Adenosin einen negativ dromotropen Effekt auf den AV-Knoten hat.

Auch beim Menschen hat Adenosin nach i.v. Bolusinjektion eine Verringerung der AV-Überleitung zur Folge. Diese Wirkung kann Reentry-Kreise, die den AV-Knoten berühren, unterbrechen und einen normalen Sinusrhythmus bei Patienten mit paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien wieder herstellen. Sobald der Reentry-Kreis unterbrochen ist, sistiert die Tachykardie, und ein normaler Sinusrhythmus ist wieder hergestellt. Meistens ist die einmalige Unterbrechung eines Reentry-Kreises ausreichend, um die Tachykardie zu beenden, jedoch wurde ein baldiges Wiederauftreten der SVT in 8–57 % der mit Adenosin behandelten Patienten beobachtet.

Durch die vorübergehende Verlangsamung der Überleitung im AV-Knoten kann die elektrische Vorhofaktivität leichter im EKG registriert werden.

Da Vorhofflimmern und -flattern den AV-Knoten nicht als Teil des Reentry-Kreises berühren, ist Adenosin in dieser Indikation wirkungslos.

5.2 Pharmakokinetik

Adenosin ist nicht mit Hilfe der klassischen ADM-Protokolle zu überprüfen. Es spielt eine wichtige Rolle in sämtlichen Körperzellen bezüglich der Energieproduktion und verschiedener Energie umsetzender Systeme.

Ein entsprechendes Aufnahme- und Verarbeitungssystem existiert in den Körperzellen, vor allen Dingen in den Erythrozyten und in den Endothelzellen der Blutgefäße. Die Halbwertszeit in vitro wird auf < 10 Sekunden geschätzt, die In-vivo-Halbwertszeit kann sogar kürzer sein.

Nach Infusionen von 1,5, 5,0 und 10,0 mg (38, 79 und 148 µg/kg KG) Adenosin über eine Minute wurden folgende Daten erhoben: Mit ansteigender Adenosindosis wurde eine Verminderung der mittleren Adenosin-Clearance beobachtet (10, 70, 4,70 und 4,14 l/min). Die mittlere Halbwertszeit stieg an (0,91, 1,24 und 1,86 min). Das mittlere Verteilervolumen wurde mit 8–13 l beschrieben. Fünf bis 15 Minuten nach Beendigung der Infusion entsprach die Adenosinplasmakonzentration den Basiswerten.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

Die toxikologischen Studien an mehreren Tierarten waren gezielt auf die Einschätzung der Nebenwirkungen bei der Gabe hoher Dosen in der Akutbehandlung ausgerichtet.

Akute Toxizität

Dosis bei der Maus: 240 mg/kg.

Dosis bei der Ratte: 48 mg/kg.

Diese Dosen waren weder toxisch noch tödlich.

Wiederholte Gabe.

Maximaldosis bei der Ratte:

200 mg/kg KG 5-mal in Abständen von einer Minute.

Maximaldosis beim Hund:

50 mg/kg KG 5-mal in Abständen von einer Minute.

Die Dosen führten zu keinen toxischen Erscheinungen.

Lokale Toxizität

Bei Prüfung der lokalen Verträglichkeit ergaben sich keine relevanten Veränderungen, die auf eine schlechte Gefäßverträglichkeit hinweisen.

Chronische/subchronische Toxizität

Die chronische Toxizität ist nicht überprüft worden, da Adenosin nur in der Akutbehandlung eingesetzt wird.

In In-vitro-Studien konnte nachgewiesen werden, dass Adenosin nicht genotoxisch ist. Wegen des physiologischen Vorkommens von Adenosin sind In-vivo-Studien nicht gerechtfertigt.

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potential/Reproduktionstoxizität

Studien zur Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität sind wegen des physiologischen Vorkommens nicht durchgeführt worden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 36 Monate.

Jede angebrochene Durchstechflasche ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Lagerungs- und Aufbewahrungshinweise

Nur bei Raumtemperatur lagern! Bei Kühlung von Adrekar können Ausfällungen auftreten. Diese Ausfällungen können durch Erwärmen auf Raumtemperatur wieder aufge-

löst werden. Die Lösung muss bei der Anwendung klar sein.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 6 Durchstechflaschen zu 2 ml Injektionslösung N2

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Anweisungen erforderlich.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi-Synthelabo GmbH
10898 Berlin
Telefon: 0 30/25 75-20 00
Telefax: 0 30/25 75-20 01

8. Zulassungsnummer

30124.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung

13. 05. 1994

10. Stand der Information

Januar 2003

**11. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesbehörde einen Erfahrungsbericht gemäß § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf