

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rapiscan 400 mikrogram injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 400 mikrogram regadenoson i 5 ml opløsning (80 mikrogram/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Rapiscan er en selektiv koronar vasodilatator til opnåelse af farmakologisk stress hos voksne ved:

- undersøgelse af myokardieperfusionen (MPI) hos patienter, som ikke kan opnå tilstrækkelig fysisk stressbelastning.
- måling af fraktioneret flowreserve (FFR) af en enkelt koronararteriestenose under invasiv koronarangiografi, når gentagne FFR målinger ikke forventes (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen med Rapiscan er begrænset til brug i nærvær af medicinske faciliteter, hvor der forefindes udstyr til hjerterovervågning og genoplivning.

Dosering

Den anbefalede dosis er en enkelt injektion af 400 mikrogram regadenoson (5 ml) i en perifer vene. Dosisjustering efter legemsvægt er ikke nødvendig.

Patienterne bør undgå indtagelse af produkter, der indeholder methylxanthiner (f.eks. koffein), samt lægemidler, der indeholder theophyllin, i mindst 12 timer før indgivelse af Rapiscan (se pkt. 4.5).

Hvis det er muligt, bør dipyridamol tilbageholdes i mindst to dage før indgivelse af Rapiscan (se pkt. 4.5).

Aminophyllin kan anvendes til at dæmpe svære og/eller vedvarende bivirkninger udløst af regadenoson, men bør ikke bruges udelukkende med henblik på at standse et krampeanfald udløst af Rapiscan (se pkt. 4.4).

Regadenoson forårsager en hurtig forhøjelse af hjerterefrekvensen (se pkt. 4.4 og 5.1). Patienterne bør forblive siddende eller liggende og overvåges tæt efter injektionen, indtil EKG-parametre, hjerterefrekvens og blodtryk igen er på niveauet som før indgivelsen.

Gentagen brug

Ved myokardieperfusion (MPI): Dette lægemiddel må kun indgives én gang inden for en 24-timers periode. Sikkerhed og tolerabilitet ved gentagen brug af dette lægemiddel inden for 24 timer er ikke blevet karakteriseret.

Ved FFR: Dette lægemiddel må ikke indgives mere end to gange med mindst 10 minutter mellem hver administration inden for en 24 timers periode. Komplette sikkerhedsdata er ikke tilgængelige for den anden injektion af Rapiscan, når produktet administreres to gange med 10 minutter mellem administrationerne inden for 24 timer.

Pædiatrisk population

Regadenosons sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Indgivelsesmåde

Til intravenøs anvendelse.

Undersøgelse af myokardieperfusionen (MPI):

- Rapiscan bør indgives som en hurtig 10-sekunders-injektion i en perifer vene med et kateter eller en kanyle, som er 0,64 mm (22-gauge) eller derover.
- 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske skal indgives umiddelbart efter injektionen af Rapiscan.
- MPI-protokollen (Myocardial perfusion imaging) bør være i overensstemmelse med retningslinjer for klinisk praksis.

Fraktioneret flowreserve (FFR):

- Rapiscan bør indgives som en hurtig 10-sekunders-injektion i en perifer vene med et kateter eller en kanyle, som er 0,64 mm (22-gauge) eller derover.
- 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning skal indgives umiddelbart efter injektionen af Rapiscan.
- FFR bør måles som den laveste værdi af Pd/Pa opnået under steady state hyperæmi

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- 2. eller 3. grads atrioventrikulært (AV) blok eller sinusknudedysfunktion, med mindre disse patienter har en velfungerende kunstig pacemaker.
- Ustabil angina pectoris, der ikke er stabiliseret med medicinsk behandling.
- Svær hypotension.
- Dekompenseret hjerteinsufficiens.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Regadenoson kan forårsage alvorlige og livstruende reaktioner, herunder de nedenfor anførte (se også pkt. 4.8). Vedvarende EKG-overvågning skal udføres, og vitalparametre skal overvåges tæt, indtil EKG-parametre, hjerterefrekvens og blodtryk igen er på niveau som før indgivelsen. Regadenoson skal anvendes med forsigtighed og bør kun indgives i på medicinske faciliteter med udstyr til hjerterovervågning og genoplivning. Aminophyllin kan indgives i doser fra 50 mg til 250 mg via langsom intravenøs injektion (50 mg til 100 mg i løbet af 30-60 sekunder) for at dæmpe svære og/eller vedvarende bivirkninger udløst af regadenoson, men bør ikke bruges udelukkende med henblik på at standse et krampeanfald udløst af regadenoson.

Myokardieiskæmi

Myokardieiskæmi induceret af midler til farmakologisk stress, såsom regadenoson, kan resultere i fatalt hjertestop, livstruende ventrikulære arytmier og myokardieinfarkt.

Regadenoson skal anvendes med forsigtighed til patienter med nyligt myokardieinfarkt. – Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) MPI - kliniske studier, der er gennemført med regadenoson, var patienter med nyligt (inden for 3 måneder) myokardieinfarkt ekskluderet. Kliniske studier til måling af FFR inkluderede ikke patienter med akut myokardieinfarkt eller patienter som havde haft akut myokardieinfarkt inden for de seneste 5 dage.

Sinoatrialt og atrioventrikulært blok

Adenosinreceptoragonister, herunder regadenoson, kan undertrykke sinusknuden og AV-knuden og forårsage 1., 2. eller 3. grads AV-blok eller sinusbradykardi.

Hypotension

Adenosinreceptoragonister, herunder regadenoson, inducerer arteriel vasodilatation og hypotension. Risikoen for alvorlig hypotension kan være større hos patienter med autonom dysfunktion, hypovolæmi, venstre hovedstammestenoze, stenotisk klapsygdom, perikarditis, perikardieansamling eller carotisstenose med cerebrovaskulær insufficiens.

Førhøjet blodtryk

Regadenoson kan forårsage klinisk signifikante stigninger i blodtrykket, og det kan hos nogle patienter medføre en hypertensiv krise (se pkt. 4.8). Risikoen for signifikante blodtryksstigninger kan være højere hos patienter med ukontrolleret hypertension. Det bør overvejes at forsinke indgiften af Regadenoson, indtil blodtrykket er under kontrol.

Kombination med fysisk aktivitet

Brug af regadenoson, der involverer fysisk aktivitet, er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger, herunder hypotension, hypertension, synkope og hjertestop. Patienter, der har haft symptomer eller tegn på akut myokardieiskæmi under fysisk aktivitet eller restitution, har sandsynligvis en større risiko for alvorlige bivirkninger.

Transitorisk cerebral iskæmi og cerebrovaskulære hændelser

Regadenoson kan medføre transitorisk cerebral iskæmi (se pkt. 4.8). Der er efter markedsføringen rapporteret om cerebrovaskulære hændelser (CVA).

Risiko for krampeanfald

Der skal udvises forsigtighed ved administration af Regadenoson til patienter med tidligere krampeanfald eller andre risikofaktorer for krampeanfald, herunder samtidig administration af lægemidler, der sænker krampetærsklen (f.eks. antipsykotika, antidepressiva, theofylliner, tramadol, systemiske steroider og quinoloner).

Aminophyllin bør bruges med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald eller andre risikofaktorer for krampeanfald, da det kan forlænge et krampeanfald eller medføre adskillige krampeanfald på grund af dets krampefremkaldende virkning. Det frarådes derfor at indgive aminophyllin udelukkende med henblik på at standse et krampeanfald, der er udløst af Regadenoson.

Atrieflimren eller atrieflagren

Regadenoson bør bruges med forsigtighed til patienter med tidligere atrieflimren eller atrieflagren. Efter markedsføring har der været tilfælde af forværring eller recidiv af atrieflimren efter administration af regadenoson.

Bronkokonstriktion

Regadenoson kan forårsage bronkokonstriktion og respirationssvigt (se pkt. 4.8), især hos patienter med kendt eller mistænkt bronkokonstriktion, kronisk obstruktiv lungesygdom (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) eller astma. Hensigtsmæssig bronkieudvidende behandling og genoplivningsudstyr skal være tilgængeligt, før indgivelsen af regadenoson påbegyndes.

Forlænget QT-interval

Regadenoson stimulerer sympatisk aktivitet og kan forhøje risikoen for ventrikulære takyarytmier hos patienter med forlænget QT-interval.

Advarsler angående hjælpestofferne

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Injektionen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske indeholder imidlertid 45 mg natrium. Hvis patienterne er på natrium- eller saltfattig diæt, skal der tages hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Methylxanthiner

Methylxanthiner (f.eks. koffein og theophyllin) er uspecifikke adenosinreceptorantagonister og kan påvirke regadenosons vasodilatator-aktivitet (se pkt. 5.1). Patienterne bør undgå indtagelse af lægemidler, der indeholder methylxanthiner, samt lægemidler, der indeholder theophyllin, i mindst 12 timer før indgivelse af regadenoson (se pkt. 4.2).

Dipyridamol

Dipyridamol forøger niveauet af adenosin i blodet og responsen på regadenoson kan ændres, når niveauet af adenosin i blodet er forhøjet. Hvis det er muligt, bør dipyridamol tilbageholdes i mindst to dage før indgivelse af regadenoson (se pkt. 4.2).

Kardioaktive lægemidler

I kliniske studier blev regadenoson indgivet til patienter, som fik andre kardioaktive lægemidler (dvs. β -blokkere, calciumkanalblokkere, ACE-hæmmere, nitrater, hjerteglykosider og angiotensinreceptorhæmmere), uden tydelig virkning på sikkerheds- og virkningsprofilen for regadenoson.

Andre interaktioner

Regadenoson hæmmer ikke metabolismen af CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eller CYP3A4-substrater i humane levermikrosomer. Dette indikerer, at det sandsynligvis ikke ændrer farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af disse cytokrom P450-enzymers.

Regadenoson hæmmer ikke transportproteinerne OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 eller ENT2 signifikant ved 1 μ M. Datagrundlaget er ikke tilstrækkeligt til at drage konklusioner om risikoen for interaktioner på disse transportproteineres niveau, da det i de fleste tilfælde var en enkelt koncentration, der blev evalueret.

Regadenoson kan have en beskeden hæmmende virkning på det aktive nyretransportprotein, OCT2, og det er påvist, at det er et sandsynligt substrat for BCRP-, ENT1- eller ENT2-medieret transport. I betragtning af den påtænke anvendelsesvarighed er det dog usandsynligt, at lægemiddeltransportproteinernes virkninger vil være klinisk relevante.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelsen af regadenoson til gravide kvinder. Der er ikke blevet

udført dyreforsøg af præ- og postnatal udvikling. Føtotoksicitet, men ikke teratogenicitet blev bemærket i embryoføtale udviklingsforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Regadenoson bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om regadenoson udskilles i human mælk. Udskillelsen af regadenoson i mælk hos dyr er ikke blevet undersøgt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med regadenoson skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Hvis regadenoson indgives, bør kvinden ikke amme i mindst 10 timer (dvs. mindst 5 gange eliminationshalveringstiden i plasma) efter indgivelsen af regadenoson.

Fertilitet

Der er ikke foretaget fertilitetsstudier med regadenoson (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Indgivelse af regadenoson kan resultere i bivirkninger, såsom svimmelhed, hovedpine og dyspnø (se pkt. 4.8) straks efter indgivelsen. De fleste bivirkninger er dog milde, forbigående og forsvinder i løbet af 30 minutter efter indgivelse af regadenoson. Derfor kan det forventes, at regadenoson ikke eller i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, efter behandlingen er gennemført, og disse reaktioner er forsvundet.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De bivirkninger, som forekom hos de fleste patienter i kliniske studier med regadenoson, var milde, forbigående (forsvandt normalt i løbet af 30 minutter efter indgivelse af regadenoson) og krævede ingen medicinsk behandling. Bivirkninger opstod hos ca. 80% af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, som blev rapporteret i løbet af præparatets kliniske udvikling med i alt 1.651 patienter/forsøgspersoner, var: dyspnø (29%), hovedpine (27%), rødmen (23%), brystmerter (19%), elektrokardiogram- ST-segmentændringer (18%), mave-tarm-besvær (15%) og svimmelhed (11%).

Regadenoson kan forårsage myokardieiskæmi (eventuelt associeret med fatalt hjertestop, livstruende ventrikulære arytmier og myokardieinfarkt), hypotension med synkope og transitorisk cerebral iskæmi, forhøjet blodtryk medførende hypertension og hypertensive kriser samt sinusknude/AV-knude-blok med 1., 2. eller 3. grads AV-blok eller sinusbradykardi, hvor behandling er nødvendig (se pkt. 4.4). Tegn på overfølsomhed (udslæt, urticaria, angioødem, anafylaksi og/eller snørende fornemmelse omkring halsen) kan opstå med det samme eller forsinket. Aminophyllin kan anvendes til at dæmpe svære eller vedvarende bivirkninger udløst af regadenoson, men bør ikke bruges udelukkende med henblik på at standse et krampeanfald udløst af regadenoson (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Vurderingen af bivirkninger for regadenoson er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring. Alle bivirkninger er vist i tabellen nedenfor og er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<u>Immunsystemet:</u>	
Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, urticaria, angioødem, anafylaksi og/eller snørende fornemmelse omkring halsen
<u>Psykiske forstyrrelser:</u>	
Ikke almindelig	Angst, søvnløshed
<u>Nervesystemet:</u>	

Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig	Paræstesi, hypoæstesi, dysgeusi
Ikke almindelig	Krampeanfald, synkope, transitorisk cerebral iskæmi, ingen reaktion på stimulering, nedsat bevidsthedsniveau, tremor, dødsghed
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse
<i>Øjne:</i>	
Ikke almindelig	Sløret syn, øjensmerter
<i>Øre og labyrint:</i>	
Ikke almindelig	Tinnitus
<i>Hjerte:</i>	
Meget almindelig	Elektrokardiogram-ST-segmentændringer
Almindelig	Angina pectoris, atrioventrikulært blok, takykardi, palpitationer, andre EKG-abnormiteter, herunder forlænget korrigeret QT-interval
Ikke almindelig	Hjertestop, myokardieinfarkt, totalt AV-blok, bradykardi, atrieflagren, nye tilfælde, forværring eller recidiv af atrieflimren
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	
Meget almindelig	Rødmen
Almindelig	Hypotension
Ikke almindelig	Hypertension, bleghed, kolde perifere legemsdele
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	
Meget almindelig	Dyspnø
Almindelig	Sammensnørende fornemmelse og irritation i halsen, hoste
Ikke almindelig	Takypnø, hivende vejrtrækning
Ikke kendt	Bronkospasme, respirationssvigt
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig	Mave-tarm-besvær
Almindelig	Opkastning, kvalme, orale gener
Ikke almindelig	Abdominal udspiling, diarré, fækal inkontinens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig	Hyperhidrose
Ikke almindelig	Erytem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig	Ryg-, hals- eller kæbesmerter, smerter i ekstremiteter, gener fra bevægeapparatet
Ikke almindelig	Artralgi
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig	Brystsmerter
Almindelig	Utilpashed, asteni
Ikke almindelig	Smerter på injektionsstedet, generelle legemssmerter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokardieiskæmi induceret af midler til farmakologisk stress, kan resultere i fatalt hjertestop, livstruende ventrikulære arytmier og myokardieinfarkt. Genoplivningsudstyr og uddannet personale skal stå til rådighed, før indgivelsen af regadenoson påbegyndes (se pkt. 4.4).

Sinoatrialt og atrioventrikulært blok

Regadenoson kan undertrykke sinusknuden og AV-knuden og forårsage 1., 2. eller 3. grads AV-blok eller sinusbradykardi, som kræver behandling. I kliniske studier udvikledes 1. grads AV-blok (PR-forlængelse > 220 msek.) hos 3% af patienterne i løbet af 2 timer efter indgivelse af regadenoson; forbigående 2. grads AV-blok, med et tabt slag, blev observeret hos en patient, der fik regadenoson. Efter markedsføring blev der rapporteret om 3. grads hjerteblok og asystole inden for få minutter efter indgivelsen af regadenoson.

Hypotension

Adenosinreceptoragonister, herunder regadenoson, inducerer arteriel vasodilatation og hypotension. I kliniske studier blev der observeret reduceret systolisk blodtryk (> 35 mmHg) hos 7% af patienterne og reduceret diastolisk blodtryk (> 25 mmHg) hos 4% af patienterne inden for 45 minutter efter

indgivelse af regadenoson. Risikoen for alvorlig hypotension kan være større hos patienter med autonom dysfunktion, hypovolæmi, venstre hovedstammestenose, stenotisk klapsygdom, perikarditis, perikardieansamling eller carotisstenose cerebrovaskulær insufficiens. Efter markedsføring blev der rapporteret om synkope og transitorisk cerebral iskæmi.

Forhøjet blodtryk

I kliniske studier blev der observeret øget systolisk blodtryk (≥ 50 mmHg) hos 0,7 % af patienterne og øget diastolisk blodtryk (≥ 30 mmHg) hos 0,5 % af patienterne. De fleste stigninger forsvandt inden for 10-15 minutter, men i nogle tilfælde sås stigningerne 45 minutter efter indgiften.

Forlænget QT-interval

Regadenoson forøger den sympatiske tonus, hvilket forårsager en forhøjelse af hjerterefrekvensen og en forkortelse af QT-intervallet. Hos en patient med et forlænget QT-interval, kan sympatisk stimulering resultere i en mindre forkortelse af QT-intervallet end normalt, og den kan endda medføre en paradoks forlængelse af QT-intervallet. Hos disse patienter kan R på T-fænomenet forekomme, hvor et ekstra hjerteslag forstyrrer T-takken fra det foregående hjerteslag, og dette forøger risikoen for ventrikulær takyarytmi.

Hovedpine

Hovedpine blev rapporteret af 27% af forsøgspersonerne, som fik regadenoson i kliniske studier. Hovedpinen blev anset som alvorlig hos 3% af forsøgspersonerne.

Ældre population

Bivirkningsprofilen for ældre patienter (≥ 75 år; $n = 321$) var sammenlignelig med bivirkningsprofilen for yngre patienter (< 65 år; $n = 1.016$), men de ældre patienter havde en større forekomst af hypotension (2% *versus* $< 1\%$).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et studie med raske frivillige blev symptomer som rødmen, svimmelhed og forhøjet hjerterefrekvens vurderet som intolerable ved doser af regadenoson større end 0,02 mg/kg.

Behandling

Aminophyllin kan anvendes til at dæmpe svære eller vedvarende bivirkninger udløst af regadenoson, men bør ikke bruges udelukkende for at standse et anfald som er fremkaldt af regadenoson (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjerteterapi, andre hjertemidler, ATC-kode: C01EB21

Virkningsmekanisme

Regadenoson er en lavaffinitetsagonist ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) for A_{2A}-adenosinreceptoren, med en mindst 10 gange lavere affinitet til A₁-adenosinreceptoren ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$), og en meget lille, hvis eksisterende, affinitet til A_{2B}- og A₃-adenosinreceptorerne. Aktivisering af A_{2A}-adenosinreceptoren medfører koronar vasodilatation og forøger den koronare blodgennemstrømning (*coronary blood flow*, CBF). På trods af lav affinitet til A_{2A}-adenosinreceptoren, har regadenoson en potent evne til at forøge hjertets ledningsevne i hjerter isoleret fra rotter og marsvin, med EC₅₀-værdier på hhv. 6,4 nM og 6,7-18,6 nM. Regadenoson udviser selektivitet (≥ 215 gange) for at forøge hjertets ledningsevne

(A2A-medieret respons) relativt til nedsættelse af ledningsevnen for hjertets AV-knude (A1-medieret respons), målt ved AV-ledningstid (rottehjerte) eller S-H-intervallet (hjerter fra marsvin). Regadenoson har præference for at forøge blodgennemstrømningen i koronarcirkulationen sammenlignet med den perifere arterielle karseng (forben, hjerne, lunge) hos bedøvede hunde.

Farmakodynamisk virkning

Koronar blodgennemstrømning

Regadenoson forårsager en hurtig stigning i CBF, som opretholdes i et kort stykke tid. Hos patienter, som fik foretaget koronarkateterisation, blev intrakoronar *Doppler*-ultralydsundersøgelse anvendt til at måle den gennemsnitlige maksimale hastighed (*average peak velocity*, APV) af CBF før og op til 30 minutter efter indgivelse af regadenoson (400 mikrogram, intravenøst). Gennemsnitlig APV var forøget til over det dobbelte af baseline efter 30 sekunder og reduceret til under det halve af den maksimale virkning i løbet af 10 minutter (se pkt. 5.2).

Myokardiets optagelse af det radioaktive diagnostikum (isotop tracer) er proportional med CBF. Da regadenoson forøger blodgennemstrømningen i normale kranspulsårer, med en ringe eller ikke eksisterende forøgelse i de stenotiske arterier, forårsager regadenoson en relativt mindre optagelse af det radioaktive middel i karområder, som forsynes af stenotiske arterier. Myokardiets radioaktive traceroptagelse efter indgivelse af regadenoson er derfor større i områder, der perfunderes af normale arterier sammenlignet med stenotiske arterier. Det samme gælder for FFR-målinger, da den maksimale myokardiale blodgennemstrømning reduceres ved alvorlig koronararteriestenose.

Undersøgelse af myokardieperfusionen (MPI)

Hæmodynamisk virkning

Størstedelen af patienterne får en hurtig forhøjelse af hjertefrekvensen. Den største gennemsnitlige ændring fra baseline (21 slag pr. minut) forekommer ca. 1 minut efter indgivelse af regadenoson. Imidlertid er hjertefrekvensstigninger på op til 42 bpm rapporteret i litteraturen (diskuteret nedenfor i CMR MPI-afsnittet). Hjertefrekvensen vender tilbage til baseline i løbet af 10 minutter. Systoliske og diastoliske blodtryksændringer var variable, med den største gennemsnitlige ændring af systolisk tryk på -3 mmHg og af diastolisk tryk på -4 mmHg ca. 1 minut efter indgivelse af regadenoson. Der er hos nogle patienter observeret en forhøjelse af blodtrykket (maksimalt systolisk blodtryk på 240 mmHg og maksimalt diastolisk blodtryk på 138 mmHg).

Respiratoriske virkninger

A2B- og A3-adenosinreceptorer har betydning for patofysiologien ved bronkokonstriktion hos udsatte personer (dvs. astmatikere). I *in vitro*-studier er det vist, at regadenoson har en lille bindingsaffinitet til A2B- og A3-adenosinreceptorerne. Forekomst af FEV1-reduktion > 15% fra *baseline* efter indgivelse af regadenoson blev vurderet i tre randomiserede, kontrollerede kliniske studier. I det første studie med 49 patienter med moderat til svær COPD var hyppigheden af FEV1-reduktion > 15% fra baseline hhv. 12% og 6% ($p = 0,31$) efter indgivelse af regadenoson og placebo. I det andet studie med 48 patienter med let til moderat astma, som tidligere havde udvist bronkokonstriktionsreaktioner over for adenosinmonofosfat, var hyppigheden af

FEV1-reduktion > 15% fra baseline den samme (4%) efter indgivelse af regadenoson og placebo. I det tredje studie, der omfattede 1.009 patienter med let eller moderat astma ($n = 537$) og moderat eller svær COPD ($n = 472$), var forekomsten af FEV1-reduktion > 15% fra baseline 1,1% og 2,9% hos patienter med astma ($p = 0,15$) og 4,2% og 5,4% hos patienter med COPD ($p = 0,58$) efter indgivelse af hhv. regadenoson og placebo. I det første og andet studie blev dyspnø rapporteret som en bivirkning efter indgivelse af regadenoson (61% for patienter med COPD; 34% for patienter med astma), men ingen forsøgspersoner oplevede dyspnø efter indgivelse af placebo. I det tredje studie blev der hyppigere rapporteret om dyspnø efter indgivelse af regadenoson (18% for patienter med COPD; 11% for patienter med astma) end ved placebo, men mindre hyppigt end rapporteret under den kliniske udvikling (se pkt. 4.8). Sammenhængen mellem øget sygdomssværhedsgrad og øget forekomst af dyspnø var tydelig hos patienter med astma, men ikke hos patienter med COPD. Brugen af bronkodilatator til behandling af symptomer var den samme for regadenoson og placebo. Der var ikke

korrelation mellem dyspnø og reduktion i FEV₁.

Fraktioneret Flowreserve (FFR)

Hæmodynamiske virkninger

Ved måling af FFR var tiden til at nå den maksimale hyperæmi 30 ± 13 sekunder. Den gennemsnitlige varighed af det hyperæmiske plateau var $163 (\pm 169)$ sekunder, og den maksimale hyperæmi varede mindst 19 sekunder hos 90% af patienterne, men varigheden af hyperæmi varierede mellem 10 sekunder og mere end 10 minutter hos den enkelte patient. Hyperæmi kan variere mellem submaksimum- og maksimumniveauer, indtil det langsomt forsvinder. Det 10 sekunders vindue af hyperæmi ved steady state kan være for kort til at udføre omfattende flowmålinger for at vurdere kompleks eller diffus koronararteriesygdom. Gentagen dosering inden for 10 minutter, undtagen hos patienter, hvor hyperæmi blev opretholdt i mere end 10 minutter, havde en tilsvarende virkning på maxværdien og varigheden af hyperæmi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier har påvist regadenoson's virkning og sikkerhed hos patienter med indikation for skanning af myokardieperfusionen under farmakologisk stress Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Positron Emission Tomography (PET), Cardiac Magnetic Resonance (CMR) and MultiDetector Computed Tomography (MDCT) MPI og for måling af FFR.

Regadenoson induceret stress SPECT MPI

Regadenosons virkning og sikkerhed i forbindelse med regadenoson-induceret stress SPECT MPI blev bestemt i forhold til adenosin i to randomiserede, dobbeltblindede studier (ADVANCE MPI 1 og ADVANCE MPI 2) hos 2.015 patienter, med kendt eller mistænkt sygdom i kranspulsårerne, som var henvist til klinisk indiceret skanning af myokardieperfusionen med radionuklid under farmakologisk stress. Hos i alt 1.871 af disse patienter var de kliniske skanningsbilleder gyldige mhp. den primære effektevaluering, herunder 1.294 (69%) mænd og 577 (31%) kvinder med en median alder på 66 år (interval 26-93 år). Hver patient fik en indledende stress-skanning med brug af adenosin (6-minutters infusion med en dosis på 0,14 mg/kg/min, uden motionsbelastning) og en *gated* SPECT (*single photon emission computed tomography*)-protokol. Efter den indledende skanning blev patienterne randomiseret til enten regadenoson eller adenosin, og de fik derpå en ny stress-skanning med den samme SPECT-protokol, som blev brugt til den indledende skanning. Det mediane tidsinterval mellem skanningerne var 7 dage (interval på 1-104 dage).

Patienternes mest almindelige kardiovaskulære anamnese omfattede hypertension (81%), bypasskirurgi (*coronary artery bypass graft*, CABG), ballondilatation af koronarstenose (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) eller stent-anlæggelse (51%), angina pectoris (63%) og tidligere myokardieinfarkt (41%) eller arytmi (33%); anden medicinsk anamnese omfattede diabetes (32%) og COPD (5%). Patienter med alvorlig ukontrolleret ventrikulær arytmi, myokardieinfarkt eller nylig ustabil angina pectoris, anamnese med mere end 1. grads AV-blok eller med symptomatisk bradykardi, syg- sinusknude-syndrom eller tidligere hjertetransplantation blev ekskluderet. En del patienter fik kardioaktive lægemidler på skanningsdagen, herunder β -blokkere (18%), calciumkanalblokkere (9%) og nitrater (6%).

Sammenligning af de billeder, der blev optaget med regadenoson med dem, der blev optaget med adenosin, blev udført på følgende måde: Ved hjælp af 17-segmentmodellen blev antallet af segmenter, der viste en reversibel perfusionsdefekt, beregnet for den indledende adenosinundersøgelse og for den randomiserede undersøgelse med regadenoson eller adenosin. I den samlede undersøgelsespopulation havde 68% af patienterne 0-1 segmenter med reversible defekter i den indledende skanning, 24% havde 2-4 segmenter og 9% havde ≥ 5 segmenter. Frekvensen for overensstemmelse af det billede, der blev optaget med regadenoson eller adenosin, sammenlignet med det indledende billede med adenosin, blev beregnet ved at bestemme, hvor hyppigt patienterne, som blev rubriceret i hver kategori (0-1, 2-4, 5-17 reversible segmenter) ved den indledende adenosinskanning, blev placeret i den samme kategori ved den randomiserede skanning. Frekvenserne for overensstemmelse for regadenoson og adenosin blev beregnet som gennemsnittet af frekvenserne for overensstemmelse mellem alle tre kategorier fastlagt i den indledende skanning. ADVANCE MPI 1- og ADVANCE MPI 2-studierne, hver for sig og kombineret, viste, at regadenoson er sammenlignelig med adenosin til vurdering af graden af

reversible perfusionsabnormiteter:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1.113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Kombinerede studier (n = 1.871)
Frekvens af overensstemmelse, adenosin – adenosin ($\pm$ SE)	61 $\pm$ 3 %	64 $\pm$ 4 %	62 $\pm$ 3 %
Antal patienter (n)	372	259	631
Frekvens af overensstemmelse, adenosin – regadenoson ($\pm$ SE)	62 $\pm$ 2 %	63 $\pm$ 3 %	63 $\pm$ 2 %
Antal patienter (n)	741	499	1.240
Forskel i frekvens (regadenoson – adenosin) ($\pm$ SE)	1 $\pm$ 4 %	-1 $\pm$ 5 %	0 $\pm$ 3 %
95% konfidensinterval	-7,5; 9,2 %	-11,2; 8,7 %	-6,2; 6,8 %

I ADVANCE MPI 1 og ADVANCE MPI 2 var der moderate Cicchetti-Allison- og Fleiss-Cohen-vægtede kappa-værdier af medianscoringerne for tre blindede aflæsere med hensyn til kategorien af iskæmisk defektstørrelse (segmenter med normal optagelse under hvile og milde/tvetydige reduktioner under stressoptagelse ikke medtalt som iskæmiske) og tilsvarende for de kombinerede studier af regadenoson med adenosinskanningen, hhv. 0,53 og 0,61. Ligeledes var de vægtede kappa-værdier for de to på hinanden følgende adenosinskanninger, hhv. 0,50 og 0,55.

Regadenoson induceret stress PET MPI

I et prospektivt studie blev en intraindividuel sammenligning foretaget af regadenoson (0,4 mg/5 ml bolus) versus dipyridamol (0,57 mg/kg i 4 minutter) i 32 forsøgspersoner (23 mænd og 9 kvinder, med en gennemsnitsalder på 62 $\pm$ 12,1). De 26 forsøgspersoner, som havde en reversibel perfusionsdefekt, allerede identificeret i et tidligere klinisk indiceret dipyridamol-stress PET-studie med ⁸²RbCl og de 6 forsøgspersoner med <5 % sandsynlighed for CAD før testen, viste ingen defekter på dipyridamol PET-billeder. Studiet inkluderede patienter med en mild-moderat grad af iskæmi, en lille andel af patienterne havde moderat til svær iskæmi, og de havde normal eller næsten normal venstre ventrikelfunktion.

I dette studie startede ⁸²RbCl-infusionen umiddelbart efter regadenoson-injektion (dvs. billeddannelse startede 2 minutter efter start af ⁸²Rb-infusion). Visuel fortolkning af PET-billeder viste ingen forskel i antallet af segmenter med reversible defekter mellem regadenoson og dipyridamol for 30/32 billedpar. Resultaterne, kan muligvis ikke generaliseres til patienter med nedsat cirkulationstid associeret med venstre- eller højresidig hjertesvigt, pulmonal hypertension eller morbid overvægt, hvor gennemstrømningen af traceren efter 'peak' fasen kan være forsinket.

Regadenoson induceret stress CMR MPI

I et prospektivt studie blev en intraindividuel sammenligning foretaget af regadenoson- versus adenosin induceret stress CMR MPI, relateret til forårsaget koronar hyperæmi for hele spektret af kropsstørrelser, som forekommer i en klinisk setting. Otteogtyve forsøgspersoner (12 kvinder, 16 mænd) blev undersøgt: 43 % var overvægtige og 25 % havde en eller flere kendte koronare risikofaktorer. MR-billeddannelse med Gd-BOPTA blev først udført i hvile, derefter under adenosin-infusion (140 μ g/kg/min) og 30 minutter senere med regadenoson (0,4 mg over 10 s/ 5 ml bolus). Studiet viste, at vasodilatorerne havde en sammenlignelig effekt på vasodilation (god overensstemmelse mellem myokardieperfusionsreserve (MPR) målt med adenosin og regadenoson ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). Den undersøgte population vil sandsynligvis ikke omfatte det brede spektrum af kropsstørrelser, som det kan ses hos patienter i daglig CMR MPI.

I et prospektivt studie blev en intraindividuel sammenligning udført mellem regadenoson og adenosin for at evaluere effekten af vasodilatorer på CMR-afledte ventrikulære volumener og funktion hos 25 raske forsøgspersoner. CMR blev udført efter adenosin (140 μ g/kg/min iv i 6 min) og regadenoson (0,4 mg iv over 10 s) ved udgangspunktet, umiddelbart efter administration, derefter med 5 minutters intervaller op til 15 min. Maksimal hjerterefrekvens blev observeret tidligt efter administration af både adenosin og regadenoson. Stigningen fra udgangspunktet til maksimal puls umiddelbart efter administration af en vasodilator var 64 $\pm$ 8 til 96 $\pm$ 13 bpm for adenosin versus 65 $\pm$ 13 til 107 $\pm$ 10 bpm for regadenoson. Pulsen vendte tilbage til udgangspunktet 10 minutter efter adenosin, mens den

forblev forhøjet 15 minutter efter regadenoson. Venstre ventrikulær ejektionsfraktion (LVEF) steg umiddelbart efter begge vasodilatorer og returnerede til udgangspunktet 10 minutter efter adenosin, men forblev forhøjet 15 minutter efter regadenoson. Regadenoson resulterede i en lignende reduktion i både LV-end-diastolisk volumenindeks (LVEDVi) og LV-end-systolisk volumenindeks (LVESVi) efter 15 minutter, hvorimod LVESVi normaliserede sig 15 minutter efter adenosin, og LVEDVi forblev under udgangsniveauet.

I et prospektivt studie blev en intraindividuel sammenligning udført for at bestemme den relative potens af regadenoson (400 µg som bolus), adenosin (140 µg/kg/min over 5 til 6 minutter) og dipyridamol (0,56 mg/kg over 4 minutter) ved at kvantificere stress- og hvilemyokardieperfusion ved hjælp af CMR hos 15 unge raske frivillige. Undersøelsesprotokollen, der er brugt her ved billeddannelse ved hvile-stress, adskiller sig fra protokoller, der almindeligvis anvendes nu: først CMR-perfusionsbillede i hvile, derefter stressbillede efter 20 minutter ved "peak" vasodilatation. Regadenoson medførte højere stress myocardial blood flow (MBF) end dipyridamol og adenosin ($3,58 \pm 0,58$ vs. $2,81 \pm 0,67$ vs. $2,78 \pm 0,61$ ml/min/g, henholdsvis $p=0,0009$ og $p=0,0008$). Regadenoson gav en højere pulsrespons end adenosin og dipyridamol (henholdsvis 95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 slag/minut). Når stress MBF blev justeret for hjertefrekvens, var der ingen forskelle mellem regadenoson og adenosin ($37,8 \pm 6$ vs. $36,6 \pm 4$ µl/sek/g), men forskelle mellem regadenoson og dipyridamol varede ($37,8 \pm 6$ vs. $32,6 \pm 5$ µl/sek/g, $p=0,03$).

Regadenoson induceret stress MDCT MPI

Et fase 2, multicenter, åbent, randomiseret, cross-over prospektivt studie blev sponsoreret (Studie 3606-CL-2001) for at bestemme overensstemmelsesraten mellem regadenoson stress SPECT og regadenoson stress CT perfusion til påvisning af tilstedeværelsen af iskæmi (defineret som 2 eller flere reversible defekter set visuelt) hos 110 patienter med mulig eller kendt CAD henvist til en af disse diagnostiske tests pga. en klinisk indikation. Forsøgspersoner blev randomiseret til 1 af 2 billedbehandlingsprocedurer og til at gennemgå både en hvile/stress-SPECT og en hvile/stress-MDCT. Regadenoson blev administreret som 0,4 mg i en 5 ml iv bolus før hver stress-CT-perfusion og stress-SPECT-procedure. Mens regadenoson stress SPECT-billeder viste, at 100 forsøgspersoner havde 0 – 1 reversible defekter (dvs. ingen iskæmi) og at 10 forsøgspersoner havde ≥ 2 reversible defekter (dvs. iskæmi), så viste regadenoson stress MDCT-billeder 85 og 25 forsøgspersoner med henholdsvis 0 – 1 eller ≥ 2 reversible defekter. Overensstemmelsesraten mellem regadenoson stress SPECT og regadenoson stress MDCT MPI var 87 % (95 % CI: 77 %, 97 %).

Suboptimal stresstest ved træning

I EXERT-forsøget blev effektiviteten og sikkerheden af regadenoson undersøgt hos patienter med suboptimal stresstest ved træning i et åbent randomiseret, multicenter, non-inferioritetsstudie, hvor regadenoson blev indgivet efter 3 minutters restitution (træning med regadenoson) eller i hvile 1 time senere (kun regadenoson).

Alle 1404 patienter havde som udgangspunkt en SPECT MPI-scanning i hvile i henhold til ASNC 2009-retningslinjerne.

Patienterne startede træning ved brug af en standard eller modificeret Bruce-protokol. Patienter, der ikke opnåede $\geq 85\%$ af maksimal forudsat hjertefrekvens (MPHR) og / eller ≥ 5 METS (metabolisk ækvivalens), overgik til 3-5 minutters periode med restitution ved gågang, og i løbet af de 3 første minutter med restitution blev patienterne randomiseret 1:1.

Dermed blev 1147 patienter randomiseret i to grupper: 578 patienter fra gruppen med træning/regadenoson og 569 patienter med kun regadenoson, til enten 3 minutters restitution (træning med regadenoson-gruppen) eller i hvile 1 time senere (kun-regadenoson-gruppen).

Patienter fra begge grupper (træning/regadenoson og kun regadenoson) gennemgik en SPECT-myocardial perfusion Imaging (MPI) undersøgelse 60-90 minutter efter administration af regadenoson.

Baseline MPI scanning i hvile, og MPI scanning af grupperne træning/regadenoson og kun

regadenoson, udgjorde MPI fase 1.

Patienterne fra begge grupper kom tilbage 1-14 dage senere for at gennemgå en efterfølgende stress-MPI regadenoson undersøgelse uden træning. Baseline MPI scanningsresultaterne i hvile, og dem uden træning 1-14 dage senere for begge grupper, udgjorde MPI fase 2.

Billederne fra MPI 1 og MPI 2 blev sammenlignet for forekomst eller mangel på perfusionsdefekter. Overensstemmelsesgraden mellem MPI 1 (træning/regadenoson) og MPI 2 resultaterne svarede til overensstemmelsesgraden mellem MPI 1 (kun regadenoson) og MPI 2 resultaterne.

Hos to patienter i gruppen træning/regadenoson blev der rapporteret om en alvorlig hjertebevirkning. Ved gennemgang af data for disse to patienter viste det sig, at begge patienter havde oplevet iskæmiske symptomer og EKG forandringer under trænings – eller restitueringsperioden før regadenoson blev administreret. Der opstod ingen alvorlige hjertebevirkninger hos patienter, der fik regadenoson 1 time efter utilstrækkelig træningsinduceret stress.

Måling af FFR

Til måling af FFR er der gennemført fem uafhængige undersøgelser. I alt fik 249 patienter, der blev klinisk indikeret til at gennemgå koronar angiografi med invasiv måling af FFR, regadenoson, hvoraf 88 af disse patienter fik regadenoson to gange. FFR blev målt efter IV infusion af adenosin og IV injektion af regadenoson (400 µg). Adenosin blev først indgivet efterfulgt af regadenoson, da varigheden af dets hyperæmi er uforudsigeligt og de målte FFR-værdier blev sammenlignet.

De mest almindelige kardiovaskulære tilstande var patienter med en anamnese med hypertension, dyslipidæmi / hypercholesterolemi, diabetes mellitus, rygning, tidligere PCI og tidligere MI.

I forbindelse med FFR målinger blev der stillet en diagnose for inducerbar iskæmi afhængigt af om FFR nåede 0,8 ($> 0,8$ repræsenterer fravær af inducerbar iskæmi vs. $\leq 0,8$, der indikerer tilstedeværelse af inducerbar iskæmi). Adenosin blev behandlet som guldstandard til at estimere sensitivitet, specificitet og nøjagtighed.

Studie	Sensitivitet	Specificitet	Klassifikationsaftale Cohen's kappa
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminophyllin

Aminophyllin (100 mg, indgivet som en langsom intravenøs injektion i løbet af 60 sekunder), som blev injiceret 1 minut efter 400 mikrogram regadenoson hos forsøgspersoner, som fik foretaget hjertekateterisation, viste sig at forkorte varigheden af den koronare blodgennemstrømning som respons på regadenoson. Dette blev målt med intrakoronar *Doppler*-ultralydsundersøgelse. Aminophyllin er blevet anvendt til at dæmpe bivirkninger udløst af regadenoson (se pkt. 4.4).

Indvirkning af koffein

I et studie med voksne patienter, der blev udsat for farmakologisk stress i forbindelse med SPECT MPI med regadenoson, og som var randomiseret til placebo (n = 66) eller koffein (200 mg (n = 70) eller 400 mg (n = 71)) indgivet 90 minutter før testen, kompromitterede koffein den diagnostiske præcision ved detektering af reversible perfusionsdefekter ($p < 0,001$). Der var ingen statistisk forskel på 200 mg og 400 mg koffein i forbindelse med regadenoson. Desuden sås ingen tydelig indvirkning af 200 mg eller 400 mg koffein på regadenosons plasmakoncentration.

Test af sikkerhed og tolerabilitet

I ADVANCE MPI 1 og ADVANCE MPI 2 var der signifikante forskelle ved sammenligning af følgende forhåndsdefinerede endepunkter for sikkerhed og tolerabilitet af regadenoson og adenosin:

(1) en summeret scoring af tilstedeværelse og sværhedsgrad af symptomgrupperne rødmen, brystmerter og dyspnø var lavere med regadenoson ($0,9 \pm 0,03$) end med adenosin ($1,3 \pm 0,05$); og (2) symptomgrupperne rødmen (21% versus 32%), brystmerter (28% versus 40%), og 'svælg-, hals- eller kæbesmerter' (7% versus 13%) var mindre hyppige med regadenoson; forekomsten af hovedpine (25% versus 16%) var hyppigere med regadenoson.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med regadenoson i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med perfusionsforstyrrelser i myokardiet (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Regadenoson indgives som en intravenøs injektion for farmakologisk-induceret stress MPI. Tidsprofilen for plasmakoncentrationen af regadenoson hos raske frivillige er af en multiekspontientiel karakter og kan bedst karakteriseres ved en 3-delt model. Den maksimale plasmakoncentration af regadenoson opnås i løbet af 1 til 4 minutter efter injektion af regadenoson og er parallel med begyndelsen på den farmakodynamiske respons (se pkt. 5.1). Halveringstiden for denne indledende fase er ca. 2 til 4 minutter. En efterfølgende mellemliggende fase, med en gennemsnitlig halveringstid på 30 minutter, sammenfalder med tabet af farmakodynamisk virkning. Den terminale fase består af en reduktion af plasmakoncentrationen med en halveringstid på ca. 2 timer. Inden for dosisintervallet på 0,003-0,02 mg/kg (eller ca. 0,18-1,2 mg) hos raske forsøgspersoner synes hverken clearance, terminal halveringstid eller fordelingsvolumen at være dosisafhængig.

Fordeling

Regadenoson bindes til humane plasmaproteiner i moderat grad (25-30 %).

Biotransformation

Regadenosons metabolisme er ukendt hos mennesker. Inkubation med levermikrosomer fra rotter, hunde og mennesker samt humane hepatocytter producerede ikke nogle sporbare regadenoson-metabolitter. Efter intravenøs indgivelse af ^{14}C -radioaktivt-mærket regadenoson til rotter og hunde, blev hovedparten af radioaktiviteten (85-96%) udskilt som uændret regadenoson. Disse fund indikerer, at regadenosons metabolisme ikke spiller en større rolle i udskillelsen af regadenoson.

Elimination

Hos raske frivillige blev 57% af regadenoson-dosen udskilt i uændret form i urinen (interval 19-77%), med en gennemsnitlig renal clearance i plasma på omkring 450 ml/min, dvs. ud over den glomerulære filtrationshastighed. Dette indikerer, at renal tubulær secerering spiller en rolle i eliminationen af regadenoson.

Flere injektioner

Op til tre på hinanden følgende injektioner af regadenoson (100 og 200 µg) er blevet testet hos raske frivillige og to på hinanden følgende doser på 400 µg hos raske frivillige såvel som hos patienter vurderet for FFR. Der forekom forbigående dosisafhængige stigninger i hjerterefrekvens efter indgivelse af hver dosis af regadenoson, hvorimod der ikke blev observeret nogen konsistent dosisrelateret effekt på systolisk blodtryk. Den gennemsnitlige plasmakoncentration steg proportionalt med dosis og med successive doser hos raske frivillige.

Specielle populationer

Et farmakokinetisk populationsstudie med data fra forsøgspersoner og patienter viste, at regadenosons clearance reduceres parallelt med en reduktion af kreatininclearance (CL_{cr}) og forøges med højere legemsvægt. Alder, køn og race har minimale virkninger på regadenosons farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Regadenosons egenskaber blev undersøgt hos 18 forsøgspersoner med forskellige grader af nyrefunktion og hos 6 raske forsøgspersoner. Hvis graden af nedsat nyrefunktion forøges fra let (CL_{cr}

50 til < 80 ml/min) til moderat (CL_{Cr} 30 til < 50 ml/min) til svært nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} < 30 ml/min), reduceres andelen af regadenoson, som udskilles uændret i urinen, og den renale clearance falder, hvilket resulterer i en forøget eliminationshalveringstid og AUC-værdier sammenlignet med raske forsøgspersoner ($CL_{Cr} \geq 80$ ml/min). De maksimalt observerede plasmakoncentrationer samt estimater af fordelingsvoluminer var imidlertid sammenlignelige blandt grupperne. Tidsprofilerne for plasmakoncentration var ikke signifikant ændret i de tidlige stadier efter indgivelse, hvor de fleste farmakologiske virkninger observeres. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion.

Regadenosons farmakokinetik hos dialysepatienter er ikke blevet vurderet.

Nedsat leverfunktion

Over 55% af regadenoson-dosen udskilles uændret i urinen, og faktorer, som reducerer clearance, påvirker ikke plasmakoncentrationen i de tidlige stadier efter indgivelse, hvor klinisk betydningsfulde farmakologiske virkninger blev observeret. Regadenosons farmakokinetiske parametre er ikke specifikt blevet evalueret hos personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Post-hoc-analyse af data fra de to kliniske fase 3 studier viste imidlertid, at regadenosons farmakokinetik ikke var påvirket i en lille undergruppe af patienter med laboratorieværdier, som tyder på nedsat leverfunktion (2,5 gange forhøjet transaminase eller 1,5 gange forhøjet serum-bilirubin eller protrombintid). Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre patienter

Baseret på en analyse af populationsfarmakokinetik, har alder en ringe indflydelse på regadenosons farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter.

Pædiatriske patienter

Regadenosons farmakokinetiske parametre er endnu ikke blevet undersøgt i den pædiatriske population (< 18 år).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser, genotoksicitet eller embryoføtal udvikling. Tegn på toksicitet hos moder og foster blev observeret hos rotter og kaniner (reduceret fostervægt, forsinket ossifikation [rotter], nedsat kuldstørrelse og reduceret antal levende fostre [kaniner]), men ikke på teratogenicitet. Fostertoksicitet blev bemærket efter gentagen daglig indgivelse af regadenoson, men ved doser, der i tilstrækkelig grad var over den anbefalede dosis til mennesker. Der er hverken foretaget fertilitetsstudier eller præ- og postnatale studier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumphosphat
Natriumdihydrogenphosphat
Propylenglycol
Dinatriumedetat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

5 ml hætteglas: 4 år
7 ml hætteglas: 2,5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml opløsning i et 5 ml eller 7 ml hætteglas (type 1) til engangsbrug med (butyl-) gummiprop og forsegling af aluminium.

Pakningsstørrelse: 1.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dette lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/643/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 06/09/2010
Dato for seneste fornyelse: 24/04/2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapiscan 400 mikrogram injektionsvæske, opløsning
regadenoson

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 400 mikrogram regadenoson i 5 ml opløsning (80 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, natriumdihydrogenphosphat, propylenglycol, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Produktet må kun anvendes i medicinske faciliteter med udstyr til hjerteovervågning og genoplivning.
Kun til diagnostisk brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/643/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Rapiscan 400 mikrogram injektionsvæske, opløsning
Regadenoson
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

400 mikrogram

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rapiscan 400 mikrogram injektionsvæske, opløsning Regadenoson

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Rapiscan
3. Sådan vil du få Rapiscan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rapiscan indeholder det aktive stof regadenoson. Det tilhører en gruppe af medicin, som hedder '*koronare vasodilatatorer*'. Det får arterierne i hjertet til at udvide sig og forøger pulsen, hvilket får mere blod til at løbe til hjertets muskulatur.

Kun til diagnostisk brug.

Rapiscan anvendes til en form for hjerteskaning hos voksne, som hedder 'undersøgelse af myokardieperfusionen'.

Ved skanningen anvendes et diagnostisk lægemiddel, til at danne billeder. Disse billeder viser, hvor godt blodet løber til hjertets muskulatur. Normalt motionerer man på et løbebånd for at udsætte hjertet for en stressbelastning før en skanning. Under stressbelastningen får du en indsprøjtning af en lille mængde diagnostisk lægemiddel, normalt i en vene i hånden. Dernæst tages der billeder af hjertet. Lægen kan så se, om hjertemuskulaturen har tilstrækkelig blodgennemstrømning, når den udsættes for stress. Hvis du ikke er i stand til at motionere nok til at opnå tilstrækkelig belastning af hjertet, vil Rapiscan injiceres for at give en tilsvarende påvirkning/belastning af hjertet for at øge blodgennemstrømningen.

Rapiscan bruges også under kateterisering og visualisering af arterier i hjertet (invasiv koronarangiografi) til at udvide hjertets arterier for at måle forskellen i tryk, der skyldes en indsnævring i en eller flere arterier. Under hjertekateterisering indsættes et langt tyndt rør kaldet et kateter enten gennem din lårpulsåre eller en af underarmsarterierne, og føres videre gennem dine blodkar til dit hjerte. Lægen, der udfører kateteriseringen, kan også ønske at måle forskellen i tryk (fraktioneret flowreserve) på grund af en indsnævring, der er fundet i en eller flere arterier i hjertet.

2. Det skal du vide, før du får Rapiscan

Du må ikke få Rapiscan

- hvis du lider af **en langsom puls** (*hjerterblok i høj grad eller syg-sinus-syndrom*), og du ikke har fået indsat en pacemaker.
- hvis du har **brystsmerter**, der kommer uforudsigeligt, (*ustabil angina pectoris*) og ikke er blevet bedre efter behandling.
- hvis du har **lavt blodtryk** (*hypotension*).

- hvis du har **hjertesvigt**.
- hvis du er allergisk over for regadenoson eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rapiscan (angivet i punkt 6).

Tal med din læge eller apotekspersonalet, inden du får Rapiscan

Din læge skal vide det, før du får Rapiscan:

- hvis du har haft et **alvorligt hjerteproblem for nyligt** (*for eksempel et hjerteranfald eller unormal hjerterytme*).
- hvis du har en hjerterytme, hvor dit hjerteslag er meget hurtigt eller uregelmæssigt (atrieflimren eller atrieflagren)
- hvis du har højt blodtryk, der ikke er kontrolleret, især hvis du i den forbindelse for nylig har oplevet tilfælde af næseblod, hovedpine, synsforstyrrelser eller dobbeltsyn
- hvis du tidligere har haft mini-slagtilfælde (kaldet transitorisk cerebral iskæmi)
- hvis du lider af en forstyrrelse af hjerterytmen, som kaldes **forlænget QT-interval**.
- hvis du har episoder med **hjerterblok** (som kan gøre dit hjerte langsommere) eller en **meget langsom puls**.
- hvis du har en **sygdom i hjertet** eller **blodårerne**, især en som **bliver værre**, når dit blodtryk falder. Sådanne omfatter lavt blodvolumen (*for eksempel forårsaget af alvorlig diarré eller dehydrering eller indtagelse af vanddrivende piller*), betændelse rundt om hjertet (*perikarditis*) og nogen former for sygdom i hjerteklapperne eller arterierne (*for eksempel aorta- eller mitralstenose*).
- hvis du har en lidelse, der forårsager krampeanfald, såsom epilepsi, eller hvis du tidligere har haft krampeanfald.
- hvis du har **astma** eller en **lungesygdom**.

Hvis noget af dette gælder for dig, **skal du fortælle det til din læge, før du får injektionen**.

Børn og unge

Rapiscan bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Rapiscan

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Vær især forsigtig med at bruge følgende medicin

- **theophyllin**, medicin til behandling af astma og andre lungesygdomme, **må ikke anvendes i mindst 12 timer før** du får Rapiscan, da det kan blokere Rapiscans virkning.
- **dipyridamol**, medicin til at forhindre blodpropper, **må ikke anvendes i mindst to dage før** du får Rapiscan, da det kan ændre Rapiscans virkning.

Brug af Rapiscan sammen med mad og drikke

Lad være med at spise mad eller indtage drikke, der indeholder koffein (for eksempel te, kaffe, kakao, cola eller chokolade) i mindst 12 timer før du får Rapiscan, da koffein kan påvirke Rapiscans virkning.

Graviditet og amning

Fortæl det til din læge, før du får Rapiscan:

- Hvis **du er gravid**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Der er ikke tilstrækkelig information om anvendelse af Rapiscan til gravide kvinder. Der er blevet observeret skadelige virkninger i dyreforsøg, men det vides ikke, om der er en risiko for mennesker. Din læge vil kun give dig Rapiscan, hvis det er klart nødvendigt.
- Hvis **du ammer**. Det er ukendt, om Rapiscan kan udskilles i brystmælk, og det vil kun blive givet til dig, hvis din læge mener, at det er nødvendigt. Du bør undgå at amme i mindst 10 timer efter, du har fået Rapiscan.

Spørg din læge til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rapiscan kan føre til, at du føler dig svimmel. Det kan forårsage andre symptomer (hovedpine eller stakåndethed), som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Disse virkninger varer normalt ikke længere end 30 minutter. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at betjene maskiner, indtil disse virkninger er aftaget.

Rapiscan indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Efter du har fået Rapiscan, vil du få en injektion med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, der indeholder 45 mg natrium. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan vil du få Rapiscan

Rapiscan injiceres af sundhedspersonalet (en læge, sygeplejerske eller medicotekniker) på et sygehus eller en klinik, hvor dit hjerte og dit blodtryk kan overvåges. Det injiceres direkte ind i en vene, som en enkelt dosis på 400 mikrogram i en 5 ml opløsning – injektionen tager ca. 10 sekunder. Den injicerede dosis afhænger ikke af din vægt.

Du vil også få en injektion med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning (5 ml) og en injektion med en lille mængde diagnostisk lægemiddel.

Når du får Rapiscan, vil din puls hurtigt forøges. Din puls og dit blodtryk vil blive overvåget.

Efter injektionen med Rapiscan skal du sidde eller ligge ned, indtil din puls og dit blodtryk vender tilbage til dine normale niveauer. Lægen, sygeplejersken eller medicoteknikeren vil fortælle dig, hvornår du må rejse dig op.

Der vil blive foretaget en skanning af dit hjerte, når der er gået tid nok til, at det diagnostiske lægemiddel er nået frem til hjertemuskulaturen.

Under kateterisering af hjertets arterier kan din læge måle trykforskellen (også kendt som fraktioneret flowreserve - FFR) på grund af en indsnævring i en eller flere arterier i hjertet.

Hvis det skønnes nødvendigt, kan en anden dosis på 400 mikrogram injiceres mindst 10 minutter efter den første dosis for sådanne trykforskelsmålinger under samme kateteriseringsprocedure. Hjerterefrekvens og blodtryk overvåges under hele undersøgelsen.

Hvis du får for meget Rapiscan

Nogle personer har oplevet rødmen, svimmelhed og forøget puls, når de har fået for meget Rapiscan. Hvis din læge mener, at du har alvorlige bivirkninger, eller hvis virkningen af Rapiscan varer for længe, kan du få en injektion med en form for medicin, som hedder aminophyllin, der dæmper disse virkninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne er normalt milde. De begynder normalt hurtigt efter injektionen med Rapiscan, og de er normalt overstået i løbet af 30 minutter. De behøver normalt ikke at blive behandlet.

Mere alvorlige bivirkninger omfatter:

- pludseligt hjertestop eller beskadigelse af hjertet, forstyrrelse af hjertets elektriske signal, hvor signalet ikke kan passere fra de øvre til de nedre kamre (hjerteblok), hurtigt hjerteslag
- lavt blodtryk, som kan resultere i besvimelse eller mini-slagtilfælde (herunder muskelslaphed i ansigtet eller manglende evne til at tale). Rapiscan kan i sjældne tilfælde medføre et slagtilfælde (også kaldet en cerebrovaskulær hændelse).

- en allergisk reaktion, der kan forårsage udslæt, hævelse, hævelser under huden omkring øjnene eller halsen, snørende fornemmelse omkring halsen og vejrtrækningsbesvær. Symptomerne kan opstå med det samme eller forsinket efter injektion med Rapiscan.

Fortæl det straks til din læge, hvis du tror, at du har alvorlige bivirkninger. Din læge kan så give dig en injektion med en form for medicin, som hedder aminophyllin, der dæmper disse virkninger.

Meget almindelige

(kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine, svimmelhed
- stakåndethed
- brystmerter
- ændringer i testresultater fra undersøgelser af hjertet (elektrokardiogram)
- rødmen
- mavebesvær

Almindelige

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- smerter i hjertet (angina pectoris), unormal hjerterytme, hurtigt hjerteslag, følelse af, at hjertet springer et slag over, flagrer eller banker for hårdt eller for hurtigt (palpitationer)
- lavt blodtryk
- sammensnørende fornemmelse og irritation i halsen, hoste
- opkastning, kvalme
- utilpashed eller svaghed
- overdreven svedtendens
- smerter i ryggen, armene, benene, nakken eller kæben
- ubehag i knogler og muskler
- prikkende fornemmelse, nedsat følelse, ændret smagssans
- ubehag i munden

Ikke almindelige

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- pludseligt hjertestop eller beskadigelse af hjertet, en forstyrrelse af hjertets elektriske signal, hvor signalet ikke kan passere fra de øvre til de nedre kamre (hjerteblok), langsomt hjerteslag
- anfald, besvimelse, mini-slagtilfælde (herunder muskelslaphed i ansigtet eller manglende evne til at kunne tale), nedsat reaktionsevne (som kan omfatte en komatilstand), rysten, søvnighed
- en allergisk reaktion, der kan forårsage udslæt, hævelse, hævelser under huden omkring øjnene eller halsen, snørende fornemmelse omkring halsen, vejrtrækningsbesvær
- hivende vejrtrækning
- hurtig vejrtrækning
- forhøjet blodtryk, bleghed, kolde hænder eller fødder
- sløret syn, øjensmerter
- angst, søvnbesvær
- ringen for ørerne
- oppustethed, diarré, ufrivillig afføring
- hudrødmen
- smerter i leddene
- smerter eller ubehag rundt om injektionsområdet, legemssmerter

Ikke kendt

(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- vejrtrækningsbesvær (bronkospasme)
- respirationssvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Rapiscan utilgængeligt for børn.

Brug ikke Rapiscan efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og æske efter EXP. Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Rapiscan, hvis opløsningen er misfarvet eller der er partikler til stede.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Hvad dette lægemiddel angår, er det sundhedspersonalet, der skal sørge for korrekt opbevaring og bortskaffelse.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rapiscan indeholder:

- Aktivt stof: regadenoson. Hvert hætteglas med Rapiscan injektionsvæske indeholder 400 mikrogram regadenoson i 5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Dinatriumedetat, dinatriumphosphat, natriumdihydrogen-phosphat, propylenglycol, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rapiscan injektionsvæske, opløsning, er en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler. Rapiscan leveres i en æske med et hætteglas til engangsbrug med en gummiprop og et aluminiumsforseglet låg. Rapiscan leveres i 5 ml eller 7 ml hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

Fremstiller:

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

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

GE Healthcare AS

Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Rapiscan bør indgives som en hurtig 10-sekunders-injektion i en perifer vene med et kateter eller en kanyle, som er 0,64 mm (22-gauge) eller derover.

5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske skal indgives umiddelbart efter injektionen af Rapiscan. Det diagnostiske lægemiddel til undersøgelse af myokardieperfusion skal indgives 10-20 sekunder efter de 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske. Det diagnostiske lægemiddel kan injiceres direkte i det samme kateter som Rapiscan.

For måling af Fraktioneret flowreserve (FFR), bør Rapiscan indgives som en hurtig 10-sekunders-injektion i en perifer vene med et kateter eller en kanyle, som er 0,64 mm (22-gauge) eller derover. 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning skal indgives umiddelbart efter injektionen af Rapiscan. Standardkateterisering og FFR målingsteknikker skal følges, og FFR bør måles som den laveste værdi af Pd/Pa opnået under steady state maximum hyperæmi.

Hvis det skønnes nødvendigt, kan en anden dosis på 400 mikrogram injiceres mindst 10 minutter efter den første dosis til FFR-måling under den samme kateteriseringsprocedure.

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

Dette lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Se venligst hele Produktresuméet for yderligere oplysninger.