

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

ADOZIN 3 mg/ml

интравенски раствор за инјектирање
(adenosine)

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

АДОЗИН 3 mg/ml интравенски раствор за инјектирање, ампула

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција:

аденозин.....3 mg/ml

Експципиенс(и):

натриум хлорид.....9 mg/ml

натриум хидроксид.....q.s.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање, ампула.

Бистар, безбоен раствор, без партикули.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Брза конверзија до нормален синус ритам при пароксизмални суправентрикуларни тахикардии, вклучително и оние асоцирани со дополнителни заобиколувачки патишта (Wolff-Parkinson-White Syndrome).

Педијатриска популација

Брза конверзија до нормален синус ритам при пароксизмална суправентрикуларна тахикардија кај деца на возраст 0-18 години.

Дијагностички индикации

Допринос во дијагностицирање на суправентрикуларни тахикардии со широк или тесен комплекс. Иако Адозин не го конвертира атријалниот флатер, атријалната фибрилација или вентрикуларната тахикардија до синусен ритам, успорувањето на А-В спроведувањето помага во дијагноза на атријалната активност.

Сензибилизација на интра-кавитарни електрофизиолошки испитувања.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Адозин е наменет за болничка употреба само со присуство на опрема за набудување и кардио-респираторна реанимација достапна за непосредна употреба.

Метод на администрација

Лекот треба да се администрира како брза интравенска болусна инјекција според распоредот на растечка доза наведен подолу. За да сме сигурни дека растворот доаѓа до системската циркулација, потребна е администрација директно во вена или во интравенска линија. Ако се дава во интравенска линија треба да се инјектира што е можно поблизу, следено со брзо испирање со физиолошки раствор.



Адозин треба да се користи само во установи кои располагаат со опрема за срцев мониторинг. Пациентите кои развиваат висок степен на AV блок при одредена доза, не треба да добиваат понатамошни зголемувања на дозата.

Дозирање

Возрасни:

Почетна доза: 3 mg дадени како брз интравенски болус (околу 2 секунди).

Втора доза: ако почетната доза не ја елиминира суправентрикуларната тахикардија во рок од 1-2 минути, треба да се дадат 6 mg како брз интравенски болус.

Трета доза: ако втората доза не резултира со елиминација на суправентрикуларната тахикардија во рок од 1-2 минути, треба да се дадат 12 mg, исто така, во вид на брз интравенски болус.

Дополнителни или повисоки дози не се препорачуваат.

Педијатриска популација:

За време на администрацијата на аденозин, кардио-респираторната опрема за реанимација мора да биде достапна за непосредна употреба ако е потребно.

Аденозин е наменет за употреба со постојан мониторинг и снимање на ЕКГ за време на администрацијата.

Дозирањето препорачано за третман на пароксизмална суправентрикуларна тахикардија кај педијатриската популација е следново:

- Прв болус од 0.1 mg/kg телесна тежина (максимална доза од 6 mg)
- Зголемувања од 0.1 mg/kg телесна тежина колку што е потребно додека се постигне прекинување на суправентрикуларна тахикардија (до максимална доза од 12 mg).

Метод на администрација

Аденозин треба да се администрира со брза интравенска (I.V.) болусна инјекција во вена или во I.V. линија. Ако се даде во I.V. линија, треба да се инјектира што е можно поблизу, и да биде проследено со брзо солено испирање. Ако се администрира преку периферна вена, треба да се користи голема канила.

Постари лица

Важат дозните препораки за возрасни лица.

Дијагностичка примена

Гореспоменатиот распоред на зголемување на дозата треба да се користи сè додека не се добијат доволно дијагностички информации.

Начин на администрација

Само во вид на брза интравенска инјекција.

4.3 Контраиндикации

Адозин е контраиндициран кај пациенти кои имаат некоја од следниве состојби:

- Преосетливост кон активната супстанција или кон било кој друг ексципиент наброен во дел 6.1.



- Синдром на болен синусен јазол, втор или трет степен на атрио-вентрикуларен блок (освен кај пациенти со функционален вештачки пејсмејкер)
- Хронична опструктивна болест на белите дробови со доказ за бронхоспазам (на пр. бронхијална астма)
- Синдром на долг QT интервал
- Тешка хипотензија
- Декомпензирана состојба на срцева слабост.

4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

Специјални предупредувања

Поради можноста за минлива срцева аритмија која се јавува при претворање на суправентрикуларната тахикардија во нормален ритам на синус, администрацијата треба да се изврши во болнички услови со опрема за мониторинг и кардио-респираторна реанимација достапна за непосредна употреба, доколку е потребно. За време на администрацијата, неопходно е континуирано следење на ЕКГ, бидејќи може да се појави аритмија опасна по живот (дел 4.2).

Бидејќи има потенцијал да предизвика значителна хипотензија, аденозин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со стеноза на левата главна корорнарна артерија, некорегирана хиповолемија, стеноична валвуларна срцева болест, лев до десен шант, перикардитис или перикардна ефузија, автономна дисфункција или стеноична каротидна артериска болест со цереброваскуларна инсуфициенција.

Постојат извештаи за цереброваскуларни настани/транзиторни исхемични напади, кои се должат на хемодинамските ефекти на аденозин.

Постојат извештаи за појава на миокарден инфаркт набргу по употребата на Адозин. Аденозин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со неодамнешен миокарден инфаркт, тешка срцева слабост или кај пациенти со помали дефекти на спроводливост (А-В блок од прв степен, блок на гранка) кои би можеле привремено да се влошат при инфузија.

Аденозин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со атријална фибрилација или флатер, а особено кај оние со дополнителен заобиколен тракт, бидејќи особено последното може да доведе до зголемена спроводливост по аномалниот пат.

Пријавени се ретки случаи на тешка брадикардија. Некои од нив се јавиле во рана фаза после трансплантација на срце. Во други случаи, била присутна окултна сино-атријална болест. Појавата на тешка брадикардија треба да се смета за предупредувачки знак за постоечка болест и потенцијално може да стимулира појава на “torsades de pointes” особено кај пациенти со пролонгирани QT интервали.

Кај пациенти со неодамнешна трансплантација на срце (помалку од 1 година) забележана е зголемена чувствителност на срцето кон аденозин.

Бидејќи ниту бубрезите, ниту црниот дроб не се вклучени во деградација на егзогениот аденозин, ефикасноста на Адозин нема да биде засегната при црнодробна или бубрежна инсуфициенција.



Бидејќи дипиридамолат е познат инхибитор на внесувањето на превземањето на аденозин, може да го потенцира дејството на Адозин. Затоа, се предлага Адозин да не се администрира кај пациенти кои примаат дипиридамолат; доколку употребата на Адозин е неопходна, дипиридамолот треба да се прекине 24 часа претходно или дозата на Адозин треба значително да се намали (дел 4.5).

Мерки на претпазливост

Појавата на ангина, тешка брадикардија, тешка хипотензија, респираторна слабост (потенцијално фатална) или асистолија/срцев застој (потенцијално фатален), доведуваат до итно прекинување на администрацијата.

Аденозин може да предизвика појава на конвулзии кај подложни пациенти. Кај пациенти со историја на конвулзии/напади, администрацијата на аденозин треба внимателно да се следи.

Поради можниот ризик од појава на “torsades de pointes”, Адозин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со продолжен QT интервал, без оглед дали истиот е предизвикан од некој лек или е од метаболно потекло.

Адозин е контраиндициран кај пациенти со синдром на долг QT (дел 4.3)

Адозин може да преципитира бронхоспазам или да го влоши постоечкиот (дел 4.3 и 4.8).

Адозин содржи натриум помалку од 1 mmol (23 mg) во една доза; што значи дека е практично “без натриум”.

Педијатриска популација

Аденозин може да предизвика атријална аритмија и на тој начин може да доведе до вентрикуларно забрзување кај деца со синдром Волф-Паркинсон-Вајт (WPW) (дел 5.1).

Ефикасноста од интраосеална администрација не е потврдена.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Дипиридамолот го инхибира клеточното превземање и метаболизам на аденозинот и го потенцира дејството на аденозин.

Во една студија било покажано дека дипиридамолот продуцира 4 кратно зголемување на дејствата на аденозинот. После истовремена администрација била пријавена асистолија.

Поради тоа се сугерира дека Адозин не треба да се администрира на пациенти кои примаат дипиридамолат. Ако е неопходна администрацијата на Адозин, треба да се прекине примената на дипиридамолат 24 часа претходно или дозата на Адозин значително да се намали. (дел 4.4).

Аминофилилот, теофилилот и другите ксантини се компетитивни аденозински антагонисти и треба да се избегнуваат 24 часа пред примената на аденозин.

Адозин може да има интеракција со лекови кои имаат тенденција да го нарушат срцевото спроведување.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Нема податоци или истите се лимитирани за примена на аденозин кај бремени жени. Анималните студии се недоволни во однос на прикажување на репродуктивната



токсичност. Аденозинот не се препорачува за време на бременост, освен ако лекарот смета дека придобивката е поголема од потенцијалниот ризик.

Доење

Не е познато дали метаболитите на аденозин се екскретираат во хуманото млеко. Адозин не треба да се применува за време на доење.

4.7 Ефекти врз способноста за управување со моторни возила и машини

Не е применливо

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства, општо земено, се благи со кратко времетраење (вообичаено пократко од 1 минута) и добро се толерираат од страна на пациентите.

Како и да е, може да дојде до појава на тешки реакции.

Метилксантините, како I.V. аминофилин или теофилин, се применуваат со цел да се прекинат постојаните несакани дејства (50-125 mg преку спора интравенска инјекција).

Несаканите дејства се рангирани според фреквенција (честота), на:

Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10.000$), непознато (не може да се процени од расположливите податоци).

Нарушувања на имунолошкиот систем:

Непознато: анафилактична реакција (вклучително ангиоедем и кожни реакции како уртикарија и исип)

Нарушувања на срцето:

Многу чести: брадикардија, синусна пауза, прескокнувања, атријални екстрасистоли, атрио-вентрикуларен блок, нарушувања на вентрикуларната ексцитабилност како вентрикуларни екстрасистоли, не-одржлива вентрикуларна тахикардија

Помалку чести: синусна тахикардија, палпитации

Многу ретки: атријална фибрилација, тешка брадикардија која не се корегира со атропин и можна потреба од привремен пејсинг, нарушување на вентрикуларната ексцитабилност, вклучително вентрикуларна фибрилација “torsade de pointes” (дел 4.4)

Непознато: асистолија/срцев застој, понекогаш фатална, особено кај пациенти со постоечка исхемична срцева болест/срцево нарушување (дел 4.4)

Васкуларни нарушувања:

Многу чести: наплив на црвенило

Непознато: хипотензија (понекогаш тешка) (дел 4.4)

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: главоболка, вртоглавица, слабост, парестезија

Помалку чести: притисок во главата

Многу ретки: транзиторно и спонтанно брзо и реверзибилно влошување на интракранијална хипертензија



Непознато: губиток на свест/синкопа, конвулзии, особено кај predisponирани пациенти (дел 4.4)

Нарушувања на очите:

Помалку чести: заматен вид

Респираторни, градни и медијастинални нарушувања:

Многу чести: диспнеја (потреба за длабоко вдишување)

Помалку чести: хипервентилација

Многу ретки: бронхоспазам (дел 4.4)

Непознато: респираторна слабост (дел 4.4), апнеја/застој на дишењето

Пријавени се случаи на респираторна инсуфициенција, бронхоспазам, апнеја и респираторен застој со фатален исход.

Гастроинтестинални нарушувања:

Чести: гадење

Помалку чести: метален вкус

Непознато: повраќање

Психијатриски нарушувања:

Чести: нервоза

Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрацијата:

Многу чести: градна болка или притисок, чувство на стегане во градите

Помалку чести: потење, чувство на непријатност во нозете, рацете или грбот, чувство на општа непријатност, слабост/болка

Многу ретки: реакции на местото на инјектирање

Пријавување на несакани реакции

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето би предизвикало тешка хипотензија, брадикардија или асистолија. Полуживотот на аденозинот во крвта е многу краток и несаканите ефекти (кога ќе се појават) брзо се повлекуваат.

Може да се јави потреба од интравенска администрација на аминофилин или теофилин. Фармакокинетската евалуација укажува дека метилксантините се компетитивни антагонисти на аденозин, и дека терапевтските концентрации на теофилин ги блокираат неговите егзогени ефекти.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: други препарати за срце



АТЦ код: C01EB10

Ендоген нуклеозид со периферен вазодилататорен/антиаритмичен ефект, антиаритмичен лек.

Аденозин е пурински нуклеозид кој е присутен во сите клетки од телото. Анималните фармаколошки студии кај неколку видови покажале дека аденозин има негативен дромотропен ефект на А-В јазол.

Кај хуманата популација, Адозин администриран преку брза интравенска инјекција, го успорува спроведувањето преку А-В јазолот. Ова дејство може да ги наруши циклусите на повторно надразнување (re-entry circuits), вклучително и А-В јазолот и да обезбеди враќање на нормален синус ритам кај пациенти со пароксизмална суправентрикуларна тахикардија.

Штом се наруши повторното кружење на импулси, тахикардијата прекинува и повторно се воспоставува нормален синусен ритам. Еден акутен прекин на колото обично е доволен за прекин на тахикардија. Ова не е случај кај атријален флатер и фибрилација, каде циклусот на кружење на импулсот не го инволвира А-В јазолот. Аденозинот нема да ги прекине овие аритмии.

Преку транзиторно успорување на А-В спроведувањето, полесно се евалуира атријалната активност од ЕКГ наодот и, поради тоа, аденозинот може да допринесе во дијагностиката на голем број на тахикардии со тесен комплекс.

Аденозинот може да биде корисен за време на електрофизиолошките студии, со цел да се одреди местото на А-В блокот или во некои случаи на преекситација, да се одреди дали спроведувањето се јавува преку акцесорен пат или преку А-В јазолот.

Педијатриска популација

Не се спроведувани контролирани студии кај педијатриски пациенти со аденозин за конверзија на пароксизмална суправентрикуларна тахикардија (ПСВТ). Сепак, безбедноста и ефикасноста на аденозин кај деца од 0-18 години со ПСВТ се смета за основана, врз основ на екстензивната клиничка примена, како и на податоците од литературата (отворени студии, извештаи од случаи, клинички водичи).

Прегледот на литературни податоци идентификуваше 14 студии каде интравенски аденозин бил применуван за акутен прекин на суправентрикуларна тахикардија (СВТ) кај околу 450 педијатриски пациенти, на возраст од 6-18 години. Студиите биле хетерогени во однос на возраст и распоред на дозирање. СВТ била прекината кај 72-100% од случаите во повеќето публикувани студии. Дозите варираше од 37.5 mcg/kg до 400 mcg/kg. Неколку студии покажале недостаток на одговор со стартни дози помали од 100 mcg/kg.

Во зависност од клиничката историја на детето, симптомите и ЕКГ дијагнозата, аденозин бил применуван во клиничката пракса под супервизија на експерт во областа, кај деца со тахикардија и стабилно широк QRS комплекс и “Wolff-Parkinson-White”(WPW) – синдром, но сепак досега расположивите податоци не поддржуваат индикација во педијатријата.

Од вкупно 6 случаи на аритмии предизвикани од аденозин (3 атријални фибрилации, 2 атријален флатер, 1 вентрикуларна фибрилација) кои се опишани кај 6 деца на возраст од 0-16 години, со манифестен или прифртен WPW синдром, кај 3 дошло до спонтано закрепнување, а кај останатите 3 била потребна кардиоверзија со амјодарон (дел 4.4).



Аденозинот се применува како помош при дијагностика на голем број суправентрикуларни тахикардии со тесен комплекс и тоа со исти дози како при терапија на суправентрикуларна тахикардија.

Иако аденозинот нема да го конвертира атријалниот флатер, атријалната фибрилација или вентрикуларната тахикардија до синус ритам, успореното спроведување во А-В јазолот помага во дијагнозата на атријалната активност. Сепак, досега расположливите податоци не ја поддржуваат педијатриската индикација за примена на аденозин во дијагностички цели.

5.2 Фармакокинетски особености

Не е возможно фармакокинетиката на аденозинот да се проучува преку класичните АДМЕ протоколи. Аденозинот е присутен во различни форми во сите клетки од телото, каде игра важна улога во системите на продукција и искористување на енергија.

Ефикасен систем на зачувување и рециклирање на истиот постои во телото, пред сè во еритроцитите и ендотелните клетки на крвните садови.

Се проценува дека полуживотот во *in vitro* услови изнесува помалку од 10 секунди. Во *in vivo* услови полуживотот може да е и пократок.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Нема дополнителни претклинички податоци, освен оние напоменати во другите секции на Збирниот извештај за особените на лекот.

6. Фармацевтски особености

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид

Натриум хидроксид или хлороводородна киселина

Вода за инјектирање

6.2. Инкомпатибилност

Компатибилноста со други лекови е непозната.

6.3. Рок на траење

36 месеци

Потребно е веднаш да се употреби после првото отварање.

Од микробиолошки аспект, лекот треба да се употреби веднаш после отварањето. Ако не се употреби веднаш, одговорноста е во рацете на медицинското лице одговорно за чувањето на лекот, како и за условите пред неговата примена.

6.4. Специјални предупредувања за начин на чување

Лекот да се чува на собна температура под 25°C. Да не се чува во фрижидер/да не се замрзнува.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Тип I, безбојна, стаклена ампула со капацитет од 2 ml.

1 Ампула/кутија

6.6. Посебни мерки на претпазливост за острапување и ракување



Од микробиолошки аспект, лекот треба да се употреби веднаш после отворањето. Ако не се употреби веднаш, одговорноста е во рацете на медицинското лице одговорно за чувањето на лекот, како и за условите пред неговата примена.

Секој неискористен производ или лек со поминат рок, мора да се отстрани согласно важечката регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ доо, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари, 2020

