

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rapiscan 400 mikrogramu šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 5 ml flakons satur 400 mikrogramus regadenosona (*regadenoson*) (80 mikrogrami/ml).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijai  
Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Medicīnas līdzekli lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

Rapiscan ir selektīvs koronāro artēriju vazodilatators, ko izmanto pieaugušiem pacientiem kā farmakoloģiskās slodzes testa līdzekli:

- miokarda perfūzijas scintigrāfijai (MPS) pacientiem, kuri nespēj pienācīgi veikt fiziskās slodzes testu.
- frakcionētās plūsmas rezerves (FFR) mērīšanai vienīgās koronārās artērijas stenozes gadījumā invazīvas koronārās angiogrāfijas laikā, ja nav paredzami atkārtoti FFR mērījumi (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Rapiscan drīkst lietot tikai medicīnas iestādē, kur pieejama sirds monitorēšana un reanimācijas aparatūra.

#### Devas

Ieteicamā deva ir vienreizēja 400 mikrogramu regadenosona (5 ml) injekcija perifērā vēnā. Nav nepieciešama devas pielāgošana ķermeņa svaram.

Vismaz 12 stundas pirms Rapiscan ievadīšanas pacienti nedrīkst lietot zāles, kas satur metilksantīnus (piem., kofeīnu), kā arī zāles, kas satur teofilīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja iespējams, vismaz divas dienas pirms Rapiscan ievadīšanas jāatceļ dipiridamols (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagu un/vai ilgstošu regadenosona blakusparādību mazināšanai var izmantot aminofilīnu, bet to nedrīkst izmantot, lai tikai pārtrauktu Rapiscan izraisītas lēkmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Regadenosons izraisa strauju sirdsdarbības paātrināšanos (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Pēc injekcijas, kamēr EKG parametri, sirdsdarbības frekvence un asinsspiediens sasniedz līmeni, kāds novērots pirms devas ievadīšanas, pacientiem jā saglabā sēdus vai guļus stāvoklis un bieži jāveic monitorēšana.

### Atkārtota lietošana

Miokarda perfūzijas scintigrāfijai: šīs zāles drīkst ievadīt tikai vienu reizi 24 stundu laikā. Nav noteikti šo zāļu drošums un panesība, lietojot tās atkārtoti 24 stundu laikā.

Frakcionētās plūsmas rezerves (FFR) mērīšanai: šīs zāles 24 stundu laikā drīkst ievadīt ne vairāk kā divas reizes, ievērojot ne mazāk kā 10 minūšu pārtraukumu starp ievadīšanas reizēm. Ja šīs zāles 24 stundu laikā tiek ievadītas divas reizes ar 10 minūšu intervālu, nav pieejami pilni drošuma dati par otro Rapiscan injekciju.

### Pediātriskā populācija

Regadenosona drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

### Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

#### Miokarda perfūzijas scintigrāfijai (MPI):

- Rapiscan jāievada ātras, 10 sekunžu ilgas injekcijas veidā perifērā vēnā, izmantojot 22. izmēra vai lielāku katetru vai adatu;
- tūlīt pēc Rapiscan injekcijas jāievada 5 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijai;
- MPI attēlveidošanas protokolam jābūt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

#### Frakcionētās plūsmas rezerves (FFR) mērīšanai:

- Rapiscan jāievada ātras, 10 sekunžu ilgas injekcijas veidā perifērā vēnā, izmantojot 22G izmēra vai lielāka diametra katetru vai adatu;
- tūlīt pēc Rapiscan injekcijas jāievada 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijai;
- FFR jāreģistrē kā zemākā Pd/Pa vērtība, kas sasniegta vienmērīgas hiperēmijas gadījumā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulārā (AV) blokāde vai sinusa mezgla disfunkcija, ja vien šiem pacientiem nav ievietots funkcionējošs kardiostimulators;
- nestabila stenokardija, kas nav stabilizēta terapijā ar zālēm;
- smaga hipotensija;
- dekompensēta sirds mazspēja.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Regadenosons var izraisīt nopietnas un dzīvībai bīstamas reakcijas, tai skaitā turpmāk minētās reakcijas (skatīt arī 4.8. apakšpunktu). Kamēr EKG parametri, sirdsdarbības frekvence un asinsspiediens sasniedz līmeni, kāds novērots pirms devas ievadīšanas, jāveic nepārtrauktu EKG monitorēšanu un bieži jāpārbauda dzīvībai svarīgās funkcijas. Regadenosons jālieto piesardzīgi, un to drīkst ievadīt tikai medicīnas iestādē, kur pieejama sirds monitorēšanas un reanimācijas aparatūra. Smagu un/vai ilgstošu regadenosona blakusparādību mazināšanai var ievadīt aminofilīnu devas diapazonā no 50 mg līdz

250 mg lēnas intravenozas injekcijas veidā (50 mg līdz 100 mg 30-60 sekunžu laikā), bet to nedrīkst izmantot, lai tikai pārtrauktu regadenosona izraisītas lēkmes.

#### Miokarda išēmija

Farmakoloģiskās slodzes testa līdzekļu, kā regadenosons, radītā išēmija var izraisīt sirds apstāšanos ar letālu iznākumu, dzīvībai bīstamas ventrikulārās aritmijas un miokarda infarktu.

Pacientiem, kuriem nesēn bijis miokarda infarkts, regadenosons jālieto piesardzīgi. Vienfotona emisijas datortomogrāfijas (SPECT) MPI klīniskajos pētījumos, kas veikti ar regadenosonu, netika iekļauti pacienti, kas nesēn (pēdējo 3 mēnešu laikā) pārcietuši miokarda infarktu.

Klīniskajos FFR mērīšanas pētījumos netika iekļauti pacienti ar akūtu miokarda infarktu vai pacienti, kuriem akūts miokarda infarkts ir bijis pēdējo 5 dienu laikā.

#### Sinuatriālā un atrioventrikulārā mezgla blokāde

Adenožīna receptoru agonisti, tai skaitā regadenosons, var nomākt sinuatriālo (SA) un AV mezglu un var izraisīt 1., 2. vai 3. pakāpes AV blokādi vai sinusa bradikardiju.

#### Hipotensija

Adenožīna receptoru agonisti, tai skaitā regadenosons, izraisa artēriju vazodilatāciju un hipotensiju. Nopietnas hipotensijas risks var būt augstāks pacientiem ar autonomās nervu sistēmas disfunkciju, hipovolēmiju, kreisās koronārās artērijas stumbra stenozi, stenozētu sirds vārstuli, perikardītu vai izvīdumu perikardā, vai miega artēriju stenozi ar cerebrovaskulāru nepietiekamību.

#### Paaugstināts asinsspiediens

Regadenosons var izraisīt klīniski nozīmīgu asinsspiediena paaugstināšanos, kas dažiem pacientiem var izraisīt hipertensīvo krīzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nozīmīgas asinsspiediena paaugstināšanās risks ir lielāks pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju. Jāizlemj atlikt regadenosona lietošanu, līdz asinsspiediens tiek pietiekami kontrolēts.

#### Kombinācija ar fizisko slodzi

Regadenosona lietošana savienojumā ar fizisku slodzi ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām, tostarp hipotensiju, hipertensiju, sinkopi un sirdsdarbības apstāšanos. Pacientiem, kuriem fiziskās slodzes vai atjaunošanās perioda laikā ir bijuši jebkādi simptomi vai pazīmes, kas liecina par akūtu miokarda išēmiju, visticamāk, pastāv īpaši augsts nopietnu blakusparādību risks.

#### Pārejošas išēmiskās lēkmes un cerebrovaskulārs notikums

Regadenosons var izraisīt pārejošu išēmisku lēkmi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc reģistrācijas periodā ir ziņots par cerebrovaskulāru notikumu (CVA – *cerebrovascular accident*).

#### Krampju rašanās risks

Lietojot regadenosonu pacientiem, kuru anamnēzē ir krampji vai citi krampju izraisīti riska faktori, tostarp vienlaicīga zāļu lietošana, kas samazina lēkmju rašanās sliekšni (piem., antipsihotiskie līdzekļi, antidepresanti, teofilīna preparāti, tramadols, sistēmiskie steroīdi un hinoloni), jāievēro piesardzība.

Tā kā aminofilīnam ir prokonvulsanta iedarbība, tas var paildzināt krampju lēkmi vai izraisīt vairākas krampju lēkmes, tāpēc aminofilīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuru anamnēzē ir krampji vai kuriem ir citi krampju riska faktori. Tādēļ aminofilīna lietošana monoterapijā nav ieteicama, lai pārtrauktu regadenosona izraisītas krampjus.

#### Priekškambaru mirgošana vai plandīšanās

Regadenosons jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir priekškambaru mirgošana vai plandīšanās. Pēc reģistrācijas periodā pēc regadenosona lietošanas ir bijuši priekškambaru mirgošanas pasliktināšanās vai atkārtotās gadījumi.

#### Bronhokonstrikcija

Adenožīna receptoru agonisti, tostarp regadenosons, var izraisīt bronhokonstrikciju un elpošanas apstāšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem, kuri slimo vai kuriem pastāv aizdomas par

bronhokonstriktīvu slimību, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) vai astmu. Pirms regadenosona ievadīšanas jāsigatavo piemērots bronhodilatators un reanimācijas aprīkojums.

#### Pagarināta QT intervāla sindroms

Regadenosons stimulē simpātiskās nervu sistēmas tonusu un var palielināt ventrikulāru tahiaritmiju risku pacientiem ar pagarināta QT intervāla sindromu.

#### Brīdinājumi par palīgvielām

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Tomēr nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcija, kas tiek ievadīta pēc regadenosona, satur 45 mg nātrija. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Metilksantīni

Metilksantīni (piem., kofeīns un teofilīns) ir nespecifiski adenozīna receptoru antagonisti, un tie var ietekmēt regadenosona vazodilatācijas spējas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vismaz 12 stundas pirms regadenosona ievadīšanas pacienti nedrīkst lietot zāles, kas satur metilksantīnus, kā arī zāles, kas satur teofilīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Dipiridamols

Dipiridamols palielina adenozīna koncentrāciju asinīs, un atbildes reakcija uz regadenosonu var izmainīties, ja ir palielināta adenozīna koncentrācija asinīs. Ja iespējams, vismaz divas dienas pirms regadenosona ievadīšanas jāatceļ dipiridamols (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Zāles, kas ietekmē sirdsdarbību

Klīniskajos pētījumos regadenosons tika ievadīts pacientiem, kuri lietoja citas sirdsdarbību ietekmējošas zāles (t.i.,  $\beta$ -blokatorus, kalcija kanālu blokatorus, AKE inhibitorus, nitrātus, sirds glikozīdus un angiotenzīna receptoru blokatorus), un netika novērota acīmredzama ietekme uz regadenosona drošumu un efektivitāti.

#### Citas mijiedarbības

Regadenosons neinhibē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 substrātu metabolismu cilvēka aknu mikrosomās, kas norāda, ka tas, visdrīzāk, neizmainīs zāļu, ko metabolizē šie P450 enzīmi, farmakokinētiku.

Regadenosons neievērojami inhibē transporta olbaltumvielas OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 un ENT2 koncentrācijā 1  $\mu$ M, un dati nav pietiekami, lai secinātu par mijiedarbību risku šo transporta proteīnu līmenī, jo lielākajā daļā gadījumu tika vērtēta viena koncentrācija.

Regadenosonam, iespējams, ir mērena inhibējoša iedarbība uz aktīvo nieru transporta olbaltumvielu OCT2, un ir konstatēts, ka tas, iespējams, ir BCRP, ENT1 vai ENT2 mediēta transporta substrāts. Tomēr, ņemot vērā ieteikto lietošanas ilgumu, iedarbība uz zāļu transporta olbaltumvielām, visticamāk, nav klīniski nozīmīga.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Pietiekami dati par regadenosona lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem par prenatālo un postnatālo attīstību. Embrija-augļa attīstības pētījumos novērota fetotoksicitāte, bet nav novērota teratogēna iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Regadenosonu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai regadenosons izdalās cilvēka pienā. Regadenosona izdalīšanās pienā dzīvniekiem nav

pētīta. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai atturēties no regadenosona ievadīšanas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei. Ja tiek ievadīts regadenosons, pēc tā ievadīšanas sievietei barošana ar krūti būtu jāpārtrauc vismaz 10 stundas (tas ir laika periods, kas vismaz 5 reizes pārsniedz plazmas eliminācijas pusperiodu).

#### Fertilitāte

Nav veikti regadenosona fertilitātes pētījumi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Neilgi pēc regadenosona ievadīšanas var parādīties tādas blakusparādības kā reibonis, galvassāpes un elpas trūkums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr vairums blakusparādību ir vieglas un pārejošas un tās izzūd 30 minūšu laikā pēc regadenosona ievadīšanas. Tādēļ sagaidāms, ka pēc terapijas pabeigšanas un šo blakusparādību izzušanas regadenosons neietekmēs vai nedaudz ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Vairumam pacientu, kuri klīniskajos pētījumos saņēma regadenosonu, blakusparādības bija vieglas, pārejošas (parasti izzūd 30 minūšu laikā pēc regadenosona ievadīšanas) un to novēršanai nebija nepieciešama medicīniska iejaukšanās. Blakusparādības novēroja aptuveni 80% pacientiem. Visbiežāk sastopamās blakusparādības, par kurām klīniskās izstrādes laikā ziņoja kopumā 1 651 pacientiem/brīvprātīgajiem, bija šādas: elpas trūkums (29%), galvassāpes (27%), sejas piesarkums (23%), sāpes krūtīs (19%), ST segmenta izmaiņas elektrokardiogrammā (18%), diskomforts kuņģa-zarnu traktā (15%) un reibonis (11%).

Regadenosons var izraisīt miokarda išēmiju (kas var būt saistīta ar sirds apstāšanos ar letālu iznākumu, dzīvībai bīstamām ventrikulārām aritmijām un miokarda infarktu), hipotensiju, kas var izraisīt sinkopi un pārejošas išēmiskas lēkmes, paaugstinātu asinsspiedienu, kas var izraisīt hipertensiju un hipertensīvo krīzi, un SA/AV mezglu blokādi, kas var izraisīt 1., 2. vai 3. Pakāpes AV blokādi vai sinusa bradikardiju, kam nepieciešama iejaukšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības pazīmes (izsitumi, nātrene, angioedēma, anafilakse un/vai kakla pietūkums) var izpausties uzreiz vai ar aizkavēšanos. Smagu vai ilgstošu regadenosona blakusparādību mazināšanai var izmantot aminofilīnu, bet to nedrīkst izmantot monoterapijas veidā, lai pārtrauktu regadenosona izraisītus krampjus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Regadenosona blakusparādību izvērtējumam par pamatu izmantoti drošuma dati no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas perioda pieredzes. Visas blakusparādības ir uzskaitītas turpmākajā tabulā, un tās sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums ir definēts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ) un reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	
Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp: izsitumi, nātrene, angioedēma, anafilakse un/vai kakla pietūkums
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	
Retāk	Trauksme, bezmiegs

<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Parestēzija, hipoestēzija, disgeizija
Retāk	Krampji, sinkope, pārejoša išēmiska lēkme, nereaģēšana uz kairinājumu, samaņas traucējumi, trīce, miegainība.
Reti	Cerebrovaskulārs notikums
<i>Acu bojājumi:</i>	
Retāk	Neskaidra redze, sāpes acīs
<i>Ausu un labirinta bojājumi:</i>	
Retāk	Tinnitus
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	
Ļoti bieži	ST segmenta izmaiņas elektrokardiogrammā
Bieži	Stenokardija, atrioventrikulārā blokāde, tahikardija, sirdsklauves, citas izmaiņas EKG, tai skaitā koriģētā QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā
Retāk	Sirds apstāšanās, miokarda infarkts, pilna AV blokāde, bradikardija, priekškambaru plandīšanās, jaunatklāta priekškambaru mirgošana, iepriekšpastāvošas ātriju mirgošanas pasliktināšanās vai atkārtošāšanās
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	
Ļoti bieži	Sejas piesarkums
Bieži	Hipotensija
Retāk	Hipertensija, bālums, perifērā aukstuma sajūta
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	
Ļoti bieži	Elpas trūkums
Bieži	Saspringuma sajūta rīklē, rīkles kairinājums, klepus
Retāk	Tahipnoe, sāpīga elpošana
Nav zināmi	Bronhu spazmas, elpošanas apstāšanās
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	
Ļoti bieži	Diskomforts kuņģa-zarnu traktā
Bieži	Vemšana, slikta dūša, diskomforta sajūta mutē
Retāk	Vēdera uzpūšanās, caureja, fēcū nesaturēšana
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	
Bieži	Pastiprināta svīšana
Retāk	Eritēma
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	
Bieži	Sāpes mugurā, kakla vai žoklī, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu diskomforts
Retāk	Artralģija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	
Ļoti bieži	Sāpes krūtīs
Bieži	Slikta pašsajūta, astēnija
Retāk	Sāpes injekcijas vietā, vispārējas ķermeņa sāpes

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās slodzes testa līdzekļu radītā išēmija var izraisīt sirds apstāšanos ar letālu iznākumu, dzīvībai bīstamas ventrikulārās aritmijas un miokarda infarktu. Pirms regadenosona ievadīšanas jābūt sagatavotai sirds reanimācijas aparatūrai un pieejamam apmācītam personālam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Sinuatriālā un atrioventrikulārā mezgla blokāde

Adenožīna receptoru agonisti, tai skaitā regadenosons, var nomākt SA un AV mezglu un var izraisīt pirmās, otrās vai trešās pakāpes AV blokādi vai sinusa bradikardiju, kam nepieciešama iejaukšanās. Klīniskajos pētījumos pirmās pakāpes AV blokāde (PR pagarināšanās > 220 msec) attīstījās 3% pacientiem 2 stundu laikā pēc regadenosona ievadīšanas; īslaicīgu otrās pakāpes AV blokādi ar vienu

kompleksa izkrišanu novēroja vienam pacientam, kurš bija saņēmis regadenosonu. Pēc reģistrācijas periodā tika ziņots par trešās pakāpes atrioventrikulāru blokādi un asistoliju dažas minūtes pēc regadenosona ievadīšanas.

#### Hipotensija

Adenožīna receptoru agonisti, tai skaitā regadenosons, izraisa artēriju dilatāciju un hipotensiju. Klīniskajos pētījumos pazeminātu sistolisko asinsspiedienu ( $> 35$  mm Hg) novēroja 7% pacientiem un pazeminātu diastolisko asinsspiedienu ( $> 25$  mm Hg)- 4% pacientiem 45 minūšu laikā pēc regadenosona ievadīšanas. Nopietnas hipotensijas risks var būt augstāks pacientiem ar autonomās nervu sistēmas disfunkciju, hipovolēmiju, kreisās koronārās artērijas stumbra stenozi, stenozētu sirds vārstuli, perikardītu vai izsvīdumu perikardā, vai stenozētu miega artēriju stenozi ar cerebrālo nepietiekamību. Pēc reģistrācijas periodā ziņots par sinkopi un pārejošām išēmiskām lēkmēm.

#### Paaugstināts asinsspiediens

Klīniskajos pētījumos paaugstinātu sistolisko asinsspiedienu (par  $\geq 50$  mm Hg) novēroja 0,7% pacientiem un paaugstinātu diastolisko asinsspiedienu (par  $\geq 30$  mm Hg) novēroja 0,5% pacientiem. Vairumā gadījumu asinsspiediena paaugstināšanās izzuda 10 līdz 15 minūšu laikā, bet dažos gadījumos asinsspiediena paaugstināšanās tika novērota 45 minūtes pēc ievadīšanas.

#### Pagarināta QT intervāla sindroms

Regadenosons palielina simpātiskās nervu sistēmas tonusu, kas izraisa sirdsdarbības paātrināšanos un QT intervāla saīsināšanos. Pacientiem ar pagarināta QT intervāla sindromu simpātiskās nervu sistēmas stimulācija var izraisīt pārmērīgu QT intervāla saīsināšanos un pat paradoksālu QT intervāla pagarināšanos. Šiem pacientiem var parādīties R uz T sindroms, kura gadījumā ekstrasistole uzslāņojas iepriekšējā kompleksa T vilnim un tādējādi palielina ventrikulārās tahiaritmijas risku.

#### Galvassāpes

Par galvassāpēm ziņoja 27% personu, kuri klīniskajos pētījumos saņēma regadenosonu. 3% personām novēroja smagas galvassāpes.

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 75$  gadus veciem;  $n = 321$ ) blakusparādību profils bija līdzīgs jaunāko pacientu ( $< 65$  gadus vecu;  $n = 1016$ ) profilam, bet viņiem biežāk novēroja hipotensiju (2% salīdzinājumā ar  $< 1\%$ ).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

### **4.9. Pārdozēšana**

Veselu brīvprātīgo pētījumā sejas piesarkuma, reiboņa un paātrinātas sirdsdarbības simptomi tika novērtēti kā nepanesami, ja regadenosona devas pārsniedza 0,02 mg/kg.

#### Ārstēšana

Smagu vai ilgstošu regadenosona blakusparādību mazināšanai var izmantot aminofilīnu. Aminofilīna ievadīšana tikai regadenosona izraisītu krampju izbeigšanai nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: sirds līdzekļi, citi sirds līdzekļi, ATĶ kods: C01EB21



### Darbības mehānisms

Regadenosons ir A<sub>2A</sub> adenozīna receptoru agonists, kuram piemīt zema afinitāte pret šiem receptoriem ( $K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$ ), vismaz 10 reizes zemāka afinitāte pret A<sub>1</sub> adenozīna receptoriem ( $K_i > 16,5 \mu\text{M}$ ) un ļoti zema vai vispār nekāda afinitāte pret A<sub>2B</sub> un A<sub>3</sub> adenozīna receptoriem. Aktivējot A<sub>2A</sub> adenozīna receptorus, rodas koronārā vazodilatācija un palielinās asins plūsma koronārajās artērijās (*coronary blood flow, CBF*). Neskatoties uz zemo afinitāti pret A<sub>2A</sub> adenozīna receptoriem, regadenosons spēj būtiski palielināt koronāro vadītspēju no žurkām un jūrascūciņām izolētās sirdīs, uzrādot EC<sub>50</sub> vērtības attiecīgi 6,4 nM un 6,7 - 18,6 nM. Konstatēts, ka regadenosons selektīvi ( $\geq 215$  reizes) palielina koronāro vadītspēju (A<sub>2A</sub> nodrošināta atbildes reakcija) salīdzinājumā ar sirds AV mezgla vadīšanas (A<sub>1</sub> nodrošināta atbildes reakcija) palēnināšanu, atbilstoši noteiktajam AV vadīšanas laikam (žurkas sirds) vai S-H intervālam (jūrascūciņas sirds). Anestezētām sunim regadenosons galvenokārt palielina asins plūsmu koronāro arteriālo asinsvadu baseinā salīdzinājumā ar perifēro (augšējo ekstremitāšu, galvas smadzeņu, plaušu) arteriālo asinsvadu baseinu.

### Farmakodinamiskā iedarbība

#### Asins plūsma koronārajās artērijās

Regadenosons izraisa strauju, bet īslaicīgu *CBF* pieaugumu. Pacienti, kuriem tika veikta koronāro artēriju katetrizācija, pirms regadenosona ievadīšanas (400 mikrogrami intravenozi) un līdz 30 minūtēm pēc tās tika mērīts *CBF* vidējais maksimālais ātrums (*average peak velocity, APV*), izmantojot impulsa viļņu Doplera ultrasonogrāfiju. 30 sekunžu laikā vidējais *APV* palielinājās vairāk nekā divas reizes salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību un 10 minūšu laikā samazinājās uz pusi no maksimālās iedarbības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Radiofarmakoloģiskā preparāta uzkrāšanās miokardā ir proporcionāla *CBF*. Tā kā regadenosons palielina asins plūsmu normālās koronārās artērijās un tikai nedaudz vai nemaz – stenozētās artērijās, regadenosons izraisa relatīvi mazāku radiofarmakoloģiskā preparāta uzkrāšanos vaskulārās zonās, kuras apasiņo stenozētas artērijas. Radiofarmakoloģiskā preparāta uzkrāšanās miokardā pēc regadenosona ievadīšanas tādēļ ir lielāka zonās, kuras apasiņo normālas artērijas salīdzinājumā ar zonām, kuras apasiņo stenozētas artērijas. Tas pats attiecas uz *FFR* mērījumu, jo maksimālā miokarda asins plūsma samazinās, ja ir smaga koronāro artēriju stenoze.

#### Miokarda perfūzijas scintigrāfija (MPS)

##### Hemodinamiskā iedarbība

Vairums pacientu izjūt strauju sirdsdarbības paātrināšanos. Vislielākās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (21 kontrakcija minūtē) novēro apmēram 1 minūti pēc regadenosona ievadīšanas. Tomēr literatūrā ziņots par sirdsdarbības paātrināšanos līdz pat -42 sitieniem minūtē (aplūkots tālāk *CMR MPS* sadaļā). Sirdsdarbības frekvence samazinās līdz sākotnējai frekvencei 10 minūšu laikā. Sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena izmaiņas bija dažādas – vislielākā vidējā sistoliskā spiediena vērtības izmaiņa bija -3 mm Hg un vislielākā vidējā diastoliskā spiediena izmaiņa bija -4 mm Hg aptuveni 1 minūti pēc regadenosona ievadīšanas. Dažiem pacientiem novēroja asinsspiediena palielināšanos (maksimālais sistoliskais asinsspiediens bija 240 mm Hg un diastoliskais asinsspiediens – 138 mm Hg).

##### Ietekme uz elpošanas sistēmu

A<sub>2B</sub> un A<sub>3</sub> adenozīna receptori ir iesaistīti bronhokonstrikcijas patofizioloģijā jutīgiem indivīdiem (t.i., astmas pacientiem). *In vitro* pētījumos regadenosonam konstatēta neliela piesaistīšanās afinitāte pret A<sub>2B</sub> un A<sub>3</sub> adenozīna receptoriem. FEV<sub>1</sub> samazināšanās > 15% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sastopamības biežums pēc regadenosona ievadīšanas tika izvērtēts trijos randomizētos, kontrolētos klīniskos pētījumos. Pirmajā pētījumā 49 pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu HOPS FEV<sub>1</sub> samazināšanās > 15% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli biežums bija 12% un 6% pēc attiecīgi Rapiscan un placebo devas ievadīšanas ( $p = 0,31$ ). Otrajā pētījumā 48 pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu astmu, kuriem iepriekš novērotas bronhokonstrikcijas reakcijas pret adenozīna monofosfātu, FEV<sub>1</sub> samazināšanās > 15% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli biežums gan pēc regadenosona, gan placebo devas ievadīšanas bija vienāds (4%). Trešajā pētījumā 1009 pacientiem ar vieglu vai vidēji

smagu astmu (n=537) un vidēji smagu vai smagu HOPS (n=472) novērotā FEV1 samazināšanās > 15% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli attiecīgi pēc regadenosona un placebo devas ievadīšanas pacientiem ar astmu bija 1,1% un 2,9% (p=0,15) un pacientiem ar HOPS – 4,2% un 5,4% (p=0,58). Pirmajā un otrajā pētījumā pēc regadenosona devas ievadīšanas ziņots par elpas trūkumu (61% pacientu ar HOPS; 34% pacientu ar astmu), bet neviena persona nejuta elpas trūkumu pēc placebo ievadīšanas. Trešajā pētījumā par elpas trūkumu pēc regadenosona devas ievadīšanas (18% pacientiem ar HOPS; 11% pacientiem ar astmu) tika ziņots biežāk, nekā pēc placebo devas; bet retāk, nekā ziņots klīniskās izstrādes laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sakarība starp slimības smaguma pakāpes palielināšanos un palielināto elpas trūkuma gadījumu skaitu bija acīmredzama pacientiem ar astmu, bet ne pacientiem ar HOPS. Regadenosona un placebo devu efektivitāte simptomu novēršanai, izmantojot bronhodilatatora terapiju, neatšķīrās. Elpas trūkums nekorelēja ar FEV1 samazināšanos.

Frakcionētā plūsmas rezerve (FFR)

#### Hemodinamiskā iedarbība

FFR mērījuma gaitā laiks līdz maksimālajai hiperēmijai bija 30±13 sekundes. Vidējais hiperēmijas plato ilgums bija 163 (±169) sekundes, un maksimālā hiperēmija 90% pacientu ilga vismaz 19 sekundes. Katram pacientam hiperēmijas ilgums svārstījās no 10 sekundēm līdz vairāk nekā 10 minūtēm. Hiperēmija var svārstīties starp submaksimālo un maksimālo, līdz tā lēnām izzūd. 10 sekunžu pastāvīgas hiperēmijas logs var būt pārāk īss, lai veiktu paplašinātus spiediena atgūšanas (*pressure pullback*) mērījumus, lai novērtētu sarežģītu vai difūzu koronāro artēriju slimību. Atkārtotas devas ievadīšana 10 minūšu laikā - izņemot pacientus, kam hiperēmijas ilgums bija vairāk nekā 10 minūtes - izraisīja līdzīgu ietekmi uz hiperēmijas maksimumu un ilgumu.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskajos pētījumos ir noteikta regadenosona efektivitāte un drošums pacientiem, kuriem indicēts farmakoloģiskās slodzes tests ar vienfotona emisijas datortomogrāfiju (SPECT), pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET), kardiovaskulāro magnētisko rezonansi (CMR), multidetektoru datortomogrāfiju (MDCT), MPS un FFR mērīšana.

#### Regadenosona slodzes tests ar SPECT MPS

Regadenosona efektivitāte un drošums regadenosona slodzes testā ar SPECT MPS tika izvērtēts salīdzinājumā ar adenožīnu divos randomizētos, dubultaklos pētījumos (ADVANCE MPI 1 un ADVANCE MPI 2) 2 015 pacientiem, kuriem bija diagnosticēta koronāro artēriju slimība vai pastāvēja aizdomas par to un kuri bija nozīmēti klīniski indicētam farmakoloģiskās slodzes testam ar MPS. Kopumā šo 1 871 pacientu iegūtie attēli tika uzskatīti par derīgiem primārās efektivitātes izvērtēšanai, ietverot 1 294 (69%) vīriešus un 577 (31%) sievietes ar vidējo vecumu 66 gadi (diapazons 26 - 93 gadi). Katram pacientam sākotnēji tika veikta slodzes skenēšana ar adenožīnu (6 minūšu infūzija, ievadot devu 0,14 mg/kg/min, bez fiziskās slodzes), izmantojot sinhronizētu SPECT (vienfotona emisijas datortomogrāfija) attēlveidošanas protokolu. Pēc sākotnējās skenēšanas pacienti tika randomizēti vai nu regadenosona, vai adenožīna grupā un viņiem tika veikta otra slodzes skenēšana, izmantojot to pašu SPECT protokolu kā sākotnējā skenēšanā. Vidējais laiks starp skenēšanām bija 7 dienas (diapazons no 1 - 104 dienām).

Visbiežāk sastopamās kardioloģiskās patoloģijas anamnēzē bija hipertensija (81%), koronāro artēriju šuntēšana (aortokoronāra šuntēšana, AKŠ), perkutānās transluminālās koronārās angioplastijas (PTCA) vai stentēšana (51%), stenokardija (63%) un miokarda infarkts (41%) vai aritmija (33%); citas patoloģijas anamnēzē bija: diabēts (32%) un HOPS (5%). Pacienti, kuriem nesenā anamnēzē bija nopietna, nekontrolēta ventrikulārā aritmija, miokarda infarkts vai nestabilā stenokardija, par 1. pakāpi lielāka AV blokāde vai simptomātiska bradikardija, sinusa mezgla vājuma sindroms vai sirds transplantācija, tika izslēgti no pētījuma. Daudzi pacienti skenēšanas dienā lietoja kardioaktīvus medicīniskos produktus, tai skaitā β-blokatorus (18%), kalcija kanāla blokatorus (9%) un nitrātus (6%).

Attēlu, kas iegūti, izmantojot regadenosonu un adenožīnu, salīdzināšana tika veikta, kā aprakstīts turpmāk. Izmantojot 17 segmentu modeli, tika saskaitīti segmenti, kuros bija redzams atgriezenisks perfūzijas defekts, sākotnējā pētījumā ar adenožīnu un randomizētajā pētījumā, kurā tika izmantots

regadenosons vai adenoziņš. 68% pacientu no visas pētījuma populācijas sākotnējā skenēšanā tika konstatēti

0 - 1 segments ar atgriezenisku defektu, 24% pacientu – 2 - 4 segmenti un 9% – ≥ 5 segmenti. Ar regadenosonu vai adenoziņu iegūtā attēla sakritību, salīdzinot ar sākotnējo adenoziņa attēlu, aprēķināja, nosakot, cik bieži pacienti randomizētajā skenēšanā tika iekļauti tajā pašā kategorijā, kā sākotnējā adenoziņa pētījumā (0 - 1, 2 - 4, 5 - 17 segmenti ar atgriezenisku defektu). Sakritību skaitu regadenosona un adenoziņa attēliem aprēķināja, nosakot vidējo sakritību skaitu visās trīs sākotnējā skenēšanā noteiktajās kategorijās. ADVANCE MPI 1 un ADVANCE MPI 2 pētījumi, gan katrs atsevišķi, gan kombinēti, pierādīja, ka regadenosona spēja noteikt atgriezenisku perfūzijas traucējumu apjomu ir līdzīga adenoziņa spējam.

	<b>ADVANCE MPI 1 (n = 1 113)</b>	<b>ADVANCE MPI 2 (n = 758)</b>	<b>Pētījumu kombinācija (n = 1 871)</b>
Sakritību skaits starp adenoziņa – adenoziņa attēliem (± SE)	61 ± 3%	64 ± 4%	62 ± 3%
Pacientu skaits (n)	372	259	631
Sakritību skaits starp adenoziņa – regadenosona attēliem (± SE)	62 ± 2%	63 ± 3%	63 ± 2%
Pacientu skaits (n)	741	499	1 240
Skaita atšķirība (regadenosons – adenoziņš) (± SE) 95% ticamības intervāls	1 ± 4% -7,5; 9,2%	-1 ± 5% -11,2; 8,7%	0 ± 3% -6,2; 6,8%

ADVANCE MPI 1 un ADVANCE MPI 2 pētījumā, Cicchetti-Allison un Fleiss-Cohen svērtās vidējo vērtību kappas trim aizklātām personām attiecībā uz to išēmiskā izmēra kategoriju (neskaitot segmentus ar parasto atpūtas uzkrāšanos un vieglu/apšaubāmu slodzes redukcijas uzkrāšanos kā išēmisku) regadenosona kombinētajos pētījumos ar adenoziņa skenēšanu bija mērenas, attiecīgi 0,53 un 0,61; tāpat kā svērtās kappas diviem adenoziņa skenējumiem pēc kārtas, attiecīgi 0,50 un 0,55.

#### Regadenosona slodzes tests ar PET MPI

Tika veikts intraindividuāls regadenosona (0,4 mg/5 ml bolus) un dipiridamola (0,57 mg/kg 4 minūtes) salīdzinājums prospektīva pētījuma ietvaros, iesaistot 32 pacientus (23 vīriešus un 9 sievietes, vidējais vecums 62 ± 12,1), no kuriem 26 atgriezenisks perfūzijas defekts bija konstatēts jau iepriekš klīniski indicētā dipiridamola - slodzes testā ar PET pētījumā ar 82RbCl, un 6 pacientiem ar < 5% iespējamu koronāru artēriju slimību (CAD) pirms pārbaudes. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar vieglas - vidējas pakāpes išēmiju, no kuriem maza daļa pacientu bija ar vidēju līdz smagu išēmiju ar normālu vai gandrīz normālu kreisā kambara funkciju.

Šajā pētījumā 82RbCl infūzija tika uzsākta tūlīt pēc regadenosona injekcijas (t. i., attēlveidošana sāka 2 minūtes pēc 82Rb infūzijas sākuma). PET attēlu vizuālā interpretācija neuzrādīja atšķirību attiecībā uz segmentu skaitu ar atgriezeniskiem efektiem starp regadenosonu and dipiridamolu 30/32 attēlu pāriem.

Rezultāti var nebūt vispārināmi pacientiem ar palēninātu asinsriti, kas saistīta ar sirds kreisās vai labās puses mazspēju, plaušu hipertensiju vai slimīgu aptaukošanos; šiem pacientiem marķiera tranzīts pēc maksimālās fāzes var būt aizkavēts.

#### Regadenosona slodzes tests ar CMR MPI

Tika veikts intraindividuāls regadenosona un adenoziņa slodzes kardiovaskulārās magnētiskās rezonanses (CMR) MPI salīdzinājums prospektīva pētījuma ietvaros saistībā ar izraisīto koronāro hiperēmiju klīniskā vidē novēroto ķermeņa izmēru diapazonā. Divdesmit astoņi pacienti (12 sievietes, 16 vīrieši) tika skenēti: no kuriem 43% bija aptaukošanās un 25% bija viens vai vairāki zināmi koronāri riska faktori. MR attēlveidošana ar Gd-BOPTA vispirms tika veikta miera stāvoklī, pēc tam adenoziņa infūzijas laikā (140 µg/kg/min) un 30 minūtes vēlāk ar regadenosonu (0,4 mg 10 s/5 ml bolus). Pētījums parādīja, ka abiem vazodilatatoriem ir līdzīga vazodilatācijas efektivitāte (laba

sakritība starp miokarda perfūzijas rezervi (MPR), ko mēra ar adenoziņu un regadenosonu ( $y = 1,1x - 0,06$ ,  $r = 0,7$ ). Pētītajā populācijā, visticamāk, nav iekļauts tik plašs ķermeņa izmēru diapazons, kā tas varētu būt redzams ikdienas CMR MPI.

Tika veikts intraindividuāls regadenosona un adenoziņa salīdzinājums prospektīva pētījuma ietvaros, lai novērtētu vazodilatatoru ietekmi uz CMR iegūto ventrikulāro tilpumu un funkciju 25 veseliem cilvēkiem. CMR tika veikta sākotnējā stāvoklī uzreiz pēc adenoziņa ( $140 \mu\text{g/kg/min}$  i.v. 6 minūtes) un regadenosona ( $0,4 \text{ mg i.v. } 10 \text{ s}$ ) ievadīšanas, pēc tam ar 5 minūšu intervālu līdz 15 minūtēm. Maksimālais sirdsdarbības ātrums tika novērots neilgi pēc adenoziņa un regadenosona ievadīšanas. Sirdsdarbības paātrināšanās no sākotnējā līmeņa līdz maksimālajam ātrumam tūlīt pēc vazodilatatora ievadīšanas bija  $64 \pm 8$  līdz  $96 \pm 13$  sitieni- minūtē adenoziņam, salīdzinot ar  $65 \pm 13$  līdz  $107 \pm 10$  sitieniem minūtē regadenosonam. Sirdsdarbības ātrums atgriezās sākotnējā līmenī 10 minūšu laikā pēc adenoziņa ievadīšanas, bet palika palielināts 15 minūtes pēc regadenosona ievadīšanas. Kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) palielinājās uzreiz pēc abiem vazodilatatoriem un atgriezās sākotnējā līmenī pēc adenoziņa ievadīšanas 10 minūtēs, bet saglabājās palielināta pēc 15 min pēc regadenosona ievadīšanas. Regadenosons izraisīja līdzīga apjoma samazinājumu gan kreisā kambara (KK) beigu diastoliskā tilpuma indeksā (KKBDTi), gan KK beigu sistoliskā tilpuma indeksā (KKBSTi) 15 minūtēs, turpretim KKBSTi izzuda 15 minūtēs pēc adenoziņa un KKBDTi palika zem sākotnējām vērtībām.

Tika veikts intraindividuāls salīdzinājums prospektīva pētījuma ietvaros, lai noteiktu regadenosona ( $400 \mu\text{g bolus}$ ), adenoziņa ( $140 \mu\text{g/kg/min}$  5 – līdz 6 minūtēs) un dipiridamola ( $0,56 \text{ mg/kg}$  4 minūtēs) relatīvo potenci, kvantitatīvi nosakot miokarda slodzes un miera stāvokļa perfūziju, izmantojot CMR 50 jauniem, veseliem, brīvprātīgiem vīriešiem. Šajā pētījumā izmantotais miera stāvokļa-slodzes attēlveidošanas protokols atšķiras no pašlaik izmantotajiem protokoliem: sākotnējā miera perfūzijas CMR attēlveidošana, kam divdesmit minūtes vēlāk seko slodzes attēlveidošana ar maksimālo vazodilatāciju. Regadenosons parādīja lielāku slodzes miokarda asins plūsmu (MBF) nekā dipiridamols un adenoziņš (attiecīgi  $3,58 \pm 0,58$  pret  $2,81 \pm 0,67$  pret  $2,78 \pm 0,61 \text{ ml/min/g}$ ,  $p = 0,0009$  un  $p = 0,0008$ ). Regadenosonam bijaliekā ietekme uz sirdsdarbību nekā adenoziņam un dipiridamolam (attiecīgi  $95 \pm 11$  pret  $76 \pm 13$  pret  $86 \pm 12$  sitieniem minūtē). Koriģējot slodzes MBF atbilstoši sirdsdarbības ātrumam, netika konstatētas atšķirības starp regadenosonu un adenoziņu ( $37,8 \pm 6$  pret  $36,6 \pm 4 \mu\text{l/s/g}$ ), bet atšķirības starp regadenosonu un dipiridamolu saglabājās ( $37,8 \pm 6$  pret  $32,6 \pm 5 \mu\text{l/s/g}$ ,  $p = 0,03$ ).

### Regadenosona-slodzes tests ar MDCT MPI

Tika sponsorēts 2. fāzes, daudzcentru, atklāts, randomizēts, krustenisks, prospektīvs pētījums (pētījums 3606-CL-2001), lai pierādītu sakritību starp regadenosona slodzes SPECT un regadenosona slodzes CT perfūziju, nosakot išēmijas esamību (definēti kā 2 vai vairāki vizuāli redzami atgriezeniski defekti) 110 pacientiem ar aizdomām vai zināmu CAD, kuriem atbilstoši klīniskām indikācijām tika veikts viens no šiem diagnostikas testiem. Pacienti tika nejauši iedalīti 1 no 2 attēlveidošanas procedūru sekvencēm un abām tika veiktas miera stāvokļa un slodzes SPECT, kā arī miera stāvokļa un slodzes MDCT. Regadenosons tika ievadīts kā  $0,4 \text{ mg}$   $5 \text{ ml i.v. bolus}$  deva pirms katras CT perfūzijas un slodzes SPECT procedūras.

Kamēr regadenosona slodzes SPECT attēlveidošana identificēja 100 pacientus ar 0–1 atgriezeniskiem defektiem (piem. bez išēmijas) un 10 pacientus ar  $\geq 2$  atgriezeniskiem defektiem (piem. išēmija), regadenosona slodzes MDCT attēlveidošana atklāja attiecīgi 85 un 25 pacientus ar 0–1 vai  $\geq 2$  atgriezeniskiem defektiem. Sakritības rādītājs starp regadenosona slodzes SPECT un regadenosona slodzes MDCT MPI bija 87% (95% TI: 77%, 97%).

### Suboptimāls fiziskās slodzes tests

EXERRT pētījumā regadenosona efektivitāte un drošība tika vērtēta pacientiem ar suboptimālu fizisko slodzi atklātā, randomizētā, daudzcentru, nepakļautā pētījumā, ievadot regadenosonu vai nu 3 minūšu atgūšanās laikā (fiziska slodze ar regadenosonu), vai miera stāvoklī pēc 1 stundas (tikai regadenosons).

Visiem 1404 pacientiem sākotnēji SPECT MPI skenēšana tika veikta miera stāvoklī saskaņā ar ASNC 2009 vadlīnijām.

Pacientiem uzsāka fizisko slodzi, izmantojot standarta vai modificētu Brūsa protokolu. Pacienti, kuri nerasniedza  $\geq 85\%$  maksimālio paredzamo sirdsdarbības ātrumu (MPHR) un/vai  $\geq 5$  METS (metabolisko ekvivalentu), pārgāja uz 3-5 minūšu gājiena atgūšanos, kur pirmo 3 minūšu atgūšanās laikā pacienti tika randomizēti 1:1.

Tādējādi 1147 pacienti tika randomizēti divās grupās: 578 pacienti no grupas ar fizisko slodzi ar regadenosonu un 569 no grupas tikai ar regadenosonu tika randomizēti vai nu 3 minūšu atgūšanās grupā (fiziska slodze ar regadenosonu grupai) vai miera stāvoklī pēc vienas stundas grupā (tikai regadenosona grupai).

Abu grupu pacientiem (fiziska slodze ar regadenosonu un tikai regadenosons) 60-90 minūtes pēc regadenosona ievadīšanas tika uzņemta SPECT miokarda perfūzijas scintigrāfija (MPI).

Sākotnējā MPI skenēšana miera stāvoklī un MPI skenēšana fiziskas slodzes ar regadenosonu un tikai regadenosonu grupām veidoja MPI 1 fāzi.

Pēc tam abu grupu pacienti atgriezās pēc 1-14 dienām, lai veiktu otru slodzes MPI regadenosona pētījumu bez fiziskās slodzes.

Abu grupu pacientu sākotnējā MPI skenēšana miera stāvoklī un bez fiziskas slodzes pēc 1-14 dienām veidoja MPI 2 fāzi.

MPI1 un MPI2 attēli tika salīdzināti, lai noteiktu, vai nav perfūzijas defekti. Saskaņības līmenis starp MPI 1 (fiziska slodze ar regadenosonu) un MPI 2 lasījumiem bija līdzīgs kā saskaņības līmenis starp MPI 1 (tikai regadenosons) un MPI 2 lasījumiem.

Diviem pacientiem fiziskas slodzes ar regadenosonu grupā tika ziņots par nopietnu sirds blakusparādību. Pēc abu gadījumu izskatīšanas abiem pacientiem tika novēroti išēmiskie simptomi un EKG izmaiņas fiziskas slodzes vai atgūšanās laikā pirms regadenosona ievadīšanas. Pacientiem, kuri saņēma regadenosonu pēc 1 stundas pēc nepietiekamas fiziskas slodzes, nopietna sirds blakusparādība netika novērota.

#### *FFR mērījums*

FFR mērīšanai ir veikti pieci neatkarīgi pētījumi. Regadenosonu saņēma kopā 249 pacienti ar klīniskām indikācijām koronārās angiogrāfijas veikšanai ar invazīvu FFR mērīšanu. 88 no šiem pacientiem regadenosonu saņēma divreiz. FFR tika mērīts pēc intravenozas adenozīna infūzijas un intravenozas regadenosona injekcijas (400 µg). Vispirms tika ievadīts adenozīns, kam sekoja regadenosons, jo tā izraisītās hiperēmijas ilgums ir neprognozējams. Tika salīdzinātas izmērītās FFR vērtības.

Visbiežāk sastopamās sirds un asinsvadu slimības pacientu anamnēzē bija hipertensija, dislipidēmija/hiperholesterinēmija, cukura diabēts, smēķēšana, iepriekšēja PCI un MI.

Veicot FFR mērījumus, tika noteikta indukcijas išēmijas diagnoze saskaņā ar FFR mērījumu 0,8 ( $> 0,8$  norāda uz indukcijas išēmijas trūkumu, bet  $\leq 0,8$  liecina par indukcijas išēmijas esamību). Adenozīns tika uzskatīts par zelta standartu, lai novērtētu jutību, specifiskumu un precizitātes proporciju.

<b>Pētījums</b>	<b>Jutība</b>	<b>Specifiskums</b>	<b>Izvēlētā klasifikācija Kohena kappā</b>
<i>Stolker et al.</i> 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
<i>van Nunen et al.</i> 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

#### *Aminofilīns*

Novērots, ka aminofilīna (100 mg, ievada lēnas intravenozas injekcijas veidā 60 sekunžu laikā)

ievadīšana 1 minūti pēc 400 mikrogramu regadenosona ievadīšanas personām, kurām tiek veikta sirds katetrizācija, saīsina koronārās asins plūsmas atbildes reakcijas ilgumu pret regadenosonu, izmantojot ultrasonogrāfijas impulsa viļņu Doplera mērījumus. Aminofilīns ir izmantots regadenosona blakusparādību mazināšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Kofeīna ietekme

Pētījumā ar pieaugušiem pacientiem, kuri pakļauti farmakoloģiskās slodzes testam, izmantojot SPECT MPI ar regadenosonu, un ir randomizēti placebo (n=66) vai kofeīna (200 mg, n=70 vai 400 mg, n=71) ievadīšanai 90 minūtes pirms testa, kofeīns ietekmēja atgriezenisku perfūzijas defektu noteikšanas diagnostikas precizitāti ( $p < 0,001$ ). Ievadot kofeīnu ar regadenosonu, statistiska atšķirība starp 200 mg un 400 mg devām netika konstatēta. Arī 200 mg vai 400 mg kofeīna devām nebija acīmredzama ietekme uz regadenosona koncentrāciju plazmā.

#### Drošuma un panesības pārbaude

ADVANCE MPI 1 un ADVANCE MPI 2 pētījumā statistiski ticamas vērtības uzrādīja šādi iepriekš definēti drošuma un panesības mērķa kritēriji, kas salīdzināja regadenosonu ar adenozīnu: 1) regadenosona grupā bija zemāks gan sejas piesarkuma, sāpju krūtīs un elpas trūkuma simptomu grupu kopējais sastopamības biežums, gan smagums ( $0,9 \pm 0,03$  salīdzinājumā ar adenozīna grupu ( $1,3 \pm 0,05$ ); un 2) regadenosona grupā retāk novēroja sejas piesarkuma (21% salīdzinājumā ar 32%), sāpju krūtīs (28% salīdzinājumā ar 40%) un „rīkles, kakla vai žokļu sāpju” (7% salīdzinājumā ar 13%) simptomu grupas; regadenosona grupā biežāk novēroja galvassāpes (25% salīdzinājumā ar 16%).

#### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus regadenosona vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar miokarda perfūzijas traucējumiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Farmakoloģiskā slodzes testa veikšanai ar MPS regadenosonu ievada intravenozas injekcijas veidā. Regadenosona plazmas koncentrācijas-laika profils veselīgiem brīvprātīgajiem ir dabiski multi-eksponenciāls, un to vislabāk raksturo 3 nodalījumu modelis. Maksimālo regadenosona koncentrāciju plazmā sasniedz 1 līdz 4 minūtes pēc regadenosona injekcijas un tā sakrīt ar farmakodinamiskās atbildes reakcijas sākumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šīs sākotnējās fāzes pusperiods ir aptuveni 2 līdz 4 minūtes. Pēc tam seko starpfāze, kuras pusperiods ir vidēji 30 minūtes un kas sakrīt ar farmakodinamiskās iedarbības izzušanu. Terminālajā fāzē samazinās plazmas koncentrācija, un tās pusperiods ir aptuveni 2 stundas. Veselām personām devas diapazonā no 0,003-0,02 mg/kg (vai aptuveni no 0,18-1,2 mg) klīrenss, terminālais pusperiods vai izkļedes tilpums nav atkarīgs no devas.

#### Izkliede

Regadenosons vidēji izteikti saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (25-30%).

#### Biotransformācija

Regadenosona metabolisms cilvēkiem nav zināms. Veicot inkubāciju žurkas, suņa un cilvēka aknu mikrosomās, kā arī cilvēka hepatocītos, netika konstatēti nosakāmi regadenosona metabolīti. Pēc intravenozas ar radioaktīvu  $^{14}\text{C}$  iezīmēta regadenosona intravenozas ievadīšanas žurkām un suņiem vairums radioaktivitātes (85-96%) izdalījās neizmainīta regadenosona veidā. Šīs atradnes liecina, ka regadenosona metabolismam nav liela loma regadenosona eliminācijā.

#### Eliminācija

Veselīgiem brīvprātīgajiem 57% no regadenosona devas izdalījās neizmainītā veidā ar urīnu (diapazons no 19-77%), vidējais plazmas renālais klīrenss bija aptuveni 450 ml/min, t.i., lielāks par glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tas liecina, ka regadenosona eliminācijā nozīme ir nieru kanāliņu sekrēcijai.

#### Vairākas injekcijas

Veselīgiem brīvprātīgajiem tika pārbaudītas līdz trim secīgām regadenosona (100 un 200 µg) injekcijām

un divām secīgām 400 µg injekcijām gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem, kuriem bija nepieciešams veikt FFR mērījumu. Pēc katras regadenosona devas ievadīšanas attīstījās pārejošs no devas atkarīgs sirds darbības ātruma pieaugums, bet netika novērota konsekventa devas ietekme uz sistolisko asinsspiedienu. Kā novērots veselīgiem brīvprātīgajiem, vidējā koncentrācija plazmā pieauga ar devu saistītā veidā un pēc secīgām devām.

#### Īpašas pacientu grupas

Veicot populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā iekļauti brīvprātīgo un pacientu dati, tika konstatēts, ka regadenosona klīrenss samazinās paralēli ar kreatinīna klīrensa (CLcr) samazināšanos un palielinās, pieaugot ķermeņa svaram. Vecums, dzimums un rase regadenosona farmakokinētiku ietekmē minimāli.

#### Nieru darbības traucējumi

Regadenosona izkliede tika pētīta 18 personām ar dažādas pakāpes nieru funkcijas traucējumiem un 6 veselām personām. Palielinoties nieru darbības traucējumu smagumam no viegliem (CLcr 50 līdz < 80 ml/min) līdz vidēji smagiem (CLcr 30 līdz < 50 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr < 30 ml/min), samazinājās urīnā izdalītā neizmainītā regadenosona daudzums un renālais klīrenss, izraisot eliminācijas pusperiodu un AUC palielināšanos salīdzinājumā ar veselām personām (CLcr ≥ 80 ml/min). Tomēr maksimālās plazmas koncentrācijas, kā arī aprēķinātie izkļedes tilpumi bija līdzīgi starp grupām. Agrīnās stadijās pēc devas ievadīšanas, kad novēro izteiktāko farmakoloģisko iedarbību, plazmas koncentrācijas-laika profili būtiski nemainījās. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem, kuri saņem dialīzi, regadenosona farmakokinētika nav izvērtēta.

#### Aknu darbības traucējumi

Vairāk nekā 55% no regadenosona devas izdalījās neizmainītā veidā ar urīnu, un agrīnās stadijās pēc devas ievadīšanas, kad novēro klīniski būtisku farmakoloģisko iedarbību, plazmas koncentrāciju neietekmē klīrensu mazinoši faktori. Regadenosona farmakokinētikas parametri nav īpaši pētīti pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem. Tomēr, veicot statistiskā būtiskuma (*post-hoc*) analīzi divu 3. fāzes klīnisko pētījumu datiem, tika konstatēts, ka nelielā pacientu apakšgrupā, kuras laboratoriskās analīzes liecināja par aknu funkcijas traucējumiem (2,5 reizes palielināta transamināžu koncentrācija vai 1,5 reizes palielināta seruma bilirubīna koncentrācija vai protrombīna laiks), regadenosona farmakokinētika nemainījās. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums nedaudz ietekmē regadenosona farmakokinētiku. Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### Pediatrikā populācija

Regadenosona farmakokinētikas parametri pediatrikai populācijai (< 18 gadi) vēl nav pētīti.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai embriofetālo attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Žurkām un trušiem novēroja mātes un augļa toksicitātes pazīmes (samazinātu augļa svaru, osifikācijas aizkavēšanos [žurkām], mazāku metienu un dzīvi dzimušo mazuļu skaitu [trušiem]), bet teratogenitāte netika novērota. Augļa toksicitāti novēroja pēc atkārtotas ikdienas regadenosona ievadīšanas, bet devas pietiekami pārsniedza ieteicamo devu cilvēkam. Nav veikti fertilitātes, prenatālie un postnatālie pētījumi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts  
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts  
Propilēnglikols  
Dinātrijs edetāts  
Ūdens injekcijām

## **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

5 ml šķīdums vienreizējas lietošanas 1. klases stikla flakonā ar (butil) gumijas aizbāzni un alumīnija noslēgu.

Iepakojumā 1 flakons.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šīs zāles pirms ievadīšanas ir jāpārbauda vizuāli, vai tās nesatur piemaisījumus un nav mainījušas krāsu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norvēģija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/10/643/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 06.09.2010  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 24.04.2015

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rapiscan 400 mikrogramu šķīdums injekcijām  
regadenoson

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens 5 ml flakons satur 400 mikrogramus regadenosona (80 mikrogrami/ml).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, propilēnglikols, dinātrijs edetāts, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijai  
Viens flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Zāles lietojiet tikai medicīnas iestādēs, kur pieejama sirds monitorēšana un reanimācijas aparatūra.  
Tikai diagnostikas vajadzībām.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norvēģija

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/643/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods ar unikālu identifikatoru.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – CILVĒKAM SAPROTAMI DATI**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMĀ  
FLAKONA MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rapiscan 400 mikrogramu šķīdums injekcijai  
Regadenoson  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

400 mikrogrami

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Rapiscan 400 mikrogramu šķīdums injekcijām

Regadenoson

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rapiscan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīts Rapiscan
3. Kā tiek ievadīts Rapiscan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rapiscan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Rapiscan un kādam nolūkam to lieto

Rapiscan satur aktīvo vielu **regadenosonu**. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par *koronāro artēriju vazodilatatoriem*. Tas paplašina sirds artērijas un palielina sirdsdarbības ātrumu. Tādējādi sirds muskuļiem pieplūst vairāk asiņu.

Zāles lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

Rapiscan izmanto sirds skenēšanas izmeklējumam pieaugušajiem, ko sauc par **miokarda perfūzijas scintigrāfiju**.

Skenēšanā izmanto diagnostikas līdzekli, lai izveidotu attēlus. Šajos attēlos redzams, cik labi ar asinīm tiek apgādāts sirds muskulis. Parasti pirms skenēšanas tiek izmantots slidošais skrejceļš jeb tredmills, lai nodarbinātu sirdi. Fiziskās slodzes laikā organismā injicē nelielu daudzumu diagnostikas līdzekļa – parasti rokas vēnā. Pēc tam tiek uzņemti sirds attēli. Tad ārsts var redzēt, vai slodzes laikā sirds muskuļi saņem pietiekoši daudz asiņu.

Ja Jūs nespējat veikt pietiekamas intensitātes fizisko slodzi, lai sasniegtu atbilstošu slodzes līmeni sirdij, tiks injicēts Rapiscan, lai sirdij nodrošinātu līdzīgu noslodzi un sasniegtu asins plūsmas pieaugumu.

Rapiscan lieto arī sirds katetrizācijas un koronāro artēriju attēldiagnostikas laikā (invazīvā koronāro artēriju angiogrāfija), lai paplašinātu sirds artērijas un noteiktu spiediena starpību, ko izraisa sašaurinājums vienā vai vairākās artērijās. Sirds katetrizācijas laikā, tieva caurule, ko sauc par katetru, tiek ievadīta vai nu caur femorālo, vai radiālo artēriju un caur asinsvadiem tiek virzīta uz sirdi. Ārsts, kas veic katetrizāciju, var vēlēties izmērīt arī spiediena starpību (frakcionētās plūsmas rezerve), kas rodas sašaurinājuma dēļ vienā vai vairākās sirds artērijās.

#### 2. Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīts Rapiscan

**Nelietojiet Rapiscan šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **lēna sirdsdarbība** (augstas pakāpes atrioventrikulārā blokāde vai sinusa mezgla vājuma sindroms) un Jums nav ievietots kardiostimulators;
- ja Jums ir **sāpes krūtīs**, kas parādās negaidīti (nestabila stenokardija) un stāvoklis nav uzlabojies pēc ārstēšanas;

- ja Jums ir **zems asinsspiediens** (hipotensija);
- ja Jums ir **sirds mazspēja**;
- ja **Jums ir alerģija** pret regadenosonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### **Pirms Rapiscan lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**

Informējiet savu ārstu pirms Rapiscan ievadīšanas:

- ja Jums **nesen ir bijusi nopietna sirds slimība** (piemēram, sirdslēkme vai patoloģisks sirds ritms);
- ja Jums ir ļoti ātrs vai nevienmērīgs sirds ritms (priekškambaru mirgošana vai priekškambaru plandīšanās);
- ja Jums ir nekontrolēts augsts asinsspiediens, it īpaši, ja vienlaikus bijušas nesenas deguna asiņošanas, galvassāpju un neskaidras redzes vai redzes dubultošanās epizodes;
- ja Jums ir bijuši mikroinsulti (jeb pārejošas išēmiskas lēkmes);
- ja Jums ir sirds ritma traucējumi, ko sauc par **pagarināta QT intervāla sindromu**;
- ja Jums ir bijušas **atrioventrikulārās blokādes** epizodes (kuru laikā var palēnināties sirdsdarbība) vai **ļoti lēna sirdsdarbība**;
- ja Jums ir jebkādi **sirdsdarbības** vai **asinsvadu sistēmas traucējumi**, īpaši tādi, kas **pasliktinās**, ja samazinās asinsspiediens. Tie ietver mazu asins tilpumu (izraisa, piemēram, smaga caureja vai dehidratācija, vai urīndzenošu līdzekļu lietošana), iekaisumu ap sirdi (perikardītu) un dažas sirds vārstuļu vai artēriju slimības (piemēram, aortas vai mitrālā stenoze);
- ja Jums ir stāvoklis, kas izraisa lēkmes (krampjus), piemēram, epilepsija, vai arī Jums jebkad ir bijušas krampju lēkmes;
- ja Jums ir **astma** vai **plaušu slimības**.

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, **pastāstiet par to savam ārstam pirms injekcijas saņemšanas**.

### **Bērni un pusaudži**

Rapiscan nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Rapiscan**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot šādas zāles:**

- **teofilīnu** – zāles, ko izmanto astmas un citu plaušu slimību ārstēšanai, **nedrīkst lietot vismaz 12 stundas pirms** Rapiscan ievadīšanas, jo tas var aizkavēt Rapiscan iedarbību;
- **dipiridamolu** – zāles, ko izmanto asins trombu veidošanās profilaksei, **nedrīkst lietot vismaz divas dienas pirms** Rapiscan ievadīšanas, jo tas var mainīt Rapiscan iedarbību.

### **Rapiscan kopā ar uzturu un dzērienu**

Nelietojiet uzturu vai dzērienus, kas satur kofeīnu (piemēram, tēju, kafiju, kakao, kokakolu vai šokolādi) vismaz 12 stundas pirms Rapiscan ievadīšanas. Tas nepieciešams tādēļ, ka kofeīns var ietekmēt Rapiscan iedarbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Pirms Rapiscan ievadīšanas izstāstiet ārstam:

- ja Jūs **esat grūtniece**, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Nav pietiekamu datu par Rapiscan lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota kaitīga ietekme, bet nav zināms, vai pastāv risks cilvēkam. Ārsts Jums ievadīs Rapiscan tikai tad, ja tas būs absolūti nepieciešams;
- ja **barojat bērnu ar krūti**. Nav zināms, vai Rapiscan izdalās pienā, un to ievadīs tikai tad, ja ārsts to uzskatīs par absolūti nepieciešamu. Jums vajadzētu izvairīties no barošanas ar krūti vismaz 10 stundas pēc Rapiscan ievadīšanas.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Rapiscan var izraisīt reiboni. Zāles var izraisīt citus simptomus (galvassāpes vai elpas trūkumu), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Šie simptomi parasti nepastāv ilgāk par 30 minūtēm. Nevadiet transportlīdzekļus vai neapkalpoiet mehānismus, kamēr šie simptomi nav mazinājušies.

### **Rapiscan satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Pēc tam, kad būsiet saņēmis Rapiscan, Jums tiks ievadīta nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcija, kas satur 45 mg nātrija. Jāievēro, ja Jums ir kontrolēta nātrija diēta.

## **3. Kā tiek ievadīts Rapiscan**

**Rapiscan injicē veselības aprūpes profesionālis** (ārsts, medmāsa vai laborants) medicīnas iestādē, kur iespējams veikt sirds un asinsspiediena uzraudzību. To ievada tieši vēnā, kā vienreizēju devu 400 mikrogramu 5 ml šķīduma; injekcijas veikšanai būs nepieciešamas aptuveni 10 sekundes. Injicējamā deva nav atkarīga no Jūsu svara.

**Jums injicēs arī** 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu (5 ml) un nelielu daudzumu diagnostikas līdzekļa.

**Kad Jums ievadīs Rapiscan**, Jūsu sirdsdarbība strauji paātrināsies. Jūsu sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu uzraudzīs.

**Pēc Rapiscan injekcijas** Jums vajadzēs pasēdēt vai pagulēt, kamēr sirdsdarbība un asinsspiediens sasniegs normālo līmeni. Ārsts, medmāsa vai laborants pateiks, kad Jūs varēsiet piecelties.

Sirds skenēšana tiks veikta, kad būs pagājis pietiekoši ilgs laiks, lai diagnostikas līdzeklis sasniegtu sirds muskuli.

Sirds artēriju kateterizācijas laikā ārsts var izmērīt spiediena starpību (sauktu arī par frakcionētu plūsmas rezervi - FFR), ko izraisa vienas vai vairāku sirds artēriju sašaurināšanās.

Ja tas tiek uzskatīts par vajadzīgu, lai veiktu šāda spiediena starpības mērīšanu vienā un tajā pašā katetrizēšanas procedūrā, otro 400 mikrogramu devu drīkst injicēt vismaz 10 minūtes pēc pirmās devas. Sirdsdarbības ātrums un asinsspiediens tiek uzraudzīts visas procedūras laikā.

### **Ja Jums tiek ievadīts Rapiscan vairāk nekā noteikts**

Dažiem cilvēkiem novēro piesarkumu, reiboni un paātrinātu sirdsdarbību, kad viņiem tiek ievadīts pārāk daudz Rapiscan. Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir smagas blakusparādības vai ka Rapiscan iedarbība novērojama pārāk ilgi, viņš var injicēt zāles, ko sauc par aminofilīnu, kas mazina šos simptomus.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Blakusparādības parasti ir vieglas.** Parasti tās parādās neilgi pēc Rapiscan injekcijas un **parasti izzūd 30 minūšu laikā**. Parasti tām nav nepieciešama ārstēšana.

### **Nopietnākas blakusparādības ir šādas:**

- pēkšņa sirds apstāšanās vai sirds bojājums, sirdsdarbības blokāde (sirds elektriskā signāla vadīšanas traucējumi, kad signāls netiek pārvadīts no priekškambariem uz kambariem), ātra sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt ģīboni vai mikroinsultus (tai skaitā sejas muskuļu vājums vai nespēja parunāt). Retos gadījumos Rapiscan var izraisīt insultu (zināms arī kā

- cerebrovaskulārs notikums);
- alerģiskas reakcijas, kas var izraisīt izsitumus, čulgas, zemādas pietūkumu pie acīm vai kakla, kakla pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu, pēc Rapiscan injicēšanas var izpausties uzreiz vai ar aizkavēšanos.

Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums šķiet, ka Jums ir smaga blakusparādība. Ārsts šādā gadījumā var Jums injicēt zāles, ko sauc par aminofilīnu, kas mazina šos simptomus.

### **Ļoti bieži**

(var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes, reibonis;
- elpas trūkums;
- sāpes krūtīs;
- izmaiņas sirdsdarbības pierakstā (elektrokardiogrammā);
- sejas piesarkums;
- diskomforta sajūta kuņģī.

### **Bieži**

(var skart līdz pat 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes sirdī (stenokardija), patoloģisks sirds ritms, ātra sirdsdarbība, sajūta, ka izkrīt kāds sirds sitiens, sirds dauzīšanās, ātra vai pārāk spēcīga sirdsdarbība (sirdsklauves);
- zems asinsspiediens;
- saspringuma sajūta rīklē, rīkles kairinājums, klepus;
- vemšana, slikta dūša;
- slikta pašsajūta vai vājums;
- pārmērīga svīšana;
- sāpes mugurā, rokās, kājās, kaklā vai žoklī;
- diskomforta sajūta kaulos un muskuļos;
- kņudēšanas un durstīšanas sajūta, samazināts jutīgums, garšas izmaiņas;
- diskomforta sajūta mutē.

### **Retāka**

(var skart līdz pat 1 no 10 no 1 00):

- pēkšņa sirds apstāšanās vai sirds bojājums, sirdsdarbības blokāde (sirds elektriskā signāla vadīšanas traucējumi, kad signāls netiek pārvadīts no priekškambariem uz kambariem), lēna sirdsdarbība;
- krampju lēkmes, ģībonis, mikroinsulti (tai skaitā sejas muskuļu vājums vai nespēja parunāt), pavājināta atbildes reakcija (kas var ietvert komatozu stāvokli), drebuļi, miegainība;
- alerģiskas reakcijas, kas var izraisīt izsitumus, čulgas, zemādas pietūkumu pie acīm vai kakla, kakla pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu;
- sēcoša elpošana;
- ātra elpošana;
- augsts asinsspiediens, bālums, aukstas ekstremitātes;
- neskaidra redze, sāpes acīs;
- trauksme, miega traucējumi;
- troksnis ausīs;
- vēdera uzpūšanās, caureja, izkārnījumu nesaturēšana;
- ādas apsārtums;
- sāpes locītavās;
- sāpes vai diskomforts ap injekcijas vietu, sāpes ķermenī.

### **Nav zināmi**

(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas);
- elpošanas apstāšanās.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rapiscan**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc EXP/Der. līdz. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet Rapiscan, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai redzami piemaisījumi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Par šo zāļu uzglabāšanu un izmešanu būs atbildīgi veselības aprūpes speciālisti.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rapiscan satur**

Rapiscan aktīvā viela ir regadenosons. Viens 5 ml Rapiscan flakons satur 400 mikrogramus regadenosona.

Citas sastāvdaļas ir: nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, propilēnglikols, dinātrija edetāts, ūdens injekcijām.

### **Rapiscan ārējais izskats un iepakojums**

Rapiscan šķīdums injekcijai ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām. Rapiscan tiek piegādāts kastītē, kas satur vienreizējas lietošanas 5 ml stikla flakonu ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņa noslēgu.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norvēģija

Ražotājs:

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

Rapiscan jāievada ātras, 10 sekunžu ilgas injekcijas veidā perifērā vēnā, izmantojot 22. izmēra vai lielāku katetru vai adatu.

Tūlīt pēc Rapiscan injekcijas jāievada 5 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijai.

Diagnostikas līdzekli miokarda perfūzijas scintigrāfijai jāievada 10-20 sekundes pēc nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijai ievadīšanas. Diagnostikas līdzekli var ievadīt tajā pašā katetrā, kurā tika ievadīts Rapiscan.

Frakcionētās plūsmas rezerves (FFR) mērīšanai Rapiscan jāievada ātras, 10 sekunžu ilgas injekcijas veidā perifērā vēnā, izmantojot 22. izmēra vai lielāku katetru vai adatu. Tūlīt pēc Rapiscan injekcijas jāievada 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijai. Jāievēro standarta kateterizācijas un FFR mērījuma tehnikas, un FFR jāreģistrē kā zemākā Pd/Pa vērtība, kas sasniegta vienmērīgas maksimālās hiperēmijas laikā.

Ja tas tiek uzskatīts par vajadzīgu, otro 400 mikrogramu devu drīkst injicēt vismaz 10 minūtes pēc pirmās devas, lai veiktu FFR mērījumu tās pašas kateterizācijas procedūras laikā.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Šīs zāles pirms ievadīšanas ir jāpārbauda vizuāli, vai tās nesatur piemaisījumus un nav mainījušas krāsu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sīkākas informācijas iegūšanai skatīt visu Zāļu aprakstu.