

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rapiscan 400 mikrogramov injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mikrogramov regadenozonu (80 mikrogramov/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Rapiscan je selektívny koronárny vazodilatátor na použitie u dospelých ako farmakologická záťažová látka pre:

- perfúziu scintigrafii myokardu (*myocardial perfusion imaging*, MPI) u pacientov, ktorí nemôžu podstúpiť príslušnú fyzickú záťaž.
- meranie frakčnej prietokovej rezervy (*fractional flow reserve* FFR) stenózy jednej koronárnej artérie v priebehu invazívnej koronarografie, keď nie sú očakávané opakované merania FFR (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Rapiscanom je obmedzená na používanie v zdravotníckom zariadení, kde je k dispozícii vybavenie na sledovanie činnosti a resuscitáciu srdca.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna injekcia obsahujúca 400 mikrogramov regadenozonu (5 ml) podaná do periférnej žily, pričom nie je potrebná žiadna úprava dávky podľa telesnej hmotnosti.

Pacienti sa majú vyhnúť požívaniu produktov obsahujúcich metylxantíny (napr. kofeín) a liekov obsahujúcich teofylín po dobu najmenej 12 hodín pred podaním Rapiscanu (pozri časť 4.5).

Ak je to možné, dipyridamol sa má vysadiť najmenej dva dni pred podaním Rapiscanu (pozri časť 4.5).

Na zmiernenie závažných a/alebo pretrvávajúcich nežiaducich účinkov regadenozonu sa môže použiť aminofylín, ale netreba ho používať výlučne na účel ukončenia záchvatu vyvolaného Rapiscanom (pozri časť 4.4).

Regadenozon spôsobuje rýchle zvýšenie srdcového rytmu (pozri časti 4.4 a 5.1). Pacienti majú zostať sedieť alebo ležať a majú byť sledovaní v častých intervaloch po injekcii, až kým sa parametre EKG, srdcový rytmus a krvný tlak nevrátia na hodnoty pred podaním dávky.

Opakované použitie

Na použitie u MPI: Tento liek sa smie podať iba raz za 24 hodín. Bezpečnosť a znášanlivosť opakovaného použitia tohto lieku počas 24 hodín sa neskúmala.

Na použitie u FFR: Tento liek nie je vhodné podávať viac ako 2-krát za 24 hodín s odstupom minimálne 10 minút. Pre druhé podanie Rapiscanu s odstupom 10 minút v priebehu 24 hodín nie sú k dispozícii plné bezpečnostné údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť regadenozonu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Perfúzna scintigrafia myokardu (MPI):

- Rapiscan sa má podávať ako rýchla, 10-sekundová injekcia do periférnej žily použitím ihly alebo katétra veľkosti 22 G alebo väčších. Okamžite po injekcii Rapiscanu sa má podať 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%).
- Akvizičný protokol pre MPI má byť v súlade s usmerneniami pre klinickú prax.

Frakčná prietoková rezerva (FFR):

- Rapiscan sa má podávať ako rýchla, 10-sekundová injekcia do periférnej žily použitím ihly alebo katétra veľkosti 22 G alebo väčších.
- Okamžite po injekcii Rapiscanu sa má podať 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%).
- FFR zmerajte ako najnižšiu hodnotu Pd/Pa dosiahnutú v priebehu hyperémie v stabilnom stave.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1).
- Atrioventrikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa alebo dysfunkcia sínusového uzla, pokiaľ títo pacienti nemajú fungujúci kardiosťimulátor.
- Nestabilná angína pectoris, ktorá nie je stabilizovaná medikamentóznou liečbou.
- Závažná hypotenzia.
- Dekompenzované zlyhanie srdca.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Regadenozon môže spôsobovať závažné a život ohrozujúce reakcie vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie (pozri aj časť 4.8). Má sa nepretržite sledovať EKG a v častých intervaloch sa majú sledovať životné funkcie, až kým sa parametre EKG, srdcový rytmus a krvný tlak nevrátia na hodnoty pred podaním dávky. Regadenozon sa má používať opatrne a má sa podávať iba v zdravotníckom zariadení,

kde je k dispozícii vybavenie na sledovanie činnosti a resuscitáciu srdca. Aminofylín sa môže podávať v dávkach v rozsahu od 50 mg do 250 mg pomalou intravenóznou injekciou (50 mg až 100 mg po dobu 30-60 sekúnd) na zmiernenie závažných a/alebo pretrvávajúcich nežiaducich účinkov regadenozonu, ale netreba ho používať výlučne na účel ukončenia záchvatu vyvolaného regadenozonom.

Ischémia myokardu

Ischémia vyvolaná farmakologickými záťažovými látkami ako je regadenozon môže mať za následok fatálne zastavenie srdca, život ohrozujúce ventrikulárne arytmie a infarkt myokardu.

Regadenozon je potrebné používať s opatrnosťou u pacientov s infarktom myokardu v anamnéze. Klinické skúšanie pre MPI jednofotónovou emisnou počítačovou tomografiou (*single photon emission computed tomography*, SPECT) vykonané s regadenozonom vylúčilo pacientov s nedávnym infarktom myokardu (v priebehu uplynulých 3 mesiacov). Klinické skúšania pre meranie FFR vylúčili pacientov s akútnym infarktom myokardu alebo akútnym infarktom myokardu v priebehu posledných 5 dní.

Blokáda sinoatriálneho a atrioventrikulárneho uzla

Agonisty adenosínových receptorov, vrátane regadenozonu, môžu oslabiť činnosť sinoatriálneho (SA) a AV uzla a môžu spôsobiť AV blokádu prvého, druhého alebo tretieho stupňa alebo sínusovú bradykardiu.

Hypotenzia

Agonisty adenosínových receptorov, vrátane regadenozonu, vyvolávajú arteriálnu vazodilatáciu a hypotenziu. Riziko závažnej hypotenzie môže byť vyššie u pacientov s autonómnou dysfunkciou, hypovolémiou, stenózou hlavného kmeňa ľavej koronárnej artérie, valvulárnou stenózou srdca, perikarditídou alebo perikardiálnymi efúziami alebo stenózou karotickej artérie s cerebrovaskulárnou insuficienciou.

Zvýšený krvný tlak

Regadenozon môže spôsobiť klinicky významné zvýšenia krvného tlaku, ktoré môžu u niektorých pacientov viesť k hypertenznej kríze (pozri časť 4.8). Riziko významných zvýšení krvného tlaku môže byť vyššie u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Treba zväziť oddialenie podávania regadenozonu, až kým krvný tlak nie je spoľahlivo kontrolovaný.

Kombinácia s fyzickou aktivitou

Použitie regadenozonu zahŕňajúce fyzickú aktivitu súvisí so závažnými nežiaducimi reakciami vrátane hypotenzie, hypertenzie, synkopy a zastavením srdca. U pacientov, u ktorých sa vyskytli príznaky alebo prejavy naznačujúce akútnu srdcovú ischémiu počas fyzickej aktivity alebo oddychu, bude riziko výskytu závažných nežiaducich reakcií pravdepodobne veľmi vysoké.

Prechodné ischemické záchvaty a cievna mozgová príhoda

Regadenozon môže spôsobiť prechodný ischemický záchvat (pozri časť 4.8). V období po uvedení na trh boli hlásené cievne mozgové príhody (cerebrovascular accident, CVA).

Riziko záchvatu

Pri podávaní regadenozonu pacientom so záchvatmi v anamnéze alebo inými rizikovými faktormi záchvatov, vrátane súbežného podávania liekov znižujúcich prah pre vznik záchvatu (napr. antipsychotiká, antidepresíva, teofylíny, tramadol, systémové steroidy a chinolóny), je potrebná opatrnosť.

Aminofylín sa má použiť s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú v anamnéze záchvaty alebo iné rizikové faktory, pretože môže predĺžiť záchvat alebo spôsobiť viacnásobné záchvaty kvôli svojmu konvulzívnomu účinku. Preto sa neodporúča podávať aminofylín výlučne na účel ukončenia záchvatu vyvolaného regadenozonom.

Atriálna fibrilácia alebo chvenie

regadenozon je potrebné používať s opatnosťou u pacientov s atriálnou fibriláciou alebo chvením v anamnéze. V období po uvedení na trh sa vyskytli prípady zhoršenia atriálnej fibrilácie alebo jej opakovaného výskytu po podaní regadenozonu.

Bronchokonstrikcia

Regadenozon môže spôsobovať bronchokonstrikciu a zastavenie dýchania (pozri časť 4.8), najmä u pacientov so známou bronchokonstrikciou alebo s podozrením na bronchokonstrikciu, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) alebo astmou. Pred podaním regadenozonu musia byť k dispozícii príslušné opatrenia pre liečbu bronchodilatátormi a vybavenie na resuscitáciu.

Syndróm predĺženého intervalu QT

Regadenozon stimuluje sympatický výstup a môže zvyšovať riziko ventrikulárnych tachyarytmií u pacientov so syndrómom predĺženého intervalu QT.

Upozornenia súvisiace s pomocnými látkami

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Avšak injekcia roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%) podávaná po regadenozone obsahuje 45 mg sodíka. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metylxantíny

Metylxantíny (napríklad kofeín a teofylín) sú nešpecifické antagonisty adenosínových receptorov a môžu ovplyvňovať vazodilatačnú aktivitu regadenozonu (pozri časť 5.1). Pacienti sa majú vyhnúť požívaniu liekov obsahujúcich metyloxantíny a liekov obsahujúcich teofylín po dobu najmenej 12 hodín pred podaním regadenozonu (pozri časť 4.2).

Dipyridamol

Dipyridamol zvyšuje hladiny adenosínu v krvi a pri zvýšení hladín adenosínu v krvi sa môže zmeniť odozva na regadenozon. Ak je to možné, dipyridamol sa má vysadiť najmenej dva dni pred podaním regadenozonu (pozri časť 4.2).

Kardioaktívne lieky

V klinických štúdiách sa regadenozon podával pacientom užívajúcim iné kardioaktívne lieky (t. j. β -blokátory, blokátory vápnikových kanálov, inhibítory ACE, nitráty, srdcové glykozidy a blokátory angiotenzínových receptorov) bez viditeľných účinkov na profil bezpečnosti alebo účinnosti regadenozonu.

Ďalšie interakcie

Regadenozon neinhibuje metabolizmus substrátov pre enzýmy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4 v mikrozómoch ľudskej pečene, čo naznačuje, že je nepravdepodobné, aby mal vplyv na farmakokinetické vlastnosti liekov metabolizovaných týmito enzýmami cytochrómu P450.

Regadenozon významne neinhibuje transportéry OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 alebo ENT2 pri 1 μ M a údaje sú nedostatočné na vyvodenie rizika interakcií na úrovni týchto transportérov za predpokladu, že vo väčšine prípadov bola hodnotená jediná koncentrácia.

Regadenozon môže mať mierny inhibičný vplyv na aktívny renálny transportér, OCT2, a zistilo sa, že je pravdepodobným substrátom pre transport sprostredkovaný BCRP, ENT1 alebo ENT2. Pri zohľadnení navrhovanej dĺžky použitia však vplyvy transportérov liekov nie sú pravdepodobne klinicky relevantné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii príslušné údaje o použití regadenozonu u gravidných žien. Nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách zamerané na pre a postnatálny vývoj. V štúdiách embryofetálneho vývoja sa pozorovala fetotoxicita, avšak nepozorovala sa žiadna teratogenita (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Regadenozon sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa regadenozon vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie regadenozonu do mlieka sa na zvieratách neskúmalo. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu regadenozonom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Ak sa podáva regadenozon, žena nemá dojčiť po dobu najmenej 10 hodín (t. j. po dobu najmenej 5-násobku polčasu plazmatickej eliminácie) po podaní regadenozonu.

Fertilita

Neuskutočnili a žiadne štúdie fertility s regadenozonom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Krátko po podaní regadenozonu sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ako napríklad závrat, bolesť hlavy a dýšpnoe (pozri časť 4.8). Avšak väčšina nežiaducich účinkov je mierna a prechodná, pričom ustúpi do 30 minút po podaní regadenozonu. Preto sa u regadenozonu dá očakávať, že po dokončení liečby a ustúpení týchto účinkov nebude mať žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky boli u väčšiny pacientov dostávajúcich regadenozon v klinických štúdiách mierne, prechodné (zvyčajne ustúpili do 30 minút po podaní regadenozonu) a nevyžadovali žiadny lekársky zákrok. Nežiaduce účinky sa vyskytli u približne 80 % pacientov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami počas klinických štúdií boli celkovo u 1 651 pacientov/dobrovoľníkov nasledujúce: dýšpnoe (29 %), bolesť hlavy (27 %), návaly tepla (23 %), bolesť v hrudi (19 %), zmeny segmentu ST na elektrokardiograme (18 %), gastrointestinálna nevoľnosť (15 %) a závrat (11 %).

Regadenozon môže spôsobovať ischémiu myokardu (potenciálne spojenú s fatálnym zastavením srdca, život ohrozujúcimi ventrikulárnymi arytmiami a infarktomyokardu), hypotenziu vedúcu k synkope a prechodným ischemickým záchvatom, zvýšený krvný tlak vedúci k hypertenzii a hypertenzným krízam a blokádu SA/AV uzla vedúcu k AV blokáde prvého, druhého alebo tretieho stupňa alebo sínusovej bradykardii vyžadujúcej lekársky zákrok (pozri časť 4.4). Nástup príznakov precitlivenosti (vyrážka, žihľavka, angioedém, anafylaxia a/alebo nepriedušnosť hrdla) môže byť okamžitý alebo oneskorený. Na zmiernenie závažných alebo pretrvávajúcich nežiaducich účinkov regadenozonu sa môže použiť aminofylín, ale netreba ho používať výlučne na účel ukončenia záchvatu vyvolaného regadenozonom (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov regadenozonu je založené na údajoch o bezpečnosti z klinických štúdií a postmarketingových skúseností. Všetky nežiaduce účinky sú uvedené v tabuľke nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| | |
|------------------------------------|--|
| <i>Poruchy imunitného systému:</i> | |
| Menej časté | Reakcie precitlivenosti zahrňujúce: vyrážky, žihľavku, angioedém, anafylaxiu a/alebo nepriedušnosť hrdla |
| <i>Psychické poruchy:</i> | |
| Menej časté | Úzkosť, nespavosť |
| <i>Poruchy nervového systému:</i> | |

| | |
|--|--|
| Veľmi časté | Bolesť hlavy, závrat |
| Časté | Parestézia, hypestézia, dysgeúzia |
| Menej časté | Konvulzie, synkopa, prechodný ischemický záchvat, nereagovanie na stimuly, znížená úroveň vedomia, trasenie, ospalosť |
| Zriedkavé | Cievna mozgová príhoda |
| <i>Poruchy oka:</i> | |
| Menej časté | Rozmazané videnie, bolesť očí |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu:</i> | |
| Menej časté | Tinnitus |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i> | |
| Veľmi časté | Zmeny segmentu ST na elektrokardiograme |
| Časté | Angína pectoris, atrioventrikulárna blokáda, tachykardia, palpitácie, iné anomálie EKG vrátane predĺženého upraveného intervalu QT na elektrokardiograme |
| Menej časté | Zastavenie srdca, infarkt myokardu, úplná AV blokáda, bradykardia, atriálne chvenie, nový nástup, zhoršenie alebo opakovaný výskyt atriálnej fibrilácie |
| <i>Poruchy ciev:</i> | |
| Veľmi časté | Návaly tepla |
| Časté | Hypotenzia |
| Menej časté | Hypertenzia, bledosť, studené končatiny |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i> | |
| Veľmi časté | Dyspnoe |
| Časté | Zvierať v hrdle, podráždenie hrdla, kašeľ |
| Menej časté | Tachypnoe, sipot |
| Neznáme | Bronchospazmus, zastavenie dýchania |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i> | |
| Veľmi časté | Gastrointestinálna nevoľnosť |
| Časté | Vracanie, nevoľnosť, nepríjemný pocit v ústach |
| Menej časté | Distenzia brucha, hnačka, inkontinencia stolice |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i> | |
| Časté | Hyperhidróza |
| Menej časté | Erytém |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i> | |
| Časté | Bolesť chrbta, krku alebo čeluste, bolesť končatín, nepríjemný pocit v svaloch a kostiach |
| Menej časté | Artralgia |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i> | |
| Veľmi časté | Bolesť v hrudi |
| Časté | Celkový nepríjemný pocit, asténia |
| Menej časté | Bolesť v mieste vpichu injekcie, celková bolesť tela |

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Ischémia vyvolaná farmakologickými záťažovými látkami môže mať za následok fatálne zastavenie srdca, život ohrozujúce ventrikulárne arytmie a infarkt myokardu. Pred podaním regadenozonu musí byť k dispozícii vybavenie na resuscitáciu srdca a vyškolený personál (pozri časť 4.4).

Blokáda sinoatriálneho a atrioventrikulárneho uzla

Regadenozon môže oslabiť SA a AV uzly a môžu spôsobiť AV blokádu prvého, druhého alebo tretieho stupňa alebo sínusovú bradykardiu vyžadujúcu lekársky zákrok. V klinických štúdiách sa do 2 hodín od podania regadenozonu vyvinula u 3 % pacientov AV blokáda prvého stupňa (predĺženie PR > 220 ms); u jedného pacienta dostávajúceho regadenozon sa pozorovala prechodná AV blokáda druhého stupňa s jedným vynechaným srdcovým sťahom. Z postmarketingových skúseností bola hlásená srdcová blokáda tretieho stupňa a asystola, ktoré sa vyskytli do niekoľkých minút od podania regadenozonu.

Hypotenzia

Agonisty adenosínových receptorov, vrátane regadenozonu, vyvolávajú arteriálnu vazodilatáciu a hypotenziu. V klinických štúdiách sa pozoroval znížený systolický krvný tlak (> 35 mm Hg) u 7 % pacientov a znížený diastolický krvný tlak (> 25 mm Hg) u 4 % pacientov, vyskytujúci sa do 45 minút od podania regadenozonu. Riziko závažnej hypotenzie môže byť vyššie u pacientov s autonómnou dysfunkciou, hypovolémiou, stenózou hlavného kmeňa hlavnej koronárnej artérie, valvulárnou stenózou srdca, perikarditídou alebo perikardiálnymi efúziami alebo stenózou karotickej artérie s cerebrovaskulárnou insuficienciou. Z postmarketingových skúseností bola hlásená synkopa a prechodné ischemické záchvaty.

Zvýšený krvný tlak

V klinických skúšaní sa pozorovalo zvýšenie systolického krvného tlaku (≥ 50 mm Hg) u 0,7 % pacientov a zvýšenie diastolického krvného tlaku (≥ 30 mm Hg) u 0,5 % pacientov. Väčšina zvýšení odoznela do 10 až 15 minút, ale v niektorých prípadoch sa zvýšenia pozorovali 45 minút po podaní.

Syndróm predĺženého intervalu QT

Regadenozon zvyšuje sympatický tonus, čo spôsobuje zvýšenie srdcového rytmu a skrátenie intervalu QT. U pacientov so syndrómom predĺženého intervalu QT môže sympatická stimulácia spôsobiť menšie skrátenie intervalu QT než je obvyklé a môže dokonca spôsobiť paradoxné predĺženie intervalu QT. U týchto pacientov sa môže vyskytnúť fenomén R na T, kedy predčasný sťah preruší T vlnu predchádzajúceho sťahu, čo zvyšuje riziko ventrikulárnej tachyarytmie.

Bolesť hlavy

Bolesť hlavy bola hlásená u 27 % pacientov dostávajúcich regadenozon v klinických štúdiách. Bolesť hlavy sa považovala za závažnú u 3 % pacientov.

Populácia starších pacientov

U starších pacientov (vo veku ≥ 75 rokov; $n = 321$) bol profil nežiaducich účinkov podobný ako u mladších pacientov (vek < 65 rokov; $n = 1\ 016$), výskyt hypotenzie bol však vyšší (2 % oproti < 1 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi boli príznaky ako sú návaly tepla, závrat a zvýšený srdcový rytmus vyhodnotené ako netolerovateľné pri dávkach regadenozonu vyšších ako 0,02 mg/kg.

Liečba

Aminofylín sa môže použiť na zmiernenie závažných alebo pretrvávajúcich nežiaducich reakcií na regadenozon. Podávanie aminofylínu výhradne na účely ukončenia záchvatov vyvolaných regadenozonom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaká, iné kardiaká, ATC kód: C01EB21

Mechanizmus účinku

Regadenozon je agonista s nízkou afinitou ($K_i \approx 1,3$ μM) k adenosínovému receptoru A_{2A}, s najmenej 10-násobne nižšou afinitou k adenosínovému receptoru A₁ ($K_i > 16,5$ μM) a veľmi nízkou alebo žiadnou afinitou k adenosínovým receptorom A_{2B} a A₃. Aktivácia adenosínového receptora A_{2A} spôsobuje koronárnu vazodilatáciu a zvyšuje koronárny prietok krvi (*coronary blood flow*, CBF). Napriek nízkej afinite k adenosínovému receptoru A_{2A} mal regadenozon vysokú schopnosť zvyšovať

koronárnu vodivosť v izolovaných srdciach potkanov a morčiat, s hodnotami EC₅₀ 6,4 nM a 6,7-18,6 nM. Regadenozon vykazoval selektivitu (≥ 215 -násobnú) pre zvyšovanie koronárnej vodivosti (odpoveď sprostredkovaná A_{2A}) v porovnaní k spomaleniu prietoku srdcového AV uzla (odpoveď sprostredkovaná A₁) ako bolo preukázané meraním času prietoku AV (na srdciach potkanov) alebo intervalu S-H (na srdciach morčiat). Regadenozon prioritne zvyšoval prietok krvi v koronárnych arteriálnych riečiskách oproti periférnym (predné končatiny, mozog, pľúca) arteriálnym riečiskám u anestetizovaných psov.

Farmakodynamické účinky

Koronárny prietok krvi

Regadenozon spôsobuje rýchle zvýšenie CBF, ktoré sa udržuje krátku dobu. U pacientov podstupujúcich koronárnu katetrizáciu sa na meranie priemernej maximálnej rýchlosti (*average peak velocity*, APV) CBF pred a do 30 minút po podaní regadenozonu (400 mikrogramov, intravenózne) používala dopplerovská ultrasonografia s impulzne modulovanou nosnou vlnou (*pulsed-wave*). Priemerná hodnota APV sa do 30 sekúnd zvýšila na viac než dvojnásobok počiatkovej hodnoty a do 10 minút sa znížila na menej než polovicu hodnoty pri maximálnom účinku (pozri časť 5.2).

Absorpcia rádiofarmaka do myokardu je úmerná CBF. Keďže regadenozon zvyšuje prietok krvi v normálnych koronárnych artériách pričom v stenotických artériách ho zvyšuje len málo alebo vôbec, má to za následok v porovnaní menšiu absorpciu rádiofarmaka vo vaskulárnych oblastiach zásobovaných stenotickými artériami. Absorpcia rádiofarmaka do myokardu po podaní regadenozonu je preto vyššia v oblastiach prekrvovaných normálnymi artériami v porovnaní so stenotickými artériami. To isté sa vzťahuje k meraniu FFR, kedy sa maximálny tok krvi v myokarde znižuje v prítomnosti závažnej stenózy koronárnej artérie.

Perfúzna scintigrafia myokardu (MPI)

Hemodynamické účinky

U väčšiny pacientov došlo k rýchlemu zvýšeniu srdcového rytmu. Najväčšia priemerná zmena oproti počiatkovej hodnote (21 úderov za minútu) sa vyskytuje približne 1 minútu po podaní regadenozonu. V literatúre sa však uvádza zvýšenie srdcovej frekvencie až o 42 tepov za minútu (diskutované v nasledujúcom texte v časti MPI CMR). Srdcový rytmus sa do 10 minút vráti na počiatkovú hodnotu. Zmeny systolického a diastolického krvného tlaku boli premenlivé, s maximálnou priemernou zmenou systolického tlaku o -3 mm Hg a diastolického tlaku o -4 mm Hg približne 1 minútu po podaní regadenozonu. U niektorých pacientov sa pozorovalo zvýšenie krvného tlaku (maximálny systolický krvný tlak 240 mm Hg a maximálny diastolický krvný tlak 138 mm Hg).

Respiračné účinky

Adenozínové receptory A_{2B} a A₃ boli preukázané ako účinné v patofyziológii bronchokonstrikcie u citlivých osôb (t. j. u astmatikov). V *in vitro* štúdiách vykazoval regadenozon malú väzbovú afinitu k adenozínovým receptorom A_{2B} a A₃. Výskyt zníženia FEV₁ o > 15 % v porovnaní s počiatkovou hodnotou po podaní regadenozonu sa vyhodnocoval v troch randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách. V prvej štúdii u 49 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP bola miera výskytu zníženia FEV₁ > 15 % v porovnaní s počiatkovou hodnotou 12 % a 6 % po podaní regadenozonu a placebo, v uvedenom poradí (p = 0,31). V druhej štúdii u 48 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou astmou, u ktorých sa v minulosti vyskytli bronchokonstriktívne reakcie na monofosfát adenozínu, bola miera výskytu zníženia FEV₁ > 15 % v porovnaní s počiatkovou hodnotou rovnaká (4 %) po podaní regadenozonu aj placebo. V tretej štúdii s 1009 pacientmi s ľahkou až stredne ťažkou astmou (n = 537) a stredne ťažkou alebo ťažkou CHOCHP (n = 472) bol výskyt zníženia FEV₁ o > 15 % v porovnaní s počiatkovou hodnotou 1,1 % a 2,9 % u pacientov s astmou (p = 0,15) a 4,2 % a 5,4 % u pacientov s CHOCHP (p = 0,58) po podaní regadenozonu a placebo, v zodpovedajúcom poradí. V prvej a druhej štúdii bolo po podaní regadenozonu hlásené ako nežiaduci účinok dyspnoe (61 % u pacientov s CHOCHP, 34 % u pacientov s astmou), zatiaľ čo po podaní placebo sa dyspnoe nevyskytlo u žiadneho pacienta. V tretej štúdii bolo častejšie hlásené dyspnoe po podaní regadenozonu (18 % u pacientov s CHOCHP, 11 % u pacientov s astmou) ako u placebo, avšak s nižším podielom ako bolo

hlásené počas klinického vývoja (pozri časť 4.8). Vzťah medzi zvýšenou závažnosťou ochorenia a zvýšeného výskytu dyspnoe bol zrejmý u pacientov s astmou, nie však u pacientov s CHOCHP. Použitie symptomatickej bronchodilatačnej terapie sa nelíšilo od regadenozonu a placebo. Dyspnoe nekorelovalo so znížením hodnoty FEV₁.

Frakčná prietoková rezerva (FFR)

Hemodynamické účinky

Pri meraní FFR bola doba do maximálnej hyperémie 30 ±13 sekúnd. Stredné trvanie hyperemického plateau bolo 163 (±169) sekúnd a maximálna hyperémia pretrvávala minimálne 19 sekúnd u 90 % pacientov. U individuálnych pacientov však dĺžka hyperémie kolísala v rozmedzí 10 sekúnd až viac než 10 minút. Hyperémia môže fluktuovať medzi submaximom a maximom, kým neskôr pomaly nevymizne. 10-sekundové okno stabilnej hyperémie môže byť príliš krátke pre rozsiahle merania tlaku pri vyťahovaní za účelom vyhodnotenia komplexného alebo difúzneho ochorenia koronárnych artérií. Opakované podanie dávky do 10 minút – až na pacientov, u ktorých hyperémia trvala viac než 10 minút – viedlo k podobnému účinku na dobu do maximálnej hyperémie a trvanie maximálnej hyperémie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie preukázali účinnosť a bezpečnosť regadenozonu u pacientov, u ktorých bola indikovaná farmakologická záťažová MPI jednofotónovou emisnou počítačovou tomografiou (*single photon emission computed tomography*, SPECT), pozitronovou emisnou tomografiou (*positron emission tomography*, PET), magnetickou rezonanciou srdca (*cardiac magnetic resonance*, CMR) a multidetektorovou počítačovou tomografiou (*multi detector computed tomography*, MDCT) a meranie FFR.

Záťažová MPI SPECT s regadenozonom

Účinnosť a bezpečnosť regadenozonu pri záťažovej MPI SPECT s regadenozonom sa určovali vzhľadom na adenoín v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách (ADVANCE MPI 1 a ADVANCE MPI 2) u 2 015 pacientov so známym ochorením koronárnych artérií alebo s podozrením na toto ochorenie, u ktorých bola nariadená klinicky indikovaná farmakologická záťažová MPI. U 1 871 z týchto pacientov, zahrňujúcich 1 294 (69 %) mužov a 577 (31 %) žien s mediánom veku 66 rokov (v rozsahu 26-93 rokov), boli scintigrafické obrazy použiteľné na vyhodnotenie primárnej účinnosti. U každého pacienta bola vykonaná začiatočná záťažová scintigrafia použitím adenoínu (6-minútová infúzia s dávkou 0,14 mg/kg/, bez fyzickej záťaže) scintigrafickým vyšetrením SPECT (*single photon emission computed tomography*, jednofotónová emisná počítačová tomografia). Po začiatočnej scintigrafii boli pacienti randomizovaní do skupiny s regadenozonom alebo adenoínom a podstúpili druhú záťažovú scintigrafiu rovnakým SPECT vyšetrením, aké sa použilo na začiatočnú scintigrafiu. Medián času medzi scintigrafiami bol 7 dní (v rozsahu 1-104 dní).

Medzi najčastejšie kardiovaskulárne anamnézy patrila hypertenzia (81 %), koronárny arteriálny bypass (*coronary artery bypass graft*, CABG), perkutánna transluminálna koronárna angioplastika (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) alebo zavedenie stentu (51 %), angína pectoris (63 %) a infarkt myokardu (41 %) alebo arytmia (33 %); ďalšia lekárska anamnéza zahŕňala diabetes (32 %) a CHOCHP (5 %). Pacienti so závažnou nekontrolovanou ventrikulárnou arytmiou, infarktom myokardu alebo nestabilnou angínou pectoris v nedávnej anamnéze, AV blokádou vyššou ako prvého stupňa v anamnéze, alebo so symptomatickou bradykardiou, dysfunkciou sínusového uzla alebo po transplantácii srdca, boli zo štúdie vylúčení. Niektorí pacienti užili v deň scintigrafie kardioaktívne lieky, vrátane β-blokátorov (18 %), blokátorov vápnikových kanálov (9 %) a nitrátov (6 %).

Zhoda scintigrafických obrazov

Porovnanie scintigrafických obrazov získaných s regadenozonom s obrazmi získanými s adenoínom bolo vykonané nasledovne: použitím 17-segmentového modelu sa vypočítal počet segmentov vykazujúcich reverzibilné perfúzne poškodenie pre začiatočnú štúdiu s adenoínom a pre randomizovanú štúdiu s regadenozonom alebo adenoínom. V celkovej populácii štúdie malo 68 % pacientov 0-1 segment vykazujúci reverzibilné poškodenie na prvom obraze, u 24 % to bolo 2-4 segmenty a u 9 % ≥ 5 segmentov. Miera zhody obrazov získaných s regadenozonom alebo adenoínom v porovnaní so začiatočným obrazom s adenoínom bola vypočítaná podľa toho, ako často boli

pacienti, ktorí boli na začiatku pridelení do kategórií s adenoziénom (0-1, 2-4, 5-17 reverzibilných segmentov), pridelení do rovnakej kategórie s randomizovanou scintigrafiou. Miery zhody pre regadenozon a adenozién boli vypočítané ako priemerná hodnota mier zhôd v rámci týchto troch kategórií určených začiatočnou scintigrafiou. Štúdie ADVANCE MPI 1 a ADVANCE MPI 2, jednotlivo a v kombinácii preukázali, že regadenozon je podobný adenoziínu pri určovaní rozsahu reverzibilných perfúzných anomálií.

| | ADVANCE MPI 1 (n = 1 113) | ADVANCE MPI 2 (n = 758) | Kombinácia štúdií (n = 1 871) |
|---|--|--|--|
| Miera zhody pre adenozién – adenozién (\pm SE) | 61 \pm 3 % | 64 \pm 4 % | 62 \pm 3 % |
| Počet pacientov (n) | 372 | 259 | 631 |
| Miera zhody pre adenozién – regadenozon (\pm SE) | 62 \pm 2 % | 63 \pm 3 % | 63 \pm 2 % |
| Počet pacientov (n) | 741 | 499 | 1 240 |
| Rozdiel mier (regadenozon – adenozién) (\pm SE) | 1 \pm 4 % | -1 \pm 5 % | 0 \pm 3 % |
| 95% interval spoľahlivosti | -7,5; 9,2 % | -11,2; 8,7 % | -6,2; 6,8 % |

V štúdiách ADVANCE MPI 1 a ADVANCE MPI 2 boli podľa Cicchettiho-Allisonovej a Fleissovej-Cohenovej metodiky vážené hodnoty kapa mediánu skóre troch zaslepených skúšajúcich s ohľadom na kategóriu závažnosti ischémie (pričom segmenty s normálnou absorpciou v pokoji a miernym/neurčitým znížením absorpcie pri záťaži sa nepovažovali za ischemické) pre kombinované štúdie regadenozonu a adenoziínu mierne a dosahovali hodnoty 0,53 a 0,61, v uvedenom poradí. To platí aj pre vážené hodnoty kapa dvoch za sebou idúcich scintigrafií použitím adenoziínu, ktoré dosahovali hodnoty 0,50 a 0,55, v uvedenom poradí.

Závažová MPI PET s regadenozonom

Vykonalo sa intraindividuálne porovnanie regadenozonu (bolus 0,4 mg/5 ml) s dipyrídamolom (0,57 mg/kg počas 4 minút) v prospektívnej štúdií s náborom 32 osôb (23 mužov a 9 žien, priemerný vek 62 \pm 12,1 rokov). Z toho 26 malo reverzibilný defekt perfúzie identifikovaný už v predchádzajúcej klinicky indikovanej záťažovej štúdií PET s 82RbCl s dipyrídamolom a 6 osôb s < 5% pravdepodobnosťou pre CAD nevykazovalo žiadne defekty na obrazoch PET s dipyrídamolom. Do štúdie boli zaradení pacienti s miernym až stredným stupňom ischémie, pričom malá časť pacientov mala stredne ťažkú až ťažkú ischémiu a mali normálnu alebo takmer normálnu funkciu ľavej komory.

V tejto štúdií infúzia 82RbCl začala okamžite po injekcii regadenozonu (t. j. zobrazovanie začalo 2 minúty po začatí infúzie 82Rb). Vizuálna interpretácia obrazov PET nenaznačila žiadny rozdiel v počte segmentov s reverzibilnými defektmi medzi regadenozonom a dipyrídamolom u 30/32 párov obrazov.

Výsledky sa nemusia dať zovšeobecniť na pacientov so spomaleným časom cirkulácie spojeným so zlyhaním ľavej alebo pravej časti srdca, plúcnou hypertenziou alebo morbidnou obezitou, u ktorých môže dôjsť k oneskoreniu tranzitu stopovača prichádzajúceho po vrcholovej fáze.

Závažová MPI CMR s regadenozonom

Bolo vykonané intraindividuálne porovnanie záťažovej MPI CMR s regadenozonom a adenoziénom v prospektívnej štúdií vo vzťahu k vyvolanej koronárnej hyperémii pri rôznych telesných rozmeroch pozorovaných v klinickom prostredí. Zobrazenie sa urobilo u 28 osôb (12 žien, 16 mužov): 43 % bolo obéznych a 25 % malo jeden alebo viac známych koronárnych rizikových faktorov. Zobrazenie MR s Gd-BOPTA sa vykonalo najprv v pokoji, potom počas infúzie adenoziínu (140 μ g/kg/min) a o 30 minút neskôr s regadenozonom (bolus 0,4 mg/5 ml počas 10 s). Štúdia ukázala, že vazodilatáciá majú podobnú účinnosť na vazodilatáciu (dobrá zhoda medzi perfúznou rezervou myokardu (*myocardial perfusion reserve*, MPR) meranou s adenoziénom a regadenozonom ($y = 1,1$, $x = 0,06$, $r = 0,7$)). Skúmaná populácia by pravdepodobne nezahrnula také široké spektrum telesných rozmerov, aké by sa mohlo vyskytnúť pri každodennej MPI CMR.

Vykonalo sa intraindividuálne porovnanie regadenozonu s adenozínom v prospektívnej štúdií s cieľom zhodnotiť vplyv vazodilatancií na objemy a funkciu komôr odvođených z CMR u 25 zdravých osôb. CMR sa vykonala po adenozíne (140 µg/kg/min intravenózne počas 6 min) a regadenozone (0,4 mg intravenózne počas 10 s) na začiatku, bezprostredne po podaní a potom v 5 min intervaloch až do 15 min. Maximálna srdcová frekvencia sa pozorovala na začiatku po podaní adenozínu aj regadenozonu. Zvýšenie z východiskovej hodnoty na maximálnu srdcovú frekvenciu bezprostredne po podaní vazodilatancia bolo 64 ± 8 až 96 ± 13 tepov za minútu pre adenozín oproti 65 ± 13 až 107 ± 10 tepov za minútu pre regadenozon. Srdcová frekvencia sa vrátila na východiskovú hodnotu do 10 min po podaní adenozínu, pričom po podaní regadenozonu zostala zvýšená aj v 15 min. Ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) sa zvýšila bezprostredne po oboch vazodilatanciách a po adenozíne sa vrátila na východiskovú hodnotu o 10 min, ale po regadenozone zostala o 15 min zvýšená. Regadenozon viedol k podobnému rozsahu zníženia indexu koncového diastolického objemu LK (*LV end-diastolic volume index*, LVEDVi) aj indexu koncového systolického objemu LK (*LV end-systolic volume index*, LVESVi) v 15 min, zatiaľ čo LVESVi sa v 15 min po adenozíne upravil a LVEDVi zostal pod východiskovými hodnotami.

Uskutočnilo sa intraindividuálne porovnanie v prospektívnej štúdií s cieľom určiť relatívnu účinnosť regadenozonu (bolus 400 µg), adenozínu (140 µg/kg/min počas 5 až 6 min) a dipyridamolu (0,56 mg/kg počas 4 minút) kvantifikáciu záťažovej a pokojovej perfúzie myokardu pomocou CMR u 50 mladých zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Protokol použitý v tejto štúdií ako zobrazovanie v pokoji a pri záťaži sa líši od v súčasnosti používaných protokolov: úvodné zobrazovanie CMR perfúzie v pokoji, po ktorom o dvadsať minút neskôr nasleduje záťažové zobrazovanie vykonané pri maximálnej vazodilatácii. Regadenozon spôsobil vyšší záťažový prietok krvi myokardom (*myocardial blood flow*, MBF) ako dipyridamol a adenozín ($3,58 \pm 0,58$ vs. $2,81 \pm 0,67$ vs. $2,78 \pm 0,61$ ml/min/g, $p = 0,0009$ a $p = 0,0008$). Regadenozon mal vyššiu odpoveď srdcovou frekvenciou ako adenozín a dipyridamol (95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 úderov/min). Keď sa záťažový MBF upravil podľa srdcovej frekvencie, medzi regadenozonom a adenozínom neboli rozdiely ($37,8 \pm 6$ vs. $36,6 \pm 4$ µl/s/g), ale rozdiely medzi regadenozonom a dipyridamolom pretrvávali ($37,8 \pm 6$ vs. $32,6 \pm 5$ µl/s/g, $p = 0,03$).

Záťažová MPI MDCT s regadenozonom

Bola sponzorovaná multicentrická, otvorená, randomizovaná, skrížená prospektívna štúdia fázy 2 (štúdia 3606-CL-2001) s cieľom určiť mieru zhody medzi záťažovou SPECT s regadenozonom a záťažovou perfúznou CT s regadenozonom pri zisťovaní prítomnosti ischémie (definovanej ako 2 alebo viac reverzibilných defektov viditeľných vizuálne) u 110 pacientov s podozrením na CAD alebo so známym CAD, ktorí boli odoslaní na jeden z týchto diagnostických testov ako klinicky indikovaní. Osoby boli randomizované na 1 z 2 sekvencií zobrazovacích metód a absolvovanie oboch vyšetrení SPECT v pokoji / pri záťaži a MDCT v pokoji / pri záťaži. Regadenozon bol podaný ako bolus 0,4 mg v 5 ml intravenózne pred každou perfúznou záťažovou CT a záťažovým vyšetrením SPECT.

Zatiaľ čo pri záťažovom zobrazovaní SPECT s regadenozonom sa u 100 osôb identifikoval 0 - 1 reverzibilný defekt (t. j. žiadna ischémia) a u 10 osôb ≥ 2 reverzibilné defekty (t. j. ischémia), pri záťažovom zobrazovaní MDCT s regadenozonom sa identifikoval 0 - 1 reverzibilný defekt u 85 osôb a 25 osôb ≥ 2 reverzibilné defekty. Miera zhody medzi záťažovou SPECT s regadenozonom a záťažovou MPI MDCT s regadenozonom bola 87 % (95 % CI: 77 %, 97 %).

Suboptimálny záťažový test

V štúdií EXERT sa účinnosť a bezpečnosť regadenozonu hodnotila u pacientov suboptimálnym záťažovým testom v otvorenej randomizovanej, multicentrickej, neinferiornej štúdií, keď sa regadenozon podával buď o 3 minúty počas zotavovania (fyzická záťaž a regadenozon) alebo v pokoji o 1 hodinu neskôr (iba regadenozon).

Všetkých 1404 pacientov absolvovalo najprv základné vyšetrenie MPI SPECT v pokoji v súlade s pokynmi ASNC 2009.

Pacienti začali cvičiť podľa štandardného alebo upraveného Bruceovho protokolu. Pacienti, ktorí nedosiahli ≥ 85 % maximálnej predpovedanej srdcovej frekvencie (MPHR) alebo ≥ 5 METS (metabolický ekvivalent), prešli po 3-5 minútach na zotavenie chôdzou, pričom počas prvých 3 minút zotavovania boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1.

Preto bolo 1147 pacientov randomizovaných do dvoch skupín: skupiny 578 pacientov s fyzickou záťažou a záťažou regadenozonom a skupiny 569 pacientov iba so záťažou regadenozonom, buď do zotavenia po 3 minútach (pre skupinu s fyzickou záťažou a záťažou regadenozonom) alebo o 1 hodinu neskôr (pre skupinu iba so záťažou regadenozonom).

Pacienti z oboch skupín (fyzická záťaž a regadenozon a iba regadenozon) podstúpili po 60-90 minútach po podaní regadenozonu vyšetrenie zobrazenia perfúzie myokardu (MPI, Myocardial Perfusion Imaging) metódou SPECT.

Základný sken MPI v pokoji a skeny MPI u skupín po fyzickej záťaži a záťaži regadenozonom a iba regadenozonom predstavovalo fázu MPI 1.

Následne sa pacienti z oboch skupín vrátili o 1-14 dní neskôr, aby sa podrobili druhej záťažovej štúdii MPI s regadenozonom bez fyzickej záťaže.

Základné skeny MPI v pokoji a tie, ktoré boli bez fyzickej záťaže získané u oboch skupín o 1-14 dní neskôr, predstavovali fázu MPI 2.

Obrázky z MPI 1 a MPI 2 boli porovnávané na prítomnosť alebo neprítomnosť defektov perfúzie. Úroveň zhody čítania medzi MPI 1 (fyzická záťaž a regadenozon) a MPI 2 bola podobná úrovni zhody čítania medzi MPI 1 (iba regadenozon) a MPI 2.

U dvoch pacientov zo skupiny s fyzickou záťažou a záťažou regadenozonom bola hlásená závažná srdcová nežiaduca reakcia. Po preskúmaní prípadu sa ukázalo, že obaja pacienti mali ischemické príznaky a zmeny EKG počas fyzickej záťaže alebo zotavenia pred podaním regadenozonu.

U pacientov, ktorí dostali regadenozon 1 hodinu po neprimeranej fyzickej záťaži, sa nevyskytli žiadne závažné srdcové nežiaduce reakcie.

Meranie FFR

Na meranie FFR bolo vykonaných päť nezávislých štúdií. Celkovo 249 pacientov, ktorí boli klinicky indikovaní na koronárnu angiografiu s invazívnym meraním FFR, dostalo regadenozon. 88 z nich dostalo regadenozon dvakrát. FFR sa merala po IV infúzii adenozínu a IV injekčnej aplikácii regadenozonu (400 μ g). Adenozín sa podával ako prvý nasledovaný regadenozonom, keďže jeho hyperémia môže mať nepredvídané trvanie. Namerané hodnoty FFR sa porovnali.

Najčastejšie kardiovaskulárne ochorenia boli anamnéza hypertenzie, dyslipidémie/hypercholesterolémie, diabetu melitu, fajčenia, predchádzajúca PCI alebo IM.

Pri meraní FFR bola diagnóza indukovateľnej ischemie stanovená na základe nameranej FFR 0,8 ($>0,8$ predstavuje absenciu indukovateľnej ischemie, $\leq 0,8$ predstavuje prítomnosť indukovateľnej ischemie). Adenozín bol považovaný za zlatý štandard pre odhad senzitivity, špecificity a pomeru presnosti.

| Štúdia | Senzitivita | Špecificita | Zhoda klasifikácie podľa Cohenovej kapa |
|------------------------------|-------------|-------------|---|
| Stolker et al. 2015 (n=149) | 98% | 97% | 0,94 |
| van Nunen et al. 2015 (n=98) | 98% | 95% | 0,94 |

Aminofylín

Aminofylín (100 mg, podávaný pomalou intravenóznou injekciou po dobu 60 sekúnd), podaný injekčne 1 minútu po podaní 400 mikrogramov regadenozonu u pacientov podstupujúcich katetrizáciu

srdca, skracoval trvanie odozvy koronárneho prietoku krvi na regadenozon, čo bolo preukázané meraním dopplerovskou ultrasonografiou s impulzne modulovanou nosnou vlnou (*pulsed-wave*). Aminofylín sa používal na zmiernenie závažných nežiaducich účinkov regadenozonu (pozri časť 4.4).

Účinok kofeínu

V štúdiu u dospelých pacientov podstupujúcich farmakologickú záťažovú MPI SPECT s regadenozonom, randomizovaných do skupiny s placebom (n = 66) alebo kofeínom (200 mg, n = 70 alebo 400 mg, n = 71) podávaných 90 minút pred začatím skúšky, kofeín ohrozoval diagnostickú presnosť detekcie reverzibilných perfúzných poškodení ($p < 0,001$). Neexistuje žiadny štatistický rozdiel medzi podávaním 200 mg a 400 mg kofeínu s regadenozonom. Nebol preukázaný ani žiadny zjavný účinok podávania 200 mg alebo 400 mg kofeínu na plazmatickú koncentráciu regadenozonu.

Testovanie bezpečnosti a znášanlivosti

V štúdiách ADVANCE MPI 1 a ADVANCE MPI 2 dosiahli štatistický význam nasledujúce vopred stanovené cieľové hodnoty pre bezpečnosť a znášanlivosť porovnávajúce regadenozon s adenozínom: (1) súčtové skóre výskytu a závažnosti skupín príznakov ako sú návaly tepla, bolesť v hrudi a dypnoe bolo nižšie s regadenozonom ($0,9 \pm 0,03$) v porovnaní s adenozínom ($1,3 \pm 0,05$); a (2) skupiny príznakov ako sú návaly tepla (21 % oproti 32 %), bolesť v hrudi (28 % oproti 40 %) a bolesť hrdla, krku alebo čeľuste (7 % oproti 13 %) boli menej časté s regadenozonom; výskyt bolesti hlavy (25 % oproti 16 %) bol vyšší s regadenozonom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre regadenozon v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s poruchami perfúzie myokardu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Regadenozon sa podáva intravenóznou injekciou na farmakologickú záťažovú MPI. Profil plazmatickej koncentrácie regadenozonu v závislosti od času má u zdravých dobrovoľníkov multiexponenciálnu povahu a je najlepšie charakterizovaný 3-kompartimentovým modelom. Maximálna plazmatická koncentrácia regadenozonu sa dosahuje do 1 až 4 minút po injekcii regadenozonu a súbežne s nástupom farmakodynamickej odozvy (pozri časť 5.1). Polčas tejto prvej fázy je približne 2 až 4 minúty. Nasleduje stredná fáza s priemerným polčasom 30 minút, ktorá prebieha súčasne s ústupom farmakodynamického účinku. Konečná fáza pozostáva z poklesu plazmatickej koncentrácie s polčasom približne 2 hodiny.

V rozsahu dávok 0,003-0,02 mg/kg (alebo približne 0,18-1,2 mg) u zdravých dobrovoľníkov sa klírens, konečný polčas alebo distribučný objem nezdali byť závislé od dávky.

Distribúcia

Regadenozon sa mierne viaže na ľudské plazmatické proteíny (25-30 %).

Biotransformácia

Metabolizmus regadenozonu u ľudí nie je známy. Inkubácia s potkanými, psími a ľudskými mikrozómami pečene ako aj s ľudskými hepatocytmi nevedla k tvorbe žiadnych merateľných metabolitov regadenozonu. Po intravenóznom podaní regadenozonu rádioaktívne označeného ^{14}C potkanom a psom sa väčšina rádioaktivity (85-96 %) vylúčila vo forme nezmeneného regadenozonu. Tieto zistenia naznačujú, že metabolizmus regadenozonu nehrá závažnú úlohu vo vylučovaní regadenozonu.

Eliminácia

U zdravých dobrovoľníkov sa 57 % dávky regadenozonu vylučuje v nezmenenej forme v moči (v rozsahu 19-77 %), s priemerným plazmatickým renálnym klírensom okolo 450 ml/min, čo prevyšuje rýchlosť glomerulárnej filtrácie. To naznačuje, že renálne tubulárne vylučovanie hrá rolu vo

vylučovaní regadenozonu.

Opakované injekčné aplikácie

Až 3 po sebe nasledujúce injekčné aplikácie regadenozonu (100 a 200 µg) boli testované u zdravých dobrovoľníkov a 2 po sebe nasledujúce dávky 400 µg u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov postupujúceho hodnotenie FFR. Po podaní každej dávky regadenozonu došlo k prechodnému nárastu srdcovej frekvencie závislému od dávky regadenozonu, nebol však pozorovaný konzistentný efekt spojený s dávkou na systolický krvný tlak. Priemerné plazmatické koncentrácie vzrástli v závislosti od dávky aj u následných dávok, ako bolo doložené u zdravých dobrovoľníkov.

Osobitné skupiny pacientov

Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca údaje od dobrovoľníkov a pacientov ukázala, že klírens regadenozonu sa znižuje súčasne so znižovaním klírensu kreatinínu (CLcr) a zvyšuje sa s narastajúcou telesnou hmotnosťou. Vek, pohlavie a rasa majú minimálny vplyv na farmakokinetické vlastnosti regadenozonu.

Poškodenie obličiek

Povaha regadenozonu sa skúmala u 18 dobrovoľníkov s rôznymi stupňami poškodenia obličiek a u 6 zdravých dobrovoľníkov. So zvyšujúcim sa poškodením obličiek, od ľahkého (CLcr 50 až < 80 ml/min) po stredne ťažké (CLcr 30 až < 50 ml/min) až ťažké poškodenie obličiek (CLcr < 30 ml/min) sa znižovala frakcia regadenozonu vylúčeného v nezmenenej forme v moči aj renálny klírens, čo malo za následok zvýšené polčasy vylučovania a hodnoty AUC v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (CLcr ≥ 80 ml/min). Maximálne pozorované plazmatické koncentrácie aj odhady distribučných objemov boli však podobné v rámci všetkých skupín. Profily plazmatickej koncentrácie v závislosti od času neboli výrazne zmenené v skorých fázach po podaní, kedy sa pozoroval najväčší farmakologický účinok. U pacientov s poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Farmakokinetické vlastnosti regadenozonu u pacientov na dialýze sa nehodnotili.

Poškodenie pečene

Viac ako 55 % dávky regadenozonu sa vylučuje v nezmenenej forme v moči a faktory, ktoré znižujú klírens, neovplyvňujú plazmatickú koncentráciu v skorých fázach po podaní, kedy sa pozorujú klinicky významné farmakologické účinky. Farmakokinetické parametre regadenozonu sa priamo nevyhodnocovali u osôb s rôznymi stupňami poškodenia pečene. Post-hoc analýza údajov z dvoch klinických štúdií fázy 3 však preukázala, že farmakokinetické vlastnosti regadenozonu neboli ovplyvnené v malej podskupine pacientov s laboratórnymi hodnotami naznačujúcimi poškodenie pečene (2,5-násobné zvýšenie transamináz alebo 1,5-násobné zvýšenie sérového polčasu bilirubínu alebo protrombínu). U pacientov s poškodením pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Starší pacienti

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy má vek iba malý vplyv na farmakokinetické vlastnosti regadenozonu. U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre regadenozonu u detí a dospelých sa zatiaľ neskúmali (< 18 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednom a opakovanom podávaní, genotoxicity alebo embryofetálneho vývinu, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U potkanov a zajacov sa pozorovali známky materskej a fetálnej toxicity (pokles hmotností plodov, oneskorenia osifikácie [potkany], menšia veľkosť vrhu a počtu živých plodov [zajace]), nie však teratogenita. Po opakovanom každodennom podávaní regadenozonu sa pozorovala fetálna toxicita, avšak pri dávkach dostatočne prevyšujúcich odporúčanú dávku pre ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility ani pre a postnatálne štúdie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný dihydrát
Dihydrogénfosforečnan sodný monohydrát
Propylénglykol
Edetan sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml roztoku v jednorazovej sklenenej injekčnej liekovke typu 1 s (butylovou) gumenou zátkou a hliníkovým tesniacim viečkom.

Veľkosť balenia: 1.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Nórsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/643/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06.09.2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24/04/2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Str. 5
D-82515 Wolfratshausen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rapiscan 400 mikrogramov injekčný roztok
regadenozon

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mikrogramov regadenozonu (80 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Hydrogénfosforečnan sodný dihydrát, dihydrogénfosforečnan sodný monohydrát, propylénglykol, edetan sodný, voda na injekciu

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Intravenózne použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Tento liek používajte iba v zdravotníckych zariadeniach, kde je k dispozícii vybavenie na sledovanie činnosti a resuscitáciu srdca.
Len na diagnostické použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Nórsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/10/643/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE
ŠTÍTKO INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Rapiscan 400 mikrogramov injekčný roztok Regadenozon
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

400 mikrogramov

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rapiscan 400 mikrogramov injekčný roztok Regadenozon

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rapiscan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Rapiscan
3. Ako sa Rapiscan podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rapiscan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rapiscan a na čo sa používa

Rapiscan obsahuje liečivo regadenozon. Ten patrí do skupiny liekov nazývaných „koronárne vazodilatátory“. Rozširuje tepny srdca a zvyšuje srdcový rytmus. To zvyšuje množstvo krvi pritekajúcej do srdcových svalov.

Tento liek je len na diagnostické použitie.

Rapiscan sa používa pri určitom type zobrazovania srdca u dospelých, nazývaného „perfúzna scintigrafia myokardu“.

Pri tomto zobrazovaní sa používa na tvorbu obrazov diagnostikum. Tieto obrazy ukazujú, ako dobre priteká krv do srdcových svalov. Pred zobrazovaním sa zvyčajne zaťažuje srdce behaním na bežiacom páse. Počas behania sa podá injekčne do tela malé množstvo diagnostika, často do žily v ruke. Potom sa urobia obrazy srdca. Tak môže lekár vidieť, či pri záťaži do srdcových svalov priteká dostatočné množstvo krvi.

Ak nie ste schopní zvládnuť fyzickú námahu na dostatočné zaťaženie srdca, bude vám podaný Rapiscan s cieľom vytvoriť pre srdce záťaž podobného rozsahu a zvýšiť tok krvi.

Rapiscan sa tiež používa v priebehu katetrizácie a zobrazovania srdcových tepien (invazívna koronárna angiografia) s cieľom rozťahnuť srdcové tepny a zmerať rozdiely v tlaku spôsobené zúžením v jednej alebo viacerých tepnách. V priebehu katetrizácie srdca sa zavádza dlhá tenká hadička nazývaná katéter cez femorálnu alebo radiálnu tepnu a cez ďalšie cievy do vášho srdca. Lekár vykonávajúci katetrizáciu tiež zmeria rozdiel v tlaku (frakčnú prietokovú rezervu) spôsobenú zúžením zisteným na jednej alebo viacerých srdcových tepnách.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Rapiscan

Neužívajte Rapiscan

- ak máte pomalý srdcový rytmus (srdcová blokáda vysokého stupňa alebo ochorenie sínusového uzla) a nemáte implantovaný kardiostimulátor.
- ak máte bolesť v hrudi, ktorá sa vyskytuje nepredvídateľne (nestabilná angína pectoris) a ktorá sa nezlepšila po liečbe.
- ak máte nízky krvný tlak (hypotenzia).

- ak máte zlyhanie srdca.
- ak ste alergický na regadenozon alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Predtým, ako začnete používať Rapiscan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

Predtým ako dostanete Rapiscan, musí váš lekár vedieť:

- či ste mali **nedávno závažný problém so srdcom** (napríklad srdcový infarkt alebo neobvyklý srdcový rytmus).
- či máte srdcový rytmus, pri ktorom máte veľmi rýchly alebo nepravidelný pulz (atriálna fibrilácia alebo atriálne chvenie).
- či máte vysoký krvný tlak, ktorý nie je kontrolovaný, najmä ak bol sprevádzaný nedávnymi epizódami krvácania z nosa, bolesťami hlavy alebo rozmazaným alebo dvojitém videním.
- či ste mali epizódy slabej mŕtvice (nazývanej prechodný ischemický záchvat).
- či máte poruchu srdcového rytmu nazývanú **syndróm predĺženého intervalu QT**.
- či máte stavy **srdcovej blokády** (ktorá môže spomaliť srdcový rytmus) alebo **veľmi pomalý srdcový rytmus**.
- či máte akúkoľvek **poruchu srdca** alebo **ciev**, najmä ak sa **zhoršuje** pri poklese krvného tlaku. Je to napríklad nízky objem krvi (spôsobený napríklad závažnou hnačkou alebo dehydratáciou alebo užívaním tabletiiek na odvodnenie), zápal okolo srdca (perikarditída) a niektoré formy ochorení srdcových chlopní alebo tepien (napríklad zúženie srdcovej tepny alebo chlopne).
- či máte ochorenie, ktoré spôsobuje kŕče (záchvaty), ako napríklad epilepsia alebo ak sa u vás niekedy v minulosti vyskytli kŕče.
- či máte **astmu** alebo **pľúcne ochorenie**.

Ak sa vás týkajú niektoré z týchto bodov, **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako dostanete injekciu.**

Deti a dospievajúci

Rapiscan sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Rapiscan

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Pri užívaní nasledujúcich liekov sa vyžaduje zvýšená obozretnosť:

- **teofylín**, liek používaný na liečbu astmy a iných ochorení pľúc, **sa nesmie používať po dobu najmenej 12 hodín predtým** ako dostanete Rapiscan, pretože môže blokovat' účinok Rapiscanu.
- **dipyridamol**, liek používaný na zabránenie vzniku krvných zrazenín, **sa nesmie používať po dobu najmenej dvoch dní predtým** ako dostanete Rapiscan, pretože môže zmeniť účinok Rapiscanu.

Rapiscan a jedlo a nápoje

Nejedzte jedlo a nepite nápoje obsahujúce kofeín (napríklad čaj, káva, kakao, kola alebo čokoláda) po dobu najmenej 12 hodín predtým, ako dostanete Rapiscan. Dôvodom je, že kofeín môže ovplyvniť účinok Rapiscanu.

Tehotenstvo a dojčenie

Predtým, ako dostanete Rapiscan, oznámte svojmu lekárovi:

- **ak ste tehotná**, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Nie sú k dispozícii žiadne príslušné údaje o použití Rapiscanu u tehotných žien. V štúdiách u zvierat sa pozorovali škodlivé účinky, nie je však známe, či existuje riziko pre ľudí. váš lekár vám podá Rapiscan, iba ak to bude nevyhnutné.
- **ak dojčíte**. Nie je známe, či Rapiscan môže prechádzať do materského mlieka a preto vám bude podaný iba v prípade, ak to váš lekár bude považovať za potrebné. Nedoječite najmenej 10 hodín po tom, ako dostanete Rapiscan.

Predtým, ako začnete používať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Rapiscan môže spôsobovať pocit závratov. Môže spôsobiť ďalšie príznaky (bolesť hlavy alebo dýchavičnosť), ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Tieto účinky zvyčajne netrvajú dlhšie ako 30 minút. Nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, kým sa tieto účinky neupraví.

Rapiscan obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke. Po podaní Rapiscanu dostanete injekciu roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%), ktorá obsahuje 45 mg sodíka. Toto sa má vziať do úvahy, ak máte diétu s kontrolovaným obsahom sodíka.

3. Ako sa Rapiscan podáva

Rapiscan podáva injekčne zdravotnícky pracovník (lekár, zdravotná sestra alebo zdravotný technik) v zdravotníckom zariadení, kde vám môžu sledovať činnosť srdca a krvný tlak. Podáva sa priamo do žily ako jedna dávka 400 mikrogramov v 5 ml roztoku. Podanie injekcie bude trvať približne 10 sekúnd. Podaná dávka nezávisí od vašej hmotnosti.

Tiež dostanete injekciu roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%) (5 ml) a injekciu s malým množstvom diagnostika.

Keď dostanete Rapiscan, rýchlo sa vám zvýši srdcový rytmus. Váš srdcový rytmus a krvný tlak sa budú sledovať.

Po injekcii Rapiscanu si budete musieť sadnúť alebo ľahnúť, kým sa nevráti váš srdcový rytmus a krvný tlak na vaše normálne hodnoty. Lekár, zdravotná sestra alebo zdravotný technik vám povie, kedy sa môžete postaviť.

Obraz vášho srdca sa urobí po uplynutí dostatočného času na to, aby sa diagnostikum dostalo do srdcového svalu.

V priebehu katetrizácie srdcových tepien lekár môže zmerať rozdiel v tlaku (frakčnú prietokovú rezervu, FFR) spôsobenú zúžením zisteným na jednej alebo viacerých srdcových tepnách.

Ak to bude potrebné pre dosiahnutie takého merania tlakového rozdielu v priebehu jednej katetrizácie, dostanete injekciu druhej dávky (400 mikrogramov) minimálne 10 minút po prvej dávke. V priebehu celého zákroku vám budeme merať srdcovú frekvenciu a krvný tlak.

Ak dostanete viac Rapiscanu, ako máte

U niektorých ľudí sa vyskytli návaly tepla, závrat a zvýšený srdcový rytmus, keď dostali príliš veľa Rapiscanu. Ak si váš lekár myslí, že sa u vás vyskytli závažné vedľajšie účinky, alebo ak účinky Rapiscanu trvajú príliš dlho, môže vám podať injekciu lieku nazývaného aminofylín, ktorý zmierňuje tieto účinky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Tieto vedľajšie účinky sú zvyčajne mierne. Obvykle začínajú krátko po injekcii Rapiscanu a zvyčajne ustúpia do 30 minút. Zvyčajne nevyžadujú žiadnu liečbu.

Medzi závažnejšie vedľajšie účinky patria:

- náhle zastavenie srdca alebo poškodenie srdca, srdcová blokáda (porucha elektrického signálu srdca, pri ktorej signál nemôže prejsť z hornej do dolnej komory), rýchly srdcový rytmus
- nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobiť mdlobu alebo slabú mŕtvicu (vrátane slabosti tvárových svalov alebo neschopnosti hovoriť). V zriedkavých prípadoch Rapiscan môže spôsobiť mŕtvicu (tiež známu ako cievna mozgová príhoda).
- alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť vyrážky, pľuzgieriky, opuchy pod kožou v blízkosti očí a krku, nepriedušnosť hrdla a problémy s dýchaním, sa môže prejaviť okamžite alebo s oneskoreným nástupom po injekcii Rapiscanu

Ak si myslíte, že sa u vás prejavili závažné vedľajšie účinky, povedzte to hneď svojmu lekárovi. Váš lekár vám potom môže podať injekciu aminofylínu, ktorý zmierňuje tieto účinky.

Veľmi časté

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy, závrat
- dýchavičnosť
- bolesť v hrudi
- zmeny výsledkov testov na sledovanie činnosti srdca (elektrokardiogram)
- návaly tepla
- žalúdočná nevoľnosť

Časté

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť srdca (angína pectoris), neobvyklý srdcový rytmus, rýchly srdcový rytmus, pocit vynechávania úderu srdca, chvenie srdca alebo príliš silné alebo rýchle búšenie srdca (palpitácie)
- nízky krvný tlak
- zvieranie v hrdle, podráždenie hrdla, kašeľ
- vracanie, nevoľnosť
- pocit choroby alebo slabosti
- nadmerné potenie
- bolesť chrbta, rúk, nôh, krku alebo čeľuste
- bolesť kostí a svalov
- trpnutie končatín, znížené vnímanie, zmeny chuti
- nepríjemný pocit v ústach

Menej časté

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- náhle zastavenie srdca alebo poškodenie srdca, srdcová blokáda (porucha elektrického signálu srdca, pri ktorej signál nemôže prejsť z hornej do dolnej komory), pomalý srdcový rytmus
- kŕče, mdloba, slabá mŕtvica (vrátane slabosti tvárových svalov alebo neschopnosti hovoriť), znížená vnímavosť (ktorá môže zahŕňať komatózny stav), chvenie, ospalosť
- alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť vyrážky, pľuzgieriky, opuchy pod kožou v blízkosti očí a krku, nepriedušnosť hrdla, problémy s dýchaním
- sipot
- rýchle dýchanie
- vysoký krvný tlak, bledosť, studené končatiny
- rozmazané videnie, bolesť očí
- úzkosť, problémy so spánkom
- zvonenie v ušiach
- pocit nafúknutia, hnačka, mimovoľný únik stolice
- sčervenanie pokožky
- bolesť kĺbov
- bolesť alebo nepríjemný pocit okolo miesta vpichu, bolesť tela

Neznáme

(z dostupných údajov)

- problémy s dýchaním (bronchospasmus)
- zastavenie dýchania

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rapiscan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuli po EXP. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rapiscan sa nesmie užívať, ak je roztok sfarbený alebo ak obsahuje pevné častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Za uchovávanie a likvidáciu tohto lieku sú zodpovední zdravotnícki pracovníci.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rapiscan obsahuje

Liečivo v Rapiscane je regadenozon. Každá 5 ml injekčná liekovka Rapiscanu obsahuje 400 mikrogramov regadenozonu.

Ďalšie zložky sú: edetan sodný, hydrogénfosforečnan sodný dihydrát, dihydrogénfosforečnan sodný monohydrát, propylénglykol, voda na injekciu.

Ako vyzerá Rapiscan a obsah balenia

Injekčný roztok Rapiscan je číry, bezfarebný roztok bez viditeľných pevných častíc. Rapiscan sa dodáva v škatuli obsahujúcej jednorazovú 5 ml sklenenú injekčnú liekovku s gumenou zátkou a hliníkovým tesniacim viečkom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Nórsko

Výrobca:

Millmount Healthcare Limited,

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath, K32 YD60

Írsko

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH

Pfaffenrieder Str. 5

D-82515 Wolfratshausen

Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR
Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Rapiscan sa má podávať ako rýchla, 10-sekundová injekcia do periférnej žily použitím ihly alebo katétra veľkosti 22 G alebo väčších.

Okamžite po injekcii Rapiscanu sa má podať 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%).

Diagnostikum na perfúziu scintigrafiu myokardu sa má podať 10–20 sekúnd po podaní injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%). Diagnostikum sa môže vstreknúť priamo do rovnakého katétra ako Rapiscan.

Pri meraní FFR sa Rapiscan podáva v rýchlej 10-sekundovej injekcii do periférnej žily pomocou katétra alebo ihly o priemere minimálne 22 G. Okamžite po injekcii Rapiscanu podajte 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Dodržujte štandardné techniky katetrizácie a merania FFR. FFR zmerajte ako najnižšiu hodnotu Pd/Pa dosiahnutú v priebehu maximálnej hyperémie v stabilnom stave.

V prípade potreby je možné podať druhú dávku 400 mikrogramov minimálne 10 minút po prvej dávke za účelom merania FFR v priebehu jedného katetrizačného zákroku.

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Tento liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Ďalšie informácie nájdete v úplnom Súhrne charakteristických vlastností lieku.