

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapiscan 400 микрограма инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 400 микрограма регаденозон (regadenoson) в 5 ml разтвор (80 микрограма/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Rapiscan представлява селективен коронарен вазодилататор за употреба при възрастни като фармакологично стрес средство при:

- миокардна перфузионна сцинтиграфия (myocardial perfusion imaging, MPI) при пациенти, които не са в състояние да проведат подходящ стрес тест с физическо натоварване.
- измерване на фракционния резерв на кръвотока (fractional flow reserve, FFR) на единична стеноза на коронарна артерия по време на инвазивна коронарна ангиография, когато не се очакват повторни измервания на FFR (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Rapiscan е ограничено до употреба в здравно заведение с налично оборудване за кардиологично мониториране и реанимация.

Дозировка

Препоръчителната доза е еднократна инжекция от 400 микрограма регаденозон (5 ml) в периферна вена, без да е необходима корекция на дозата в зависимост от телесната маса.

Пациентите трябва да избягват консумацията на продукти, съдържащи метилксантини (напр. кофеин), както и на всякакви лекарствени продукти, съдържащи теофилин, за поне 12 часа преди прилагането на Rapiscan (вж. точка 4.5).

Когато е възможно, приемът на дипиридабол трябва да се преустанови поне 2 дни преди прилагането на Rapiscan (вж. точка 4.5).

Може да се използва аминофилин за намаляване на тежки и/или персистиращи нежелани лекарствени реакции на регаденозон, но той не трябва да се прилага само с цел прекратяване на припадък, индуциран от Rapiscan (вж. точка 4.4).

Регаденозон предизвиква бързо учестяване на сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 5.1).

Пациентите трябва да останат в седнало или легнало положение и да бъдат следени през кратки

интервали след инжектирането докато ЕКГ-параметрите, сърдечната честота и кръвното налягане достигнат стойностите преди прилагането на медикамента.

Многократна употреба

При MPI: Този продукт трябва да се прилага само веднъж за период от 24 часа. Безопасността и поносимостта при многократна употреба на този продукт в рамките на 24 часа не са определени.

При FFR: този продукт може да се прилага не повече от два пъти, с интервал не по-малко от 10 минути между тях, за период от 24 часа. Когато се прилагат два пъти с интервал от 10 минути за 24-часов период, пълни данни за безопасността по отношение на втората инжекция Rapiscan не са налични.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на регаденозон при деца на възраст под 18 години все още не са установени.

Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Миокардна перфузионна сцинтиграфия (Myocardial perfusion imaging, MPI):

- Rapiscan трябва да се прилага като бърза, 10-секундна инжекция в периферна вена като се използва катетър или игла 22 G или по-големи.
- Непосредствено след инжектирането на Rapiscan трябва да се приложат 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- Протоколът за провеждане на MPI трябва да е в съответствие с насоките за клиничната практика

Фракционен резерв на кръвотока (FFR):

- Rapiscan трябва да се прилага като бърза, 10-секундна инжекция в периферна вена като се използва катетър или игла 22 G или по-големи.
- Непосредствено след инжектирането на Rapiscan трябва да се приложат 10 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- FFR трябва да се измерва като най-ниската стойност на Pd/Pa, постигната при стабилна хиперемия.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Атриовентрикуларен (AV) блок втора или трета степен или дисфункция на синусовия възел, освен ако пациентите нямат функциониращ изкуствен пейсмейкър.
- Нестабилна ангина, която не е стабилизирана чрез медикаментозна терапия.
- Тежка хипотония.
- Декомпенсирани състояния на сърдечна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Регаденозон има потенциала да предизвиква тежки и животозастрашаващи реакции, включително изброените по-долу (вж. също точка 4.8). Необходимо е продължително ЕКГ-мониторирание и следене на жизнените показатели през кратки интервали докато ЕКГ-параметрите, сърдечната честота и кръвното налягане, достигнат стойностите преди прилагането на медикамента. Регаденозон трябва да се използва внимателно и трябва да се прилага само в здравно заведение с оборудване за кардиологично мониториране и реанимация. Аминофилин може да се прилага в дози от 50 mg до 250 mg като бавна интравенозна инжекция (50 mg до 100 mg за 30-60 секунди) за намаляване на тежки и/или персистиращи нежелани лекарствени реакции на регаденозон, но той не трябва да се прилага само с цел прекратяване на припадък, индуциран от регаденозон.

Миокардна исхемия

Възможно е настъпване на сърдечен арест с фатален изход, животозастрашаващи камерни аритмии и миокарден инфаркт като резултат от исхемията, индуцирана от фармакологични стрес средства като регаденозон.

Регаденозон трябва да се използва внимателно при пациенти, които наскоро са прекарали миокарден инфаркт. Клиничните изпитвания при еднофотонна емисионна компютърна томография (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) MPI, проведени с регаденозон, изключват пациентите с наскоро (в рамките на 3 месеца) прекаран миокарден инфаркт.

Клиничните изпитвания за измерване на FFR изключват пациентите с остър миокарден инфаркт или в течение на 5 дни след остър миокарден инфаркт.

Синоатриален и атриовентрикуларен блок

Агонистите на аденозиновите рецептори, включително регаденозон, могат да потиснат синоатриалния (SA) и AV възли и може да причинят AV-блок първа, втора или трета степен или синусова брадикардия.

Хипотония

Агонистите на аденозиновите рецептори, вкл. регаденозон, индуцират артериална вазодилатация и хипотония. Рискът за тежка хипотония може да е по-висок при пациенти с автономна дисфункция, хиповолемия, стеноза на ствола на лявата коронарна артерия, стенозиращи клапни сърдечни заболявания, перикардит или перикарден излив или стеноза на каротидните артерии с мозъчносъдова недостатъчност.

Повишено кръвно налягане

Възможно е регаденозон да причини клинично значими повишения на кръвното налягане, които могат да доведат до хипертонична криза при някои пациенти (вж. точка 4.8). Рискът от значителни повишения на кръвното налягане може да е по-висок при пациенти с неконтролирана хипертония. Трябва да се обмисли отлагане на приложението на регаденозон до постигане на добър контрол на кръвното налягане.

Комбиниране с физическо натоварване

Употребата на регаденозон с включване на физическо натоварване се свързва със сериозни нежелани реакции, включително хипотония, хипертония, синкоп и сърдечен арест. Вероятно е пациентите, които са имали симптоми или признаци, предполагащи остра миокардна исхемия по време на физическо натоварване или възстановяване, да са изложени на особено висок риск от сериозни нежелани реакции.

Преходни исхемични атаки и мозъчно-съдови инциденти

Регаденозон може да причини преходни исхемични атаки (вж. точка 4.8). От постмаркетинговия опит има и съобщения за мозъчно-съдови инциденти (МСИ).

Риск от припадъци

Трябва да се внимава, когато регаденозон се прилага на пациенти с анамнеза за припадъци или други рискови фактори за припадъци, включително едновременно прилагане на лекарствени продукти, които понижават прага на припадъците (напр. антипсихотици, антидепресанти, теофилини, трамадол, системни стероиди и хинолони).

Аминофилин трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за припадъци или други фактори, сочещи риск от припадъци, защото може да удължи припадъка или да причини няколко припадъка поради своя проконвулсивен ефект. Поради това не се препоръчва прилагане на аминофилин само с цел прекратяване на припадък, индуциран от регаденозон.

Предсърдно мъждене или трептене

Регаденозон трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за предсърдно мъждене или трептене. В опита след разрешаването за употреба има случаи на влошаване или повторна поява на предсърдно мъждене след прилагане на регаденозон.

Бронхоконстрикция

Регаденозон може да предизвика бронхоконстрикция и респираторен арест (вж. точка 4.8), особено при пациенти с известно бронхоспастично заболяване или при съмнение за такова, с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или с астма. Преди прилагане на регаденозон е необходимо наличието на подходяща бронходилатираща терапия и реанимационни средства.

Синдром на удължен QT-интервал

Регаденозон стимулира функцията на симпатикуса и може да повиши риска за камерни тахиаритмии при пациенти със синдром на удължен QT-интервал.

Предупреждения, свързани с помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една доза. Обаче инжекцията с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), която се прилага след регаденозон, съдържа 45 mg натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метилксантини

Метилксантините (напр. кофеин и теофилин) представляват неспецифични антагонисти на аденозиновите рецептори и може да повлияят на вазодилатиращия ефект на регаденозон (вж. точка 5.1). Пациентите трябва да избягват употребата на лекарствени продукти, съдържащи метилксантини, както и на всякакви лекарствени продукти, съдържащи теофилин, за поне 12 часа преди прилагането на регаденозон (вж. точка 4.2).

Дипиридамол

Дипиридамол повишава нивата на аденозин в кръвта и отговорът към регаденозон може да бъде променен при повишени нива на аденозин. Когато е възможно, приемът на дипиридамол трябва да се преустанови поне 2 дни преди прилагането на регаденозон (вж. точка 4.2).

Кардиоактивни лекарствени продукти

При клинични проучвания регаденозон е прилаган на пациенти, които приемат други кардиоактивни лекарствени продукти (т.е. β -блокери, блокери на калциевите канали, АСЕ-инхибитори, нитрати, сърдечни гликозиди и блокери на ангиотензиновите рецептори) без забележими ефекти върху профила на безопасност или ефикасност на регаденозон.

Други взаимодействия

Регаденозон не инхибира метаболизма на субстратите на CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 в човешки чернодробни микrozоми, което показва, че е малко вероятно да променя фармакокинетиката на лекарствени продукти, метаболизирани от тези

цитохром P450 ензими.

Регаденозон не инхибира значително транспортерите OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 или ENT2 при 1 μ M. Данните не са достатъчни, за да се направи заключение за риска от взаимодействия на нивото на тези транспортери, като се има предвид, че в повечето случаи е оценена само една концентрация.

Регаденозон може да има умерен инхибиторен ефект върху активния бъбречен транспортер OCT2 и е установено, че най-вероятно е субстрат за BCRP, ENT1 или ENT2 медирания транспорт. Предвид предложената продължителност на употреба обаче е малко вероятно ефектите на лекарствените транспортери да са клинично значими.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват адекватни данни от употребата на регаденозон при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни за пре- и постнатално развитие. Забелязана е фетотоксичност, но не и тератогенност, при проучвания за ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Регаденозон не трябва да се прилага по време на бременност, освен при категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали регаденозон се екскретира в кърмата. Не е проучвана екскрецията на регаденозон в млякото при животни. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи регаденозон, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. Ако се приложи регаденозон, жената не трябва да кърми за поне 10 часа (това отговаря на поне 5 пъти полуживота на плазмено елиминиране) след прилагането на регаденозон.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета с регаденозон (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приложението на регаденозон може да доведе до нежелани лекарствени реакции като замаяване, главоболие и диспнея (вж. точка 4.8) кратко време след прилагането му. Повечето нежелани лекарствени реакции, обаче, са леки и преходни, отзвучаващи в рамките на 30 минути след приема на регаденозон. Затова се очаква регаденозон да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини след завършване на лечението и отзвучаването на тези реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При повечето пациенти, получавали регаденозон при клинични проучвания, нежеланите лекарствени реакции са били леки, преходни (обикновено отзвучаващи в рамките на 30 минути след приема на регаденозон) и не са налагали лекарска намеса. Нежелани лекарствени реакции са се развили при около 80% от пациентите. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничното разработване при общо 1 651 пациенти/участници са били: диспнея (29%), главоболие (27%), зачервяване на лицето (23%), болка в гърдите (19%), промени в ST-сегмента в ЕКГ (18%), стомашно-чревен дискомфорт (15%) и замаяване (11%).

Регаденозон може да причини миокардна исхемия (потенциално свързана с сърдечен арест с фатален изход, животозастрашаващи камерни аритмии и миокарден инфаркт), хипотония, водеща до синкоп и преходни исхемични атаки, повишено кръвно налягане, водещо до хипертония и хипертонични кризи, и блок на SA/AV възлите, водещ до AV-блок първа, втора или трета степен или синусова брадикардия, което да наложи лечение (вж. точка 4.4). Признаци

на свръхчувствителност (обрив, уртикария, ангиоедем, анафилаксия и/или стягане в гърлото) може да се появят веднага или да настъпят с известно забавяне. Може да се използва аминофилин за намаляване на тежки или персистиращи нежелани лекарствени реакции на регаденозон, но той не трябва да се прилага само с цел прекратяване на припадък, индуциран от регаденозон (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Оценката на нежеланите лекарствени реакции на регаденозон се базира на данните за безопасност от клиничните проучвания и от постмаркетинговия опит. Всички нежелани лекарствени реакции са представени в таблицата по-долу и са изброени по системо-органични класове и според честотата им. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести	Реакции на свръхчувствителност, включително: обрив, уртикария, ангиоедем, анафилаксия и/или стягане в гърлото
<i>Психични нарушения:</i>	
Нечести	Безпокойство, безсъние
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести	Главоболие, замайване
Чести	Парестезия, хипоестезия, дисгеузия
Нечести	Конвулсии, синкоп, преходна исхемична атака, липса на отговор на стимули, потиснато съзнание, тремор, сомнолентност
Редки	Мозъчно-съдов инцидент
<i>Нарушения на очите:</i>	
Нечести	Замъглено зрение, болка в очите
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	
Нечести	Тинитус
<i>Сърдечни нарушения:</i>	
Много чести	Промени в ST-сегмента в ЕКГ
Чести	Ангина пекторис, атриовентрикуларен блок, тахикардия, палпитации, други отклонения на ЕКГ, включително удължаване на коригирания QT-интервал
Нечести	Сърдечен арест, миокарден инфаркт, пълен AV-блок, брадикардия, предсърдно мъждене, ново възникване, влошаване или повторна поява на предсърдно трептене
<i>Съдови нарушения:</i>	
Много чести	Зачервяване на лицето
Чести	Хипотония
Нечести	Хипертония, бледност, студенина в периферията
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	
Много чести	Диспнея
Чести	Стягане в гърлото, дразнене в гърлото, кашлица
Нечести	Тахипнея, хрипове
С неизвестна честота	Бронхоспазъм, респираторен арест
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести	Стомашно-чревен дискомфорт
Чести	Повръщане, гадене, дискомфорт в устата
Нечести	Подуване на корема, диария, фекална инконтиненция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Чести	Хиперхидроза
Нечести	Еритем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести	Болки в гърба, шията или челюстта, болка в крайник, мускулно-скелетен дискомфорт
Нечести	Артралгия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести	Болка в гърдите
Чести	Неразположение, астения
Нечести	Болки на мястото на инжектиране, генерализирана болка по тялото

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Като резултат от исхемията, индуцирана от фармакологични стрес средства, може да настъпят сърдечен арест с фатален изход, животозастрашаващи камерни аритмии и миокарден инфаркт. Преди прилагане на регаденозон е необходимо наличието на оборудване за сърдечна реанимация и обучен екип (вж. точка 4.4).

Синоатриален и атриовентрикуларен блок

Регаденозон може да потисне SA и AV възлите и може да причинят AV-блок първа, втора или трета степен или синусова брадикардия, които да наложат лечение. При клинични проучвания се е развил AV-блок първа степен (удължаване на PR > 220 msec) при 3% от пациентите в рамките на 2 часа след приложението на регаденозон; преходен AV-блок втора степен с един пропуснат сърдечен удар е бил наблюдаван при един пациент, който е получавал регаденозон. От постмаркетинговия опит има съобщения за сърдечен блок трета степен и асистолия в рамките на няколко минути след приложението на регаденозон.

Хипотония

Агонистите на аденозиновите рецептори, включително регаденозон индуцират артериална вазодилатация и хипотония. При клинични проучвания са наблюдавани понижено систолно кръвно налягане (> 35 mm Hg) при 7% от пациентите и понижено диастолно кръвно налягане (> 25 mm Hg) при 4% от пациентите в рамките на 45 минути след приложението на регаденозон. Рискът за тежка хипотония може да е по-висок при пациенти с автономна дисфункция, хиповолемия, стеноза на ствола на лявата коронарна артерия, стенозиращи клапни сърдечни заболявания, перикардит или перикарден излив или стеноза на каротидните артерии с мозъчно-съдова недостатъчност. От постмаркетинговия опит има съобщения за синкоп и преходни исхемични атаки.

Повишено кръвно налягане

В клинични изпитвания е наблюдавано повишено систолно кръвно налягане (≥ 50 mm Hg) при 0,7% от пациентите и повишено диастолно кръвно налягане (≥ 30 mm Hg) при 0,5% от пациентите. Повечето повишения отзвучават в рамките на 10 до 15 минути, но в някои случаи са наблюдавани повишения 45 минути след приложение.

Синдром на удължения QT-интервал

Регаденозон повишава симпатиковия тонус, което води до повишаване на сърдечната честота и скъсяване на QT-интервала. При пациенти със синдром на удължен QT-интервал симпатиковата стимулация може да доведе до по-малко скъсяване на QT-интервала от нормалното и дори да доведе до парадоксално удължаване на QT-интервала. При тези пациенти може да се развие феномена на R-върху-Т синдрома, при който един допълнителен сърдечен удар прекъсва Т-вълната на предишния удар и това повишава риска за камерна тахикардия.

Главоболие

При 27% от пациентите, получавали регаденозон при клинични проучвания, има съобщения за главоболие. При 3% от пациентите главоболието се определя като тежко.

Популация в старческа възраст

По-възрастните пациенти (≥ 75 -годишна възраст; $n = 321$) са имали профил на нежеланите лекарствени реакции подобен на този при по-млади пациенти (< 65 -годишна възраст; $n = 1016$), но при тях честотата на хипотонията е била по-висока (2% versus < 1%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

При проучване при здрави участници симптомите на изчервяване, замайване и повишена сърдечна честота са оценени като непоносими при дози регаденозон над 0,02 mg/kg.

Лечение

Може да се използва аминафилин за намаляване на тежки или персистиращи нежелани

лекарствени реакции, причинени от регаденозон. Не се препоръчва прилагане на аминофилин само с цел прекратяване на припадък, индуциран от регаденозон (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечни заболявания, други сърдечни препарати, АТС код: C01EB21

Механизъм на действие

Регаденозон е агонист с нисък афинитет ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) на A_{2A} аденозиновия рецептор, с поне 10 пъти по-нисък афинитет към A₁ аденозиновия рецептор ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) и с много нисък до липсващ афинитет към A_{2B} и A₃ аденозиновите рецептори. Активирането на A_{2A} аденозиновия рецептор води до коронарна вазодилатация и повишава коронарния кръвоток. Въпреки ниския афинитет към A_{2A} аденозиновия рецептор, регаденозон притежава висок потенциал за увеличаване на коронарната проводимост при изолирани сърца на плъхове и морски свинчета, със стойности на EC₅₀ съответно 6,4 nM и 6,7-18,6 nM. Регаденозон проявява селективност (≥ 215 пъти) за увеличаване на коронарната проводимост (A_{2A}-медиран отговор) в сравнение със забавяне на провеждането през AV-възела (A₁-медиран отговор), измерена чрез времето на AV-провеждане (сърца на плъхове) или чрез S-H-интервала (сърца на морски свинчета). При анестезирани кучета регаденозон засилва кръвотока предимно в коронарните съдове в сравнение с периферните артериални съдови басейни (долна част на крайниците, мозъчен, белодробен).

Фармакодинамични ефекти

Коронарен кръвоток

Регаденозон води до бързо увеличаване на коронарния кръвоток, което се запазва за кратко време. При пациенти, подложени на сърдечна катетеризация, е използвана pulsed-wave доплерова ултрасонография за измерване на средната върхова скорост (average peak velocity - APV) на коронарния кръвоток преди и до 30 минути след прилагане на регаденозон (400 микрограма, интравенозно). Средната APV нараства до повече от два пъти от изходната след 30 секунди и спада до половината от максималния ефект в рамките на 10 минути (вж. точка 5.2).

Поемането на радиофармацевтика от миокарда е пропорционално на коронарния кръвоток. Тъй като регаденозон увеличава кръвотока в нормални коронарни артерии и го увеличава малко или не го увеличава в стенотични артерии, регаденозон води до относително по-ниско приемане на радиофармацевтика в областите, кръвоснабдявани от стенотични артерии. Затова поемането на радиофармацевтика от миокарда след прилагане на регаденозон е по-високо в областите, кръвоснабдявани от нормални артерии в сравнение със стенотични артерии. Същото важи и при измерването на FFR, при което максималният кръвоток на миокарда се намалява при наличието на тежка стеноза на коронарна артерия.

Миокардна перфузионна сцинтиграфия (Myocardial perfusion imaging, MPI)

Хемодинамични ефекти

При мнозинството от пациентите се развива бързо повишаване на сърдечната честота. Най-голямата средна промяна на изходните стойности (21 удара/мин) настъпва приблизително 1 минута след прилагането на регаденозон. В литературата обаче се съобщава за повишаване на сърдечната честота до 42 bpm (дискутирано по-долу в раздела CMR MPI). Сърдечната честота се нормализира в рамките на 10 минути. Промените на систолното и диастолното кръвно налягане са варирали, като най-голямата средна промяна на систолното налягане от -3 mm Hg и на диастолното от -4 mm Hg са установени приблизително 1 минута след прилагането на регаденозон. При някои пациенти е наблюдавано повишаване на кръвното налягане (максимално систолно кръвно налягане от 240 mm Hg и максимално диастолно кръвно налягане

от 138 mm Hg).

Ефекти върху дихателната система

A2B и A3 аденозиновите рецептори участват в патофизиологията на бронхоконстрикция при чувствителни индивиди (т.е. астматици). При *in vitro* проучвания е установено, че регаденозон има нисък афинитет на свързване към A2B и A3 аденозиновите рецептори. Честотата на намаляване на FEV₁ > 15% от изходните стойности след прилагане на регаденозон е оценена при три рандомизирани контролирани клинични проучвания. При първото проучване при 49 пациенти с умерена или тежка ХОББ честотата на намаляване на FEV₁ > 15% от изходните стойности след прилагане на регаденозон и плацебо е била съответно 12% и 6% (p = 0,31). При второто проучване при 48 пациенти с лека до умерена астма, които преди това са имали бронхоконстриктивни реакции от аденозин монофосфат, честотата на намаляване на FEV₁ > 15% от изходните стойности е била същата (4%) след прилагане както на регаденозон, така и на плацебо. При третото проучване при 1009 пациенти с лека или умерена астма (n = 537) и умерена или тежка ХОББ (n = 472), честотата на намаляване на FEV₁ > 15% от изходните стойности, след прилагане на регаденозон и плацебо е била съответно 1,1% и 2,9%, при пациентите с астма (p = 0,15) и 4,2% и 5,4% при пациентите с ХОББ (p = 0,58). При първото и второто проучване се съобщава за диспнея като нежелана лекарствена реакция след прилагане на регаденозон (61% при пациентите с ХОББ; 34% при пациентите с астма), докато никой от пациентите не е развил диспнея след прилагане на плацебо. При третото проучване, диспнея се съобщава по-често след прилагане на регаденозон (18% при пациентите с ХОББ, 11% при пациентите с астма), в сравнение с плацебо, но при по-ниска честота от съобщената по време на клиничното разработване (виж раздел 4.8). Връзката между повишената тежест на заболяването и повишената честота на диспнея е била очевидна при пациентите с астма, но не и при пациентите с ХОББ. Употребата на симптоматично лечение с бронходилататори не се различава между групите на регаденозон и на плацебо. Диспнеята не е била свързана с намаляването на FEV₁.

Фракционен резерв на кръвотока (FFR)

Хемодинамични ефекти

При измерване на FFR, времето за достигане на максимална хиперемия е 30 ± 13 секунди. Средната продължителност на хиперемичното плато е $163 (\pm 169)$ секунди, като максималната хиперемия продължава най-малко 19 секунди при 90% от пациентите, но при отделните пациенти продължителността на хиперемията варира между 10 секунди и повече от 10 минути. Хиперемията може да се колебае между под-максимума и максимума, докато бавно изчезне. 10-секунният прозорец на хиперемия в стационарно състояние може да бъде прекалено кратък, за извършването на обширни записи на налягането за оценка на комплексната или дифузна коронарна артериална болест. Повторното прилагане в рамките на 10 минути – с изключение на пациентите, при които продължителността на хиперемия продължава повече от 10 минути – води до подобен ефект върху пика и продължителността на максималната хиперемия.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания показват ефикасността и безопасността на регаденозон при пациенти с индикация за еднофотонна емисионна компютърна томография (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT), позитронно-емисионна томография (Positron Emission Tomography, PET), сърдечно-магнитен резонанс (Cardiac Magnetic Resonance, CMR), мултидетекторна компютърна томография (MultiDetector Computed Tomography, MDCT) MPI с фармакологичен стрес и за измерване на FFR.

SPECT MPI при фармакологичен стрес с регаденозон

Ефикасността и безопасността на регаденозон при SPECT MPI при фармакологичен стрес с регаденозон са определени в сравнение с аденозин при две рандомизирани, двойно-слепи проучвания (ADVANCE MPI 1 и ADVANCE MPI 2) при 2 015 пациенти с известна исхемична болест на сърцето или със съмнение за такава, които са насочени за MPI с фармакологичен стрес при клинична индикация. При общо 1 871 от тези пациенти образната находка се приема за валидна за оценката на първичната ефикасност, включително 1 294 (69%) мъже и 577 (31%)

жени с медиана на възрастта от 66 години (интервал 26-93 години). Всеки пациент първоначално е бил подложен на стрес сканиране, използвайки аденозин (6-минутна инфузия с доза от 0,14 mg/kg/min, без физическо натоварване), по протокол за визуализиране с еднофотонна емисионна компютърна томография (single photon emission computed tomography - SPECT). След първоначалното сканиране пациентите са рандомизирани или за регаденозон или за аденозин и е извършено второ стрес сканиране по същия SPECT протокол, който е използван и при първоначалното сканиране. Медианата на времето между двете сканирания е била 7 дни (интервал 1-104 дни).

Най-често кардиологичната анамнеза на пациентите е включвала хипертония (81%), аортокоронарен байпас (АКБ), перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA) или стентирание (51%), ангина (63%) и анамнеза за миокарден инфаркт (41%) или аритмия (33%); анамнезата за други заболявания включва диабет (32%) и ХОББ (5%). Пациентите с анамнеза за скорошни тежка неконтролирана камерна аритмия, миокарден инфаркт или нестабилна ангина, анамнеза за AV-блок над първа степен, или такива със симптоматична брадикардия, синдром на болния синусов възел или със сърдечна трансплантация са били изключени. Част от пациентите са приемали кардиоактивни лекарствени продукти в деня на сканирането, включително β -блокери (18%), блокери на калциевите канали (9%) и нитрати (6%).

Изображенията, получени с регаденозон, са сравнявани с тези, получени с аденозин, по следния начин. Използвайки 17-сегментен модел, е изчислен броят на сегментите, показващи обратим перфузионен дефект, за първоначалното проучване с аденозин и за рандомизираното проучване, извършено с регаденозон или аденозин. В общата популация на проучването 68% от пациентите са имали 0-1 сегменти, показващи обратим дефект при първоначалното сканиране, 24% са имали 2-4 сегмента и 9% са имали ≥ 5 сегмента. Честотата на съвпадение на изображенията, получени с регаденозон или аденозин в сравнение с първоначалното изображение с аденозин, е изчислена чрез определяне на това, колко често пациентите от дадена първоначална категория според сканирането с аденозин (0-1, 2-4, 5-17 обратими сегмента) са разпределяни в същата категория и при рандомизираното сканиране. Процентите на съвпадение за регаденозон и аденозин са изчислени като средна стойност на процентите на съвпадение за трите категории, определени от първоначалното сканиране. Проучванията ADVANCE MPI 1 и ADVANCE MPI 2 по отделно и в комбинация показват, че регаденозон е сходен с аденозин за оценка на степента на обратими перфузионни дефекти:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1 113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Комбинирани проучвания (n = 1 871)
Процент на съвпадение аденозин - аденозин ($\pm$ SE)	61 $\pm$ 3%	64 $\pm$ 4%	62 $\pm$ 3%
Брой пациенти (n)	372	259	631
Съвпадение аденозин - регаденозон	62 $\pm$ 2%	63 $\pm$ 3%	63 $\pm$ 2%
Брой пациенти (n)	741	499	1 240
Разлика в процентите (регаденозон –	1 $\pm$ 4%	-1 $\pm$ 5%	0 $\pm$ 3%
95% доверителен интервал	-7,5; 9,2%	-11,2; 8,7%	-6,2; 6,8%

При ADVANCE MPI 1 и ADVANCE MPI 2 измерените по Cicchetti Allison и Fleiss Cohen стойности на капа за медианата на скората по отношение категорията на размера на исхемията от трима заслепени оценяващи (без да се броят за исхемични сегменти с нормално поемане в покой и леко/неопределено редуциране на поемането при стрес) от комбинираните проучвания на регаденозон със сканиране с аденозин са умерени, съответно 0,53 и 0,61; такива са и измерените стойности на капа при две последователни сканирания с аденозин, съответно 0,50 и 0,55.

PET MPI при фармакологичен стрес с регаденозон

При проспективно проучване е извършено интрандивидуално сравнение на регаденозон (0,4mg/5 ml болус) и дипиридабол (0,57 mg/kg за 4 минути) при 32 пациенти (23 мъже и 9 жени,

средна възраст $62 \pm 12,1$). От тях 26 са с обратим перфузионен дефект, вече установен при предишно клинично дипиридабол-стрес PET проучване с $^{82}\text{RbCl}$ и 6 са предварително тествани пациенти с $<5\%$ вероятност за CAD, при които не се наблюдават дефекти в PET изображенията при прилагане на дипиридабол. Проучването обхваща пациенти с незначителна до умерена степен на исхемия и малка част от пациенти с умерена до тежка исхемия, като и те са имали нормална или почти нормална функция на лявата камера.

В това проучване инфузията на $^{82}\text{RbCl}$ започва веднага след инжектиране на регаденозон (тоест, образната диагностика започва 2 минути след началото на ^{82}Rb инфузията). Визуалната интерпретация на PET изображенията не показва разлика в броя на сегментите с обратими дефекти между регаденозон и дипиридабол за 30/32 двойки изображения.

Резултатите не са обобщаващи за пациенти със забавена циркулация, свързана с лява или дясна сърдечна недостатъчност, белодробна хипертония или морбидно затлъстяване, при които може да има забавяне на тракера след пиковата фаза.

CMR MPI при фармакологичен стрес с регаденозон

Извършено е интраиндивидуално сравнение на CMR MPI при фармакологичен стрес с регаденозон и аденозин при проспективно проучване във връзка с причинената коронарна хиперемия в целия диапазон от телесни размери, наблюдавани в клинични условия. Сканирани са двадесет и осем пациенти (12 жени, 16 мъже): 43% са със затлъстяване и 25% имат един или повече известни коронарни рискови фактори. Извършва се ЯМР с Gd-BOPTA първо при покой, след това по време на инфузия на аденозин ($140 \mu\text{g/kg/min}$) и 30 минути по-късно с регаденозон ($0,4 \text{ mg}$ за 10 s / 5 ml болус). Проучването показва, че и двата вазодилатора имат сходна ефикасност при вазодилатация (добро съответствие между миокардния перфузионен резерв (myocardial perfusion reserve, MPR), измерен с аденозин и регаденозон ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). Изследваната популация вероятно не обхваща широкия спектър от телесни размери, който може да се наблюдава при пациенти при ежедневните CMR MPI.

При проспективно проучване е извършено интраиндивидуално сравнение между регаденозон и аденозин, за да се оценят ефектите на вазодилаторите върху получените от CMR вентрикуларни обеми и функция при 25 здрави участници. CMR е направен след приложението на аденозин ($140 \mu\text{g/kg/min}$ i.v. за 6 минути) и регаденозон ($0,4 \text{ mg}$ i.v. за 10 s) непосредствено след приложението на изходно ниво, след това на интервали от 5 минути до 15 минути. Както при аденозин, така и при регаденозон, пиковата сърдечна честота се наблюдава рано след прилагане. Повишението от изходното ниво до пиковата сърдечна честота непосредствено след приложението на вазодилатор е 64 ± 8 до $96 \pm 13 \text{ bpm}$ за аденозин и 65 ± 13 до $107 \pm 10 \text{ bpm}$ за регаденозон. След аденозин сърдечната честота се връща към изходното ниво до 10 минути, докато след регаденозон остава повишена до 15 минути. Левокамерната фракция на изтласкване (left ventricular ejection fraction, LVEF) се увеличава непосредствено след двата вазодилатора и се връща към изходното ниво след аденозин до 10 минути, но остава увеличена до 15 минути след регаденозон. Регаденозон води до подобно намаление на ЛК краен диастолен обемен индекс (LV end-diastolic volume index, LVEDVi) и ЛК краен систолен обемен индекс (LV end-systolic volume index, LVESVi) до 15 минути, докато след аденозин LVESVi се възстановява до 15 минути, а LVEDVi остава под изходните стойности.

При проспективно проучване е извършено интраиндивидуално сравнение за определяне на относителната сила на регаденозон ($400 \mu\text{g}$ болус), аденозин ($140 \mu\text{g/kg/min}$ за 5 до 6 минути) и дипиридабол ($0,56 \text{ mg/kg}$ за 4 минути) чрез количествено определяне на стреса и миокардната перфузия в покой с помощта на CMR при 15 млади здрави доброволци. Протоколът, използван в това проучване за получаване на изображения при почивка и стрес е различен от използваните понастоящем протоколи: получаване на първоначално изображение при перфузионен CRM при покой, което двадесет минути по-късно е последвано от получаване на изображение при стрес, извършено при пикова вазодилатация. Регаденозон води до по-висок стресов миокарден кръвен поток (myocardial blood flow, MBF) от дипиридабол и аденозин

(съответно $3,58 \pm 0,58$ спрямо $2,81 \pm 0,67$ спрямо $2,78 \pm 0,61$ ml/min/g, $p=0,0009$ и $p=0,0008$). При регаденозон сърдечната честота е по-висока в сравнение с аденозин и дипиридабол (съответно 95 ± 11 спрямо 76 ± 13 спрямо 86 ± 12 удара/минута). Когато стресовият MBF е адаптиран според сърдечната честота, няма разлика между регаденозон и аденозин ($37,8 \pm 6$ спрямо $36,6 \pm 4$ ml/sec/g, $p=NS$), но разликите между регаденозон и дипиридабол остават непроменени ($37,8 \pm 6$ спрямо $32,6 \pm 5$ ml /сек/г, $p=0,03$).

MDCT MPI при фармакологичен стрес с регаденозон

Спонсорирано е многоцентрово, отворено, рандомизирано, кръстосано, проспективно проучване фаза 2 (Проучване 3606-CL-2001), за да се определи степента на съответствие между SPECT с регаденозон-стрес и СТ перфузия с регаденозон-стрес за определяне на наличие на исхемия (дефинирана като 2 или повече обратими дефекта, наблюдавани визуално) при 110 пациенти със съмнение за или с известна CAD, насочени за един от тези диагностични тестове според клиничното показание. Пациентите са рандомизирани на 1 от 2-те секвенции на процедурата по образна диагностика и на подлагане като на SPECT почивка/стрес, така и на MDCT почивка/стрес. Регаденозон се прилага като 0,4 mg в 5 ml i.v. болус преди всяка стрес СТ перфузия и стрес SPECT процедура.

Докато при SPECT образната диагностика с регаденозон-стрес се идентифицират 100 пациенти с 0 – 1 обратим дефект (т.е. без исхемия) и 10 пациенти с ≥ 2 обратими дефекта (т.е. исхемия), то при MDCT образната диагностика с регаденозон-стрес се идентифицират 85 и 25 участници, съответно с 0 – 1 и ≥ 2 обратими дефекта. Степента на съответствие между SPECT образна диагностика с регаденозон-стрес и MDCT MPI при стрес с регаденозон е 87% (95% CI: 77%, 97%).

Субоптимален Стрес Тест с физическо натоварване

В проучването EXERTT, ефикасността и безопасността на регаденозон е оценена при пациенти, подложени на субоптимален стрес тест с физическо натоварване в открито рандомизирано, многоцентрово проучване за неинфериорност, в което регаденозон е прилаган на 3-тата минута по време на възстановяване (физическо натоварване с регаденозон), или в покой 1 час по-късно (регаденозон самостоятелно).

При всички 1404 пациенти първоначално е извършено изходно SPECT миокардно перфузионно изобразяване (MPI) в покой, в съответствие с изискванията на ASNC 2009.

Пациентите започват натоварване, като се използва стандартен или модифициран протокол на Bruce. Пациентите, при които не е постигната $\geq 85\%$ от максимална прогнозирана сърдечна честота (MPHR) и/или ≥ 5 METS (метаболически еквиваленти), преминават към 3-5-минутно възстановяване чрез ходене, като по време на първите 3 минути от възстановяването пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1.

Следователно 1147 пациенти са рандомизирани в две групи: 578 пациенти от групата с натоварване с регаденозон и 569 от групата с регаденозон самостоятелно до 3-минутно възстановяване (при групата с натоварване с регаденозон) или в покой 1 час по-късно (за групата с регаденозон самостоятелно).

Пациентите от двете групи (натоварване с регаденозон и регаденозон самостоятелно) са подложени на миокардно перфузионно изобразяване (MPI) чрез еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) 60-90 минути след прилагането на регаденозон.

Изходното MPI изобразяване в покой и MPI изобразяването при групите с натоварване с регаденозон и с регаденозон самостоятелно, съставляват MPI 1 фазата.

Впоследствие пациентите от двете групи се връщат 1-14 дни по-късно, за да се подложат на второ стрес MPI проучване с регаденозон без физическо натоварване.

Исходните MPI изображения в покой и тези без натоварване 1-14 дни по-късно от двете групи съставляват MPI 2 фазата.

Изображенията от MPI 1 и MPI 2 са сравнени за наличие или отсъствие на перфузионни дефекти. Нивото на съответствие между MPI 1 (натоварване с регаденозон) и MPI 2 разчитанията е подобно на нивото на съответствие между MPI 1 (регаденозон самостоятелно) и MPI 2 разчитанията.

При двама пациенти от групата с натоварване с регаденозон се съобщава за сериозна сърдечна нежелана реакция. При преглед на случая и двамата пациенти са получили исхемични симптоми и ЕКГ-промени по време на физическо натоварване или възстановяване преди приложението на регаденозон.

Не са наблюдавани сериозни сърдечни нежелани реакции при пациенти, получаващи регаденозон 1 час след незадоволителен стрес с натоварване.

Измерване на FFR

За измерване на FFR са проведени пет независими проучвания. Общо 249 пациенти, които са клинично показани за коронарна ангиография с инвазивно измерване на FFR, са получили регаденозон, като 88 от тези пациенти са получили регаденозон два пъти. FFR е измерен след i.v. инфузия на аденозин и i.v. инжектиране на регаденозон (400 µg). Най-напред е приложен аденозин, последван от регаденозон, тъй като предизвиканата от него хиперемия може да продължи непредсказуемо, а измерените стойности на FFR са сравнени.

Най-честите сърдечносъдови заболявания са пациенти с анамнеза за хипертония, дислипидемия/хиперхолестеролемия, захарен диабет, пушене, предшестваща ПКИ и предшестващ МИ.

За измерване на FFR е направена диагноза на индуцируема исхемия в съответствие с измерен FFR 0,8 (> 0,8 представлява липсата на индуцируема исхемия спрямо ≤0,8 представляващ наличието на индуцируема исхемия). Аденозин се приема като златен стандарт, за оценка на чувствителността, специфичността и делът на точността.

Проучване	Чувствителност	Специфичност	Класификация на съвпаденията по Cohen's kappa
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Аминофилин

Аминофилин (100 mg, приложени като бавна интравенозна инжекция в продължение на 60 секунди), инжектиран 1 минута след 400 микрограма регаденозон при пациенти, подложени на сърдечна катетеризация, намалява продължителността на причинените от регаденозон промени в коронарния кръвоток, измерен чрез pulsed-wave доплерова ултрасонография. Аминофилин е използван за намаляване на нежеланите лекарствени реакции на регаденозон (вж. точка 4.4).

Ефект на кофеина

При проучване на възрастни пациенти, подложени на СPECT MPI с регаденозон като фармакологично стрес средство, рандомизирани на плацебо (n = 66) или кофеин (200 mg, n = 70 или 400 mg, n = 71), приложени 90 минути преди теста, кофеинът е компрометирал диагностичната точност на откриване на обратими перфузионни дефекти (p <0,001). Не е имало статистическа разлика между 200 mg и 400 mg кофеин с регаденозон. Също така, не е имало забележим ефект от 200 mg или 400 mg кофеин върху плазмените концентрации на регаденозон.

Изследване на безопасността и поносимостта

При ADVANCE MPI 1 и ADVANCE MPI 2 е достигната статистическа значимост за следните предварително определени крайни точки по отношение на безопасността и поносимостта при сравняване на регаденозон с аденозин: (1) сумарният скор за наличието и за тежестта на групите симптоми изчервяване, болка в гърдите и диспнея е бил по-нисък при регаденозон ($0,9 \pm 0,03$) отколкото при аденозин ($1,3 \pm 0,05$); и (2) групите симптоми изчервяване (21% спрямо 32%), болка в гърдите (28% спрямо 40%) и „болка в гърлото, шията или челюстта“ (7% спрямо 13%) са били по-редки при регаденозон; честотата на главоболието (25% спрямо 16%) е била по-висока при регаденозон.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с регаденозон в една или повече подгрупи на педиатричната популация с миокардни перфузионни нарушения (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Реваденозон се прилага чрез интравенозна инжекция при MPI с фармакологичен стрес. Плазменният профил концентрация-време на реваденозон при здрави участници е мултиекспоненциален и се характеризира най-добре с трикомпартиментния модел. Максималната плазмена концентрация на реваденозон се достига в рамките на 1 до 4 минути след инжектиране на реваденозон и съвпада с началото на фармакодинамичния отговор (вж. точка 5.1). Полуживотът в тази начална фаза е приблизително 2 до 4 минути. Следва междинна фаза с полуживот от средно 30 минути, съвпадаща със загубата на фармакодинамичния ефект. Крайната фаза обхваща спада на плазмената концентрация с полуживот от около 2 часа. В дозовия интервал от 0,003-0,02 mg/kg (или приблизително 0,18-1,2 mg) при здрави индивиди клирънсът, терминалният полуживот или обемът на разпределение не изглеждат зависими от дозата.

Разпределение

Реваденозон се свързва в умерена степен с човешките плазмени протеини (25-30%).

Биотрансформация

Метаболизмът на реваденозон при хора не е познат. Инкубирането с чернодробни микrozоми от плъх, куче и човек, както и с човешки хепатоцити не е довело до откриваеми метаболити на реваденозон. След интравенозно приложение на ^{14}C -радиомаркиран реваденозон при плъхове и кучета преобладаващата част от радиоактивността (85-96%) се екскретира под формата на непроменен реваденозон. Тези факти показват, че метаболизмът на реваденозон не играе съществена роля за елиминирането на реваденозон.

Елиминиране

При здрави участници 57% от дозата реваденозон се екскретира непроменена в урината (интервал 19-77%) със среден плазмен бъбречен клирънс около 450 ml/min, т.е. повече от скоростта на гломерулната филтрация. Това показва, че бъбречната тубуларна секреция играе роля за елиминирането на реваденозон.

Многократно инжектиране

Изследвани са до три последователни инжекции на реваденозон (100 и 200 µg) при здрави доброволци и две последователни дози 400 µg при здрави доброволци, както и при пациенти, изследвани за FFR. Съобщава се за преходно, зависимо от дозата повишаване на сърдечната честота след прилагане на всяка доза реваденозон, като не се наблюдава постоянен, свързан с дозата ефект, върху систолното кръвно налягане. Средните плазмени концентрации се повишават в зависимост от дозата и при последователните дози, наблюдавано при здравите доброволци.

Специални популации

Популационният фармакокинетичен анализ, включващ данни от здрави участници и пациенти, показва, че клирънсът на регаденозон намалява успоредно със спада на креатининовия клирънс (CL_{Cr}) и нараства с повишаване на телесното тегло. Възрастта, полът и расата имат минимални ефекти върху фармакокинетиката на регаденозон.

Бъбречно увреждане

Диспозицията на регаденозон е проучена при 18 индивиди с различна степен на бъбречно увреждане и при 6 здрави индивида. С влошаване на бъбречното увреждане от леко (CL_{Cr} 50 до < 80 ml/min) до умерено (CL_{Cr} 30 до < 50 ml/min) до тежко (CL_{Cr} < 30 ml/min), фракцията на екскретирания в непроменен вид в урината регаденозон и бъбречният клирънс намаляват, което води до удължен елиминационен полуживот и повишени стойности на AUC в сравнение със здрави индивиди (CL_{Cr} ≥ 80 ml/min). Обаче, наблюдаваната максимална плазмена концентрация, както и изчислените обеми на разпределение са били сходни между отделните групи. Профилите плазмена концентрация-време не са били значително променени в ранните стадии след прилагане на дозата, когато се наблюдават повечето фармакологични ефекти. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Не е проучена фармакокинетиката на регаденозон при пациенти на диализа.

Чернодробно увреждане

Повече от 55% от дозата регаденозон се екскретира в непроменен вид в урината и факторите, които понижават клирънса не повлияват плазмената концентрация в ранните стадии след прилагане на дозата, когато се наблюдават клинично значимите фармакологични ефекти. Фармакокинетичните параметри на регаденозон не са специално проучвани при индивиди с различни степени на чернодробно увреждане. Постериорният анализ на данните от двете клинични проучвания от фаза 3 показва обаче, че фармакокинетиката на регаденозон не се повлиява в една малка подгрупа пациенти с лабораторни данни, предполагащи увредена чернодробна функция (2,5 пъти повишаване на трансаминазите или 1,5 пъти повишаване на серумния билирубин или на протромбиновото време). Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

На база на популационния фармакокинетичен анализ възрастта има слабо влияние върху фармакокинетиката на регаденозон. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри на регаденозон все още не са проучени в педиатричната популация (< 18 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане, генотоксичност, или за ембриофеталното развитие. Наблюдавани са белези на токсичност за майката и за плода при плъхове и зайци (намалено тегло на плода, закъснение на осификацията [плъхове], намален брой на потомството и на живите фетуси [зайци]), но не и белези на тератогенност. Установена е фетална токсичност след многократно ежедневно приложение на регаденозон, но при дози, в достатъчна степен по-големи от препоръчителната доза при хора. Не са провеждани проучвания за фертилитета, както и пренатални и постнатални проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат
Натриев дихидрогенфосфат
Пропиленгликол
Динатриев едетат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml разтвор във флакон от стъкло (тип 1) за еднократна употреба 5 ml или 7 ml със запушалка (бутилова гума) и алуминиева обкатка.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт трябва да се прегледа визуално за наличие на видими частици или промяна в цвета преди прилагане.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Норвегия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/643/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06/09/2010
Дата на последно подновяване: 24/04/2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Millmount Healthcare Limited,
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath, K32 YD60
Ирландия

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Str. 5
D-82515 Wolfratshausen,
Германия

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Норвегия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapiscan 400 микрограма инжекционен разтвор
регаденозон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 400 микрограма регаденозон в 5 ml разтвор (80 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат, пропиленгликол, динатриев едетат, вода за инжекции

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте продукта единствено в здравни заведения с оборудване за кардиологично мониториране и реанимация.
Само за диагностични цели.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Норвегия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/643/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rapiscan 400 микрограма инжекционен разтвор
Регаденозон
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

400 микрограма

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Rapiscan 400 микрограма инжекционен разтвор Regadenoson (Регаденозон)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rapiscan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Rapiscan
3. Как се прилага Rapiscan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rapiscan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rapiscan и за какво се използва

Rapiscan съдържа активното вещество регаденозон. Той принадлежи към група лекарства, наречени „коронарни вазодилататори“. Той води до разширяване на артериите на сърцето и до ускоряване на пулса. Така се засилва кръвоснабдяването на мускулите на сърцето.

Този лекарствен продукт се използва само за диагностика.

Rapiscan се използва за един вид сканиране на сърцето при възрастни, наречен „миокардна перфузионна сцинтиграфия“.

При това сканиране се използва диагностично средство за получаване на изображенията. Тези изображения показват колко добре кръвта навлиза в мускулите на сърцето. Обикновено се използва физическо натоварване на пътека за бягане за поставяне на сърцето в условия на стрес преди сканиране. По време на физическото натоварване се инжектира малко количество диагностично средство в организма, най-често през вена на ръката. След това се правят изображенията на сърцето. Така лекарят може да види, дали сърдечните мускули получават достатъчно кръв, когато сърцето е поставено в условия на стрес.

Ако не сте в състояние за физическо натоварване, с което се достига достатъчен стрес на сърцето, ще се инжектира Rapiscan, който да осигури на сърцето стрес с подобна амплитуда, за да се увеличи кръвотока.

Rapiscan се използва и по време на катетеризацията и визуализиране на артериите на сърцето (инвазивна коронарна ангиография) за разширяване на артериите на сърцето, за измерване на разликата в налягането, причинена от стесняване на една или повече артерии. По време на сърдечна катетеризация, дълга тънка тръбичка, наречена катетър, се вкарва или през бедрената или радиалната артерия и от там преминава през кръвоносните съдове към сърцето Ви. Лекарят, който извършва катетеризацията, може също да поска да измери разликата в налягането (фракционен резерв на кръвотока), дължаща се на стеснение, открито в една или повече артерии на сърцето.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Rapiscan

Не приемайте Rapiscan:

- ако имате бавен пулс (високостепенен сърдечен блок или болест на синусовия възел) и нямате имплантиран пейсмейкър.
- ако имате болка в гърдите, която се появява неочаквано (нестабилна стенокардия) и която не се е подобрила след лечение.
- ако имате ниско кръвно налягане (хипотония).
- ако имате сърдечна недостатъчност.
- ако сте алергични към регаденозон или към някоя от останалите съставки на Rapiscan, изброени в точка 6 от настоящата листовка.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да получите Rapiscan

Преди да Ви приложи Rapiscan, Вашият лекар трябва да знае:

- ако сте имали **наскоро сериозен проблем със сърцето** (например инфаркт или нарушен сърдечен ритъм).
- ако имате сърдечен ритъм, при който сърдечните пулсации са много бързи или неравномерни (предсърдно мъждене или предсърдно трептене).
- ако имате високо кръвно налягане, което не е контролирано, особено ако то е придружено от скорошни епизоди на кръвоизлив от носа, главоболие или замъглено или двойно виждане.
- ако сте имали епизоди на миниинсулт (наричан преходна исхемична атака).
- ако имате нарушение на сърдечния ритъм, наречено **синдром на удължен QT-интервал**.
- ако имате епизоди на **сърдечен блок** (който може да забави сърцето) или **прекалено бавен пулс**.
- ако имате **заболяване на сърцето** или **на кръвоносните съдове**, в частност такова, което **се влошава** при спадане на кръвното налягане. Подобни състояния включват малък обем на кръвта (причинени например от тежка диария или дехидратиране, или след прием на хапчета за отводняване), възпаление на тъканите около сърцето (перикардит) и някои форми на заболяване на сърдечните клапи или артериалните съдове (например аортна или митрална стеноза).
- ако имате заболяване, което причинява гърчове (припадъци), като епилепсия, или ако някога сте имали гърчове.
- ако имате **астма** или **белодробно заболяване**.

Ако някое от тези условия се отнася до Вас, **информирайте Вашия лекар преди да Ви бъде приложена инжекцията**.

Деца и юноши

Rapiscan не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Rapiscan

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Необходимо е специално внимание при употреба на следните лекарства:

- **теофилин**, лекарство за лечение на астма и други белодробни заболявания, **не трябва да се прилага поне 12 часа преди** да Ви бъде приложен Rapiscan, тъй като може да блокира ефекта на Rapiscan.
- **дипиридамол**, лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци, **не трябва да се прилага поне два дни преди** да Ви бъде приложен Rapiscan, тъй като може да промени ефекта на Rapiscan.

Rapiscan с храна и напитки

Не поемайте храни и напитки, съдържащи кофеин (например чай, кафе, какао, кола или шоколад), поне 12 часа преди да Ви бъде приложен Rapiscan. Това е наложително, тъй като кофеинът може да попречи на ефекта на Rapiscan.

Бременност и кърмене

Преди да Ви бъде приложен Rapiscan информирайте Вашия лекар:

- ако **сте бременна**, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Няма достатъчна информация относно употребата на Rapiscan при бременни жени. При проучвания при животни са наблюдавани вредни ефекти, но не е известно дали има риск за хората. Вашият лекар ще Ви приложи Rapiscan, само ако това е наистина необходимо.
- ако **кърмите**. Не е известно дали Rapiscan може да премине в кърмата и ще Ви бъде приложен, само ако Вашият лекар прецени, че това е необходимо. Трябва да избягвате да кърмите поне 10 часа, след като Ви е приложен Rapiscan.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни от Rapiscan. Той може да причини и други симптоми (главоболие или задух), които да повлияят на способността Ви за шофиране и работа с машини. Обикновено тези ефекти не продължават повече от 30 минути. Не шофирайте и не работете с машини, докато тези ефекти не отзвучат.

Rapiscan съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една доза. След като ви бъде приложен Rapiscan, ще ви бъде направена инжекция с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), който съдържа 45 mg натрий. Това трябва да се има предвид, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как се прилага Rapiscan

Rapiscan се инжектира от медицински специалист (лекар, медицинска сестра или медицински лаборант) в здравно заведение, където има възможност за следене на сърцето и кръвното Ви налягане. Инжектира се директно във вена като единична доза от 400 микрограма в 5 ml разтвор – инжекцията се прилага за около 10 секунди. Инжектираната доза не зависи от теглото Ви.

Също така ще Ви бъде приложена инжекция с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (5 ml), както и инжекция с малко количество диагностично средство

Когато Ви бъде приложен Rapiscan, пулсът Ви бързо ще се ускори. Пулсът и кръвното Ви налягане ще бъдат следени.

След инжектиране на Rapiscan трябва да останете в седнало или легнало положение, докато пулсът и кръвното Ви налягане достигнат нормалните си стойности. Лекарят, медицинската сестра или медицинският лаборант ще Ви кажат кога може да станете.

Ще Ви бъде направено сканиране на сърцето, след като е минало достатъчно време, позволяващо на диагностичното средство да достигне сърдечния мускул.

По време на катетеризацията на артериите на сърцето, Вашият лекар може да измери разликата в налягането (известна също като фракционен резерв на кръвотока - FFR) поради стеснение на една или повече артерии на сърцето.

Ако се прецени за необходимо, може да се инжектира втора доза от 400 микрограма с интервал най-малко 10 минути след първата доза за измерване на разликата в налягането по време на същата процедура на катетеризация. Сърдечната честота и кръвното налягане ще бъдат проследявани по време на цялата процедура.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Rapiscan

При някои хора са получили зачервяване, замайване и ускорен пулс, когато им е била

приложена повече от необходимата доза Rapiscan. Ако Вашият лекар смята, че при Вас се развиват тежки нежелани реакции, или че ефектите на Rapiscan продължават прекалено дълго, може да Ви приложи инжекция с лекарство, наречено аминофилин, което намалява тези ефекти.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обикновено нежеланите реакции са леки. По принцип те започват скоро след инжектирането на Rapiscan и **обикновено отзвучават в рамките на 30 минути.** Обикновено те не налагат лечение.

По-сериозните нежелани реакции включват:

- внезапно спиране на сърцето или увреждане на сърцето, сърдечен блок (нарушение на провеждането на електрическите сигнали в сърцето, при което сигналът не може да премине от предсърдията към камерите), ускорен пулс
- ниско кръвно налягане, което може да доведе до припадък или миниинсулт (включително слабост на лицето или невъзможност за говорене). В редки случаи Rapiscan може да причини инсулт (известен също като мозъчно-съдов инцидент).
- алергична реакция, която може да предизвика обрив, уртикария/оток по кожата, подуване под кожата в близост до очите или гърлото, стягане в гърлото и затруднено дишане, може да се появи веднага или с известно закъснение след инжектиране на Rapiscan

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако смятате, че развивате тежки нежелани реакции. Вашият лекар може да Ви приложи инжекция с лекарство, наречено аминофилин, което намалява тези ефекти.

Много чести

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие, замайване
- задух
- болка в гърдите
- промени в изследванията за проследяване на сърцето (електрокардиограма)
- зачервяване
- стомашен дискомфорт

Чести

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка в сърцето (стенокардия), нарушен сърдечен ритъм, ускорен пулс, усещане, че сърцето прескача един удар, трепти или тупти прекалено силно или бързо (палпитации)
- ниско кръвно налягане
- стягане в гърлото, дразнене в гърлото, кашлица
- повръщане, гадене
- неразположение или слабост
- силно изпотяване
- болка в гърба, ръцете, краката, врата или челюстта
- дискомфорт в костите и мускулите
- изтръпване, намалена чувствителност, промени във вкуса
- дискомфорт в устата

Нечести

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- внезапно спиране на сърцето или увреждане на сърцето, сърдечен блок (нарушение на провеждането на електрическите сигнали в сърцето, при което сигналът не може да

- премине от предсърдията към камерите), бавен пулс
- гърчове, припадък, миниинсулти (включително слабост на лицето или невъзможност за говорене), намалена реактивност (може да включва коматозно състояние), треперене, сънливост
- алергична реакция, която може да предизвика обрив, уртикария/оток по кожата, подуване под кожата в близост до очите или гърлото, стягане в гърлото, затруднено дишане
- хрипове
- учестено дишане
- високо кръвно налягане, бледност, студени крайници
- замъглено зрение, болка в очите
- безпокойство, безсъние
- шум в ушите
- подуване на корема, диария, неволно изпускане на изпражнения
- зачервяване на кожата
- болка в ставите
- болка или дискомфорт около мястото на инжектиране, болки по тялото

С неизвестна честота

(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- затруднено дишане (бронхоспазм)
- респираторен арест

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rapiscan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Rapiscan след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след EXP/Годен до:

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Rapiscan не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят или в него има видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Медицинските специалисти са отговорни за съхранението и изхвърлянето на този лекарствен продукт.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rapiscan

Активното вещество в Rapiscan е регаденозон. Всеки флакон Rapiscan инжекционен разтвор съдържа 400 микрограма регаденозон в 5 ml разтвор.

Другите съставки са: динатриев едетат, динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат, пропиленгликол, вода за инжекции.

Как изглежда Rapiscan и какво съдържа опаковката

Инжекционният разтвор Rapiscan представлява бистър, безцветен разтвор без видими частици. Rapiscan се предлага в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон за еднократна употреба с гумена запушалка, запечатан с алуминиева обкатка. Rapiscan се предлага в стъклен флакон 5 ml или 7 ml.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Норвегия

Производител:

Millmount Healthcare Limited,

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath, K32 YD60 Ирландия

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH

Pfaffenrieder Str. 5

D-82515 Wolfratshausen,

Германия

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Норвегия

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Rapiscan трябва да се прилага като бърза, 10-секундна инжекция в периферна вена като се използва катетър или игла 22 G или по-големи.

Непосредствено след инжектирането на Rapiscan трябва да се приложат 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Диагностичното средство за миокардна перфузионна сцинтиграфия трябва да се прилага 10-20 секунди след прилагането на инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Диагностичното средство може да се инжектира през един и същ катетър с Rapiscan.

За измерване на FFR, Rapiscan трябва да се прилага като бърза, 10-секундна инжекция в периферна вена като се използва катетър или игла 22 G или по-големи. Непосредствено след инжектирането на Rapiscan трябва да се приложат 10 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Трябва да се спазва стандартната техника на катетеризация и измерване на FFR, като FFR трябва да се измерва като най-ниската стойност на Pd/Pa, постигната при стабилна максимална хиперемия.

Ако се прецени за необходимо, може да се инжектира втора доза от 400 микрограма най-малко 10 минути след първата доза за измерване на FFR по време на същата процедура на катетеризация.

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Този лекарствен продукт трябва да се прегледа визуално за наличие на видими частици или промяна на цвета преди прилагане.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

За допълнителна информация, моля вижте пълната Кратка характеристика на продукта.