

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADOZİN 50 mg/10 ml İ.V. enjeksiyon ve infüzyon için çözelti içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Adenozin.....50 mg/10 ml

Yardımcı madde(ler):

Mannitol (E 421).....500 mg/10 ml

Sodyum hidroksity.m

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon ve infüzyon için çözelti içeren ampul

Berrak, renksiz ve partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AV düğümü kapsayan paroksimal supraventriküler taşikardinin (PSVT) sonlandırılması.

Preeksitasyondaki aksesuar yolların belirlenmesi ve lokalize edilmesi için AV bloğun indüksiyonu.

Yeterince veya düzenli egzersiz yapamayan hastalarda miyokardiyal radyoizotop taraması (talyum ya da teknesyum) ile birlikte kalp iskemisinin farmakolojik olarak provokasyonu.

Diğer farmakolojik stres ajanlarının uygulanamadığı olgularda ekokardiyografi ile birlikte de kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Paroksimal supraventriküler taşikardi (PSVT) tedavisinde

Yetişkinler:

Başlangıçta 1-2 saniyede 5 mg şeklinde verilen hızlı bir intravenöz enjeksiyonun ardından fizyolojik tuzlu su hızla verilir (yaklaşık 5 ml). Gerek duyulursa 1-2 dakika sonra (ardından

tuzlu su verilerek) 10 mg daha verilebilir. İstenen sonuç hala alınmamışsa, AV blok sağlanana kadar doz bir kez daha artırılabilir. Tedavi 1-2 dakikalık aralıklarla iki kez tekrarlanabilir. Genellikle 15 mg'ın üzerindeki dozlara gerek kalmaz.

Bebekler, çocuklar ve adolesanlar:

Tedavi özel koşullarda uygulanmalıdır. ADOZİN kullanımı sırasında, kardiyorespiratuvar resüsitasyon ekipmanları acil durumlar için hazır olmalıdır. ADOZİN uygulaması sırasında hasta sürekli gözlenmeli ve EKG kayıtları kontrol edilmelidir. ADOZİN dozu vücut ağırlığıyla ayarlanmalıdır ve ardından fizyolojik tuzlu su verilerek artan dozlarda uygulanmalıdır.

Önerilen doz:

- İlk bolus doz 0,1 mg/kg vücut ağırlığı (va) (maksimum doz 6 mg)
- Supraventriküler taşikardinin sonlanması için gerekirse 0,1 mg/kg vücut ağırlığı olacak şekilde doz artırılabilir (maksimum doz 12 mg)

Sinüs ritmine dönüş olmazsa tedavi tekrar edilebilir. 12 mg'dan büyük dozlar rutin olarak önerilmez.

Preeksite yolların belirlenmesi ve lokalize edilmesi için AV bloğun indüksiyonunda

Yetişkinler:

Kısa süreli (<10 sn) AV blok elde etmek için hızlı İ.V. enjeksiyonla (yetişkinlerde 5-15 mg) kişiye özel doz titrasyonu. Tedavi 1-2 dakika aralıklarla tekrarlanabilir.

Bebekler, çocuklar ve adolesanlar:

PSVT tedavisindeki dozlar kullanılmalıdır. ADOZİN dozu vücut ağırlığıyla ayarlanmalıdır ve ardından fizyolojik tuzlu su verilerek artan dozlarda uygulanmalıdır. Başlangıçta verilecek doz 50 mcg/kg va olmalıdır. Doz daha sonra AV iletimde geçici bir etki görülene ya da normal sinüs ritmine bir dönüş olana kadar iki dakikada bir her doz aşamasında (100, 150, 200, 250, 300 mcg/kg) 50 mcg/kg va arttırılabilir. Sinüs ritmine dönüş sürmezse, tedavi tekrarlanabilir. Genellikle 15 mg'ın üzerindeki dozlara gerek kalmaz.

0,1 ml'nin altındaki hacimlerde tam olarak dozlama yapmak güç olabileceğinden, 5 kg'dan küçük bebekler için ADOZİN'in 2,5 mg/ml'ye dilüe edilmesi önerilmektedir. ADOZİN tercihen fizyolojik tuzlu su ile dilüe edilir (1 kısım ADOZİN + 1 kısım tuzlu su).

Çocuklarda ml cinsinden dilüe edilmiş çözelti (2,5 mg/ml):

| Vücut ağırlığı (kg) | Doz düzeyi (mcg/kg) | | | | | |
|------------------------|-------------------------|------|------|------|-----|------|
| | 50 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 |
| 1 | 0,02 | 0,04 | 0,06 | 0,08 | 0,1 | 0,12 |
| 2 | 0,04 | 0,08 | 0,12 | 0,16 | 0,2 | 0,24 |
| 3 | 0,06 | 0,12 | 0,18 | 0,24 | 0,3 | 0,36 |
| 4 | 0,08 | 0,16 | 0,24 | 0,32 | 0,4 | 0,48 |
| 5 | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 0,6 |
| >5 | Dilüe edilmemiş çözelti | | | | | |

Çocuklarda ml cinsinden dilüe edilmemiş çözelti (5 mg/ml):

| Vücut ağırlığı (kg) | Doz düzeyi (mcg/kg) | | | | | |
|------------------------|---------------------|-----|------|-----|------|-----|
| | 50 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 |
| 10 | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 0,6 |
| 15 | 0,15 | 0,3 | 0,45 | 0,6 | 0,75 | 0,9 |
| 20 | 0,2 | 0,4 | 0,6 | 0,8 | 1 | 1,2 |
| 25 | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 1 | 1,25 | 1,5 |
| 30 | 0,3 | 0,6 | 0,9 | 1,2 | 1,5 | 1,8 |
| 35 | 0,35 | 0,7 | 1,05 | 1,4 | 1,75 | 2,1 |
| 40 | 0,4 | 0,8 | 1,2 | 1,6 | 2 | 2,4 |
| 45 | 0,45 | 0,9 | 1,35 | 1,8 | 2,25 | 2,7 |
| 50 | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3 |

50 kg üzerindeki çocuklar yetişkin dozlarıyla tedavi edilebilirler.

Miyokardiyal radyoizotop taraması (talyum ya da teknesyum) ya da ekokardiyografi ile birlikte kalpte iskeminin farmakolojik olarak provakasyonunda

ADOZİN periferik bir venden intravenöz infüzyonla verilir. İnfüzyon hızı normalde 140 mcg/kg/dakika olmalıdır. Taramada adenozin 4-6 dakika boyunca verilir ve ilgili izotop adenozin infüzyonundan 3 dakika sonra enjekte edilir. İnfüzyon normalde izotop enjekte edildikten sonra 2 dakika daha sürmektedir. Yan etkilerin azaltılması için, infüzyon sırasında hafif egzersiz verilebilir.

Farklı vücut ağırlıklarında bir dakikada mililitre cinsinden verilen ADOZİN:

| Vücut ağırlığı, kg | ml/dakika |
|--------------------|-----------|
| 40 | 1,1 |
| 50 | 1,4 |
| 60 | 1,7 |
| 70 | 2 |
| 80 | 2,2 |
| 90 | 2,5 |
| 100 | 2,8 |
| 110 | 3,1 |
| 120 | 3,4 |
| 130 | 3,6 |
| 140 | 3,9 |
| 150 | 4,2 |

Kan basıncında belirgin bir düşme olursa (başlangıçtaki kan basıncına göre %25'ten fazla), kan basıncının daha fazla düşmemesi için dozun azaltılması düşünülmelidir (bir dakika aralıklarla her adımda 30 mcg/kg/dakika azaltılması önerilir).

Uygulama şekli:

İntravenöz enjeksiyon:

ADOZİN yalnızca kalp ritminin sürekli olarak izlendiği acil servislerde, yoğun bakım ünitelerinde ya da benzeri yerlerde kullanılır. Yukarıdaki doz talimatları periferik bir venden yapılan uygulamalarda geçerlidir. Adenozin, damar içine veya bir İ.V. hattına hızlı intravenöz (İ.V.) bolus enjeksiyonuyla uygulanmalıdır. İ.V. hattına verilirse mümkün olduğunca proksimal olarak enjekte edilmeli ve ardından fizyolojik tuzlu su hızla uygulanmalıdır. Periferal damara uygulanacaksa, büyük delikli kanül kullanılmalıdır. Adenozinin fazlasıyla kısa yarılanma ömrü düşünüldüğünde, eğer ilaç santral bir venden veriliyorsa, başlangıç dozu yaklaşık %50 azaltılmalıdır.

İntravenöz infüzyon:

Uygulama gerekli uzmanlık bilgisi ve akut kardiyak müdahale ekipmanı olan bir doktor tarafından yapılmalıdır.

Muhtemel bolus etkisinden sakınmak için, infüzyon ayrı bir intravenöz yoldan verilmelidir. Kan basıncı ölçümü adenozin infüzyonunun olmadığı koldan yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

ADOZİN'in böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

ADOZİN'in bebekler, çocuklar ve adolesanlarda kullanımı ile ilgili bilgiler "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" başlığı altında verilmiştir.

Geriyatrik popülasyon:

ADOZİN'in yaşlılarda kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ADOZİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Daha önce adenezine karşı advers reaksiyon
- Kalıcı kalp pili olmayan hastalarda 2.-3. derecede AV blok ya da sinüsnod hastalığı (hasta sinüs sendromu ya da semptomatik bradikardi)
- Şiddetli hipotansiyon
- Stabil olmayan angina pektoris
- Dekompanse kalp yetmezliği
- Bronkospazm belirtili kronik obstrüktif akciğer hastalığı (ör. bronşiyal astım)
- Uzun QT sendromu
- Yalnızca infüzyonlar için
 - Artmış kafa içi basıncı
 - Hipovolemi
 - Dipiridamolle eş zamanlı tedavi

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar: Supraventriküler taşikardinin normal sinüs ritmine dönüşmesi sırasında geçici kardiyak aritmilerin ortaya çıkma olasılığı nedeniyle uygulama, gerektiğinde acil müdahale

yapabilmek adına izleme ve kardiyorespiratuar resüsitasyon ekipmanlarının bulunduğu bir hastane ortamında yapılmalıdır. Uygulama sırasında, yaşamı tehdit eden aritmi meydana gelebileceğinden sürekli EKG takibi gereklidir.

Tüm nükleer stres test adayları adenozin alabilmesi açısından uygun olup olmadığı araştırılmalıdır.

PSVT sonlandırılmak üzere adenozin kullanılan hastaların da uygunluk açısından ön değerlendirmesi yapılmalıdır.

Anjina, şiddetli bradikardi, şiddetli hipotansiyon, solunum yetmezliği (potansiyel olarak ölümcül) veya asistoli/kardiyak arrest (potansiyel olarak ölümcül) meydana gelmesi halinde uygulama derhal kesilmelidir. Adenozin, konvülsiyonlara yatkın hastalarda konvülsiyonları tetikleyebilir. Konvülsiyon/nöbet öyküsü olan hastalarda adenozin uygulaması dikkatle izlenmelidir.

Kararsız anjina pektoris veya kardiyovasküler instabilite semptomları veya bulguları olan hastalara, ciddi kardiyovasküler advers reaksiyonlar açısından daha büyük risk taşıyacakları için adenozin kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Adenozin kullanmadan önce kardiyak resusitasyon ekipmanları ve eğitimli çalışanlar hazır bulundurulmalıdır.

ADOZİN belirgin bir hipotansiyona yol açabileceğinden, düzeltilmemiş hipovolemisi, trunkal stenozu, sağ-sol şantı, perikarditi, perikardiyal efüzyonu, otonom sinir sistemi bozukluğu ya da serebral vasküler yetmezlikle birlikte karotis stenozu olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. ADOZİN miyokard enfarktüsü sonrasında hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

İnfüzyon sırasında geçici bir kötüleşme ortaya çıkabileceğinden, ADOZİN düşük dereceli iletim yolu bozuklukları (birinci derece AV blok, dal bloğu) olan hastalarda infüzyonla uygulanan bir diagnostik olarak dikkatle uygulanmalıdır. Atriyal flutter/fibrilasyonu ve aksesuar by-pass yolu olan hastalarda normal olmayan yoldan artmış iletim gelişebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda adenozin, bronkospazmı şiddetlendirebilir ya da alevlendirebilir.

Seyrek olgularda şiddetli bradikardi bildirilmiştir. Şiddetli bir bradikardi impulsların oluşumunda ve/veya iletim sisteminde sorun olduğuna dair bir uyarı olarak düşünülmelidir. Tedavi kesilmelidir. Şiddetli bir bradikardi QT intervali uzamış hastalarda özellikle Torsades

de Pointes oluşumunu artıracaktır. Bu hastalarda, enjeksiyonla verilen adenozin dikkatle uygulanmalıdır. Bununla birlikte, bugüne kadar stres testiyle birlikte adenozin sürekli olarak infüzyonla verildiğinde herhangi bir Torsades de Pointes olgusu bildirilmemiştir. Stres testi için terapötik nedenlerle adenozin enjeksiyonuna kıyasla infüzyonla birim zamanda çok daha düşük dozda adenozin verilmesi bir açıklama olabilir.

Olası torsades de pointes riski nedeniyle, ister ilaç ister metabolik kaynaklı olsun, uzun QT aralığı olan hastalarda adenozin dikkatli kullanılmalıdır. Uzun QT sendromlu hastalarda adenozin kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Yakın zamanda (1 yıl içinde) kalp transplantasyonu geçirmiş hastalarda kalbin adenozine karşı duyarlılığında artış gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Adenozin, Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu olan çocuklarda atrial aritmileri tetikleyebileceğinden ventriküler hızlanmaya sebep olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Kemik içi uygulamanın etkililiği belirlenmemiştir.

Adenozin her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Adenozin dipiridamol, kafein ve teofilinle etkileşir. Teofilin tedavisiyle birlikte verildiğinde hastanın AV blok indüksiyonu için daha yüksek bir doza ihtiyaç göstermesi şeklinde bir etki görülebilir. Kafein zayıf bir adenozin reseptör blokeridir, bu da doz ihtiyaçlarında kafein alımıyla bağlantılı olarak bireyler arası varyasyonların görülebildiği anlamına gelir. Adenozinin diagnostik olarak kullanımından önceki 12 saat boyunca tercihen kafeinli yiyecek ve içecekler alınmamalıdır.

Dipiridamol, adenozin hücresel alımını ve metabolizmasını inhibe eder ve adenozinin etkisini güçlendirir. Yapılan bir çalışma, dipiridamol uygulaması ile adenozin etkisinin 4 kat arttığını göstermiştir. Eş zamanlı uygulamayı takiben asistol bildirilmiştir. Bu nedenle, dipiridamol alan hastalara adenozin uygulaması önerilmemektedir; eğer adenozin kullanımı gerekiyorsa,

uygulamadan 24 saat önce dipiridamol kesilmeli veya adenozin dozu büyük ölçüde azaltılmalıdır.

Aminofilin, teofilin ve diğer ksantinler kompetitif adenozin antagonistleridir ve adenozin kullanımından 24 saat önce kullanımı durdurulmalıdır.

Adenozin kullanımından en az 12 saat önce ksantin içeren yiyecek ve içeceklerin (çay, kahve, çikolata ve kola) tüketimi sonlandırılmalıdır.

Adenozin, kalp iletimini bozma eğiliminde olan ilaçlarla etkileşime girebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlar ile ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlardan elde edilen veriler yetersizdir. Bu gruptakilere yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

Sınırlı sayıda (33; 3'ü ilk trimesterde tedavi görmüş) gebelikte maruz kalma olgularından elde edilen veriler, ADOZİN'in gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hekim ilacın yararının potansiyel risklerden daha fazla olduğunu düşünmüyorsa gebelik sırasında ADOZİN kullanımı tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Adenozinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Adenozinin kısa yarılanma ömrü nedeniyle çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. ADOZİN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Adenozinin üreme yeteneği üzerinde etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri

Özel önlem gerektirmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İntravenöz enjeksiyon:

Tüm yan etkiler hafiftir ve hızla (genellikle 30 sn içinde) kaybolur. En sık görülen advers olaylar dispne (yaklaşık %17), yüz ve boyunda ani kızarıklık (yaklaşık %17) ve göğüste sıkışmadır (yaklaşık %14). Hastaların yaklaşık %50'sinde semptomatik yan etki görülmez.

Ancak, ciddi reaksiyonlar meydana gelebilir.

İ.V. aminofilin ya da teofilin gibi metilksantinler (yavaş intravenöz uygulama ile 50 – 125 mg) devam eden yan etkileri sonlandırmak için kullanılmıştır.

İntravenöz enjeksiyon ile görülen yan etkiler sistem organ sınıflarına ve sıklık gruplarına göre aşağıda verilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon (Ürtiker ve döküntü gibi deri reaksiyonları ve anjiyoödem dahil)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Endişe hali

Yaygın olmayan: Ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, parestezi

Yaygın olmayan: Kafa basıncı

Çok seyrek: İntrakraniyal hipertansiyonun geçici ve kendiliğinden geri dönüşümlü kötüleşmesi

Bilinmiyor: Bilinç kaybı/senkop, konvülsiyonlar (özellikle eğilimli hastalarda) (Bkz. Bölüm 4.4)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Bradikardi, sinüs duraklaması, atlanmış kalp atımı, aritmi, atrial ekstrasistoller, atriyoventriküler blok, ventriküler ekstrasistoller, sürekli olmayan ventriküler taşikardi gibi ventriküler ileti bozuklukları

Yaygın: Ateş basması, refleks taşikardi

Yaygın olmayan: Sinüs taşikardi, çarpıntı

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon, atropin ile düzelmeyen (muhtemel olarak geçici kalp pili gerektiren) şiddetli bradikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsade de pointes dahil ventriküler ileti bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Asistol/kardiyak arrest (özellikle altta yatan iskemik kalp hastalığı/kardiyak bozukluğu olan hastalarda ölümcül olabilir) (Bkz. Bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Kızarma

Bilinmiyor: Hipotansiyon (bazen ciddi) (Bkz. Bölüm 4.4)

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne (veya derin nefes alma isteği)

Yaygın olmayan: Hiperventilasyon

Seyrek: Bronşiyal astımın kötüleşmesi

Çok seyrek: Bronkospazm (Bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Solunum yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4), apne/solunum durması

Ölümlle sonuçlanan solunum yetmezliği, bronkospazm, apne ve solunum arrest vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Metalik tat, kasıkta basınç

Bilinmiyor: Kusma

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Göğüste baskı/ağrı, torasik daralma/baskı hissi

Yaygın: Yanma hissi, baş ağrısı, vertigo

Yaygın olmayan: Terleme, sırt, kol ve bacaklarda rahatsızlık, genel rahatsızlık/halsizlik/ağrı hissi

Çok seyrek: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

İntravenöz infüzyon:

Adenozinin infüzyon uygulamasını takiben miyokardial infarktüs ve ölüm vakaları görülmüştür.

Adenozin, özellikle de devam eden kardiyak iskemisi bulunan hastalar için tehlike oluşturmaktadır. Miyokard infarktüsü ve ölüm vakalarının bazıları önceden var olan kararsız anjina pectoris veya kardiyovasküler instabilitesi olan hastalarda görülmüştür.

Amerika Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) tarafından, kardiyak nükleer testi için kullanılan adenozin içeren ilacın piyasaya çıktığı tarihten itibaren (Mayıs 1995) Nisan 2013'e kadar olan dönemde "FDA Advers Etki Raporlama Sistemi (FAERS)" incelenmiş olup adenozin kullanımına bağlı olarak altı miyokard infarktüs (MI) vakası ve 27 ölüm vakası tespit edilmiştir. Ölüm veya MI vakalarının ne zaman geliştiğini raporlar her zaman göstermemiştir. Raporlandığında ise, adenozin uygulaması sonrası bu advers reaksiyonların altı saat içinde oluştuğu görülmüştür. Adenozin ile raporlanan advers reaksiyonlar arasında ölümlle ilgili en sık görülen vakalar; kardiyak solunum arresti, dispne, kardiyak arresti, solunum arresti ve ventriküler taşikardidir. İntravenöz infüzyon daha sık yan etki oluşturur. Bununla birlikte çoğu hafiftir ve çabucak (birkaç dakika içinde) kaybolur. En sık görülen yan etki göğüs ağrısıdır (yaklaşık %40). Yan etkilerin azaltılması için infüzyon hafif egzersizlerle kombine edilebilir. İntravenöz infüzyon ile görülen yan etkiler sistem organ sınıflarına ve sıklık gruplarına göre aşağıda verilmiştir.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Yüzde ve boyunda ani kızarıklık, AV Blok I-II, ST depresyonu

Yaygın olmayan: Palpitasyon, hipotansiyon, AV Blok III

Seyrek: Belirgin hipotansiyon ve ventriküler fibrilasyon gibi ventriküler aritmiler, ventriküler ekstrasistolik atımlar ve atriyal fibrilasyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Hiperventilasyon

Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, epigastrik ağrı

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Baş, göğüs ve çene ağrısı, vertigo

Bronşiyal astım veya obstrüktif akciğer hastalığı olmayan hastalarda bile nadiren bronkospazm (bazen şiddetli) olguları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gerçek anlamıyla doz aşımının olmaması için ADOZİN yalnızca hastaların dikkatli bir şekilde izlendiği kliniklerde kullanılmalıdır. Ancak ADOZİN dozunun azaltılması yeterli olmazsa, yan etkilere bağlı ağır semptomlar aminofilin ile tedavi edilebilir. Klinik deneyimler aminofilin tedavisine nadiren ihtiyaç duyulacağını göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler sistem, kardiyak tedavi, diğer kalp preparatları

ATC Kodu: C01EB10

Etki mekanizması:

Periferik vazodilatör/antiaritmik etkiye sahip endojen nükleosit; antiaritmik ilaç.

Adenozin vücuttaki tüm hücrelerde bulunan endojen bir nükleozittir. Adenozinin etkileri pürin-1 reseptörleri (P₁- reseptörleri) aracılığıyla olur. Adenozinin etkileri arasında AV düğüm ve sinoatriyal düğümde kardiyak iletim zamanının inhibisyonu ve vasküler kas hücreleri ve özellikle arteriyoller üzerinde gevşetici etki vardır. Adenozin AV düğümde iletiyi inhibe ederek AV düğümdeki re-entry taşikardiyi sonlandırabilir ve böylelikle WPW (Wolff-Parkinson-White) sendromu olanlar gibi supraventriküler taşikardisi olan hastalarda normal sinüs ritmini korur. Adenozin tedavisi aksesuar iletim yollarında iletim zamanını inhibe etmez. İntravenöz enjeksiyon yapıldığında AV iletim üzerindeki etkinin süresi son derece kısadır (yaklaşık 30 sn). Adenozin uygulaması ile AV düğüm bloke edildiğinde, WPW sendromu ve aksesuar yolla antedromik iletimi olan hastalarda maksimum preeksitasyon elde edilir.

İnsanda, hızlı intravenöz enjeksiyonla uygulanan adenozin, AV düğümü yoluyla iletimi yavaşlatır. Bu eylem, AV düğümünü içeren yeniden giriş iletimini kesebilir ve paroksizmal supraventriküler taşikardisi olan hastalarda normal sinüs ritmini eski haline getirebilir. İletim kesildiğinde taşikardi durur ve normal sinüs ritmi yeniden sağlanır.

Aksesuar yolun yerini belirlemek için 12 elektrotlu EKG kullanılarak kaydedilmiş maksimal preeksitasyon kullanılabilir. Adenozin normal elektrokardiyografisi olan hastalarda preeksitasyonu tespit etmek için kullanılabilir.

Adenozinin kalpteki dirençli damarlardaki güçlü vazodilatör özellikleri başlıca arteriyosklerotik olmayan vasküler yataklarda doza bağımlı bir vazodilatasyona neden olur. Bu da kardiyosklerozlu hastalarda adenozinin intravenöz infüzyonunun, kan akımının arteriyosklerotik vasküler yataklardan daha normal alanlara tekrar dağılımını (koroner çalma fenomeni) sağladığı anlamını taşır. Aynı zamanda, adenozinin genel vazodilatör etkisi kalbin inotropik ve kronotropik etkilerinde refleks bir artış oluşturarak kalbin çalışmasını artırır.

Pediyatrik popülasyon:

Enjeksiyonluk çözelti

Pediyatrik popülasyonda paroksizmal supraventriküler taşikardinin (PSVT) konversiyonu için adenozin ile kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, 0-18 yaş arası PSVT'li çocuklarda adenozin kullanımının güvenliliği ve etkililiği, klinik kullanımı ve literatür verileri (açık çalışmalar, olgu sunumları, klinik rehberler) ile belirlenmiştir.

Supraventriküler taşikardinin akut terminasyonu (SVT) için İ.V. adenozin kullanımı ile ilgili olarak literatür incelemelerinde, yaşı 6 saat ve 18 yıl arasında değişen toplam 450 pediyatrik hastanın dahil edildiği 14 çalışma tanımlanmıştır. Doz planlaması ve hastaların yaşları açısından çalışmalar heterojendir. Yayımlanmış çalışmaların çoğunda olguların %72 ila %100'ünde SVT sonlandırılmıştır. Dozaj aralığı 37,5 mcg/kg – 400 mcg/kg arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda, 100 mcg/kg'dan daha az olan başlangıç dozlarına olan yanıt eksikliği tartışılmıştır.

Çocukların klinik geçmişlerine, semptomlarına ve EKG verilerine bağlı olarak, uzman denetimindeki klinik çalışmalarda, stabil geniş-QRS kompleks taşikardi ve Wolff-Parkinson-White sendromu bulunan çocuklarda adenozin kullanılmıştır fakat mevcut veriler pediyatrik endikasyonu desteklememektedir. Belirgin ya da gizli WPW sendromu olan 0-16 yaş arasındaki 6 çocukta adenozine bağlı aritmiler (3 atrial fibrilasyon, 2 atrial flutter, 1 ventriküler fibrilasyon) tanımlanmıştır; bunlardan üçü kendiliğinden iyileşirken diğer üçüne amiodaron +/- kardiyoversiyon uygulanmıştır.

Adenozinin supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılan dozları, geniş veya dar kompleks supraventriküler taşikardinin tanısında yardımcıdır. Adenozin, atriyal flutterin, atriyal fibrilasyonun ya da ventriküler taşikardinin sinüs ritmine dönüştürmüyorsa da AV iletiminin yavaşlaması, atriyal aktivite teşhisinde yardımcıdır. Ancak, mevcut veriler adenozinin teşhis amacıyla pediyatrik popülasyonda kullanımını desteklememektedir.

İnfüzyonluk çözelti

Literatür taraması, intravenöz adenosin infüzyonunun, 1 ay ila 18 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda 2-4 dakika boyunca 0,14 mg/kg vücut ağırlığı/dakika dozunda radyonüklid miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ile birlikte kullanıldığı üç çalışmayı ortaya koymuştur. Geniş çaplı bir çalışmada, 1 ila 18 yaşları arasındaki 47 hastayı içermektedir ve 3 dakika boyunca 0,14 mg/kg/dk intravenöz adenosin ile farmakolojik stres altında kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme için % 87 duyarlılık (% 52-97 GA) ve % 95 özgüllük (% 79-99 GA) raporlanmıştır. Çalışmada herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte,

mevcut veriler, pediatrik popülasyonda tanı amaçlı adenosin kullanımını desteklemek için sınırlı olarak kabul edilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Adenozini, klasik ADME protokolleri ile çalışmak imkansızdır. Enerji üretimi ve kullanımında önemli rol oynayarak vücudun tüm hücrelerinde çeşitli formlarda bulunur. Vücutta, öncelikle eritrositlerde ve kan damarı endotel hücrelerinde etkili bir kurtarma ve geri dönüşüm sistemi mevcuttur. *In vitro* yarılanma ömrünün <10 saniye olduğu tahmin edilmektedir. *In vivo* yarı ömür daha da kısa olabilir.

Dağılım:

Ekzojen olarak uygulanan adenosin, başlıca hücreler tarafından alınma yoluyla olmak üzere metabolizma yoluyla da dolaşımdan hızla uzaklaştırılır.

Biyotransformasyon:

Adenosin kısmen kan ve endotel hücrelerinde adenosin monofosfata (AMP) ve daha sonra adenosin difosfat (ADP) ve adenosin trifosfata (ATP) fosforilasyon yoluyla, kısmen de daha sonra hipoksantin, ksantin ve son ürün ürik aside metabolize olan inozine deaminasyon yoluyla atılır.

Eliminasyon:

Adenosinin az bir miktarı idrarla atılabilir ancak büyük kısmı adenosin metabolitleri olarak atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İnsan kanının kullanıldığı *in vitro* testlerde adenosinin plazma yarılanma ömrü (kısmen kan hematokritine bağlı olarak) 10 saniyeden az olduğunda alışılmış tüm farmakokinetik parametreler ölçülememiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Adenosin tüm canlı hücrelerinde doğal olarak bulunduğu için, karsinogenik potansiyelin değerlendirilmesi için hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E 421)

Sodyum hidroksit ya da hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ADOZİN, bölüm 4.2 ve 6.6'da verilenler dışındaki diğer farmasötik ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

İlk kez açıldıktan ya da sulandırıldıktan sonra: Hemen ve tek kullanım içindir.

Mikrobiyolojik bakış açısından ürün açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa kullanım sırasındaki saklama zamanı ve kullanımdan önceki şartlar kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Buzdolabında saklamayınız/dondurmayınız.

%0,9 NaCl çözeltisiyle karıştırılabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Çözelti uygulama öncesinde tanecikler ve renk değişikliği açısından gözle incelenmelidir. Bulanıklık ya da çökelti görürseniz kullanmayın. Kristalleşme olmuşsa oda sıcaklığında ısıtarak kristalleri çözün. Çözelti kullanım sırasında berrak olmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ADOZİN, 10 ml kapasiteli, tip I renksiz 10 adet cam flakon içerisinde kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2014/249

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:26.03.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ