

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rapiscan 400 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5 ml viala vsebuje 400 mikrogramov regadenozona (80 mikrogramov/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo Rapiscan je selektivni koronarni vazodilatator, ki se pri odraslih uporablja kot zdravilo za farmakološko obremenitev pri:

- slikanju miokardne perfuzije (MPI - myocardial perfusion imaging) pri bolnikih, ki niso zmožni obremenitve z vadbo.
- meritvi funkcionalne pretočne rezerve (FFR - fractional flow reserve) stenoze ene koronarne arterije med invazivno koronarno angiografijo, kadar ne pričakujemo ponovnih meritev FFR (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Rapiscan je omejeno na uporabo v zdravstveni ustanovi, kjer obstaja možnost nadziranja srčne funkcije in je na voljo oprema za oživljanje srca.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 400 mikrogramov regadenozona (5 ml) v enkratnem odmerku injiciran v periferno veno, pri čemer prilagajanje odmerka na telesno maso ni potrebno.

Bolniki naj se vsaj 12 ur pred dajanjem zdravila Rapiscan izognejo uživanju vsakršnih zdravil, ki vsebujejo metilksantine (npr. kofein), pa tudi zdravil, ki vsebujejo teofilin (glejte poglavje 4.5).

Bolnik ne sme jemati dipiridamola vsaj dva dni pred dajanjem zdravila Rapiscan (glejte poglavje 4.5).

Aminofilin se lahko uporabi za ublažitev hudih in/ali trdovratnih neželenih učinkov na regadenozon, vendar se ne sme uporabiti izključno za ustavitev epileptičnega napada, ki ga sproži zdravilo Rapiscan (glejte poglavje 4.4).

Regadenozon povzroči hitro zvišanje srčnega utripa (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Bolniki naj ostanejo v sedečem ali ležečem položaju, in pod nadzorom v pogostih časovnih presledkih po injiciranju tako dolgo, dokler se parametri EKG, srčnega utripa in krvnega pritiska ne vrnejo na vrednosti pred

odmerjanjem.

Ponavljajoča se uporaba

Pri uporabi za slikanje miokardne perfuzije: To zdravilo se lahko uporabi samo enkrat v 24-urnem obdobju. Varnost in prenašanje pri ponavljajoči se uporabi zdravila v roku 24 ur nista bili opisani.

Pri uporabi za FFR: To zdravilo se sme uporabiti največ dvakrat, z vsaj 10-minutnim razmakom v 24-urnem obdobju. Vseh podatkov o varnosti druge injekcije zdravila Rapiscan, kadar se uporabi dvakrat v 10-minutnem razmaku v 24-urnem obdobju, ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost regadenozona pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Slikanje miokardne perfuzije (MPI):

- Zdravilo Rapiscan se daje v obliki hitrega, 10-sekundnega injiciranja v periferno veno s katetrom ali iglo velikosti 22 ali z večjim katetrom ali iglo.
- Takoj po injiciranju zdravila Rapiscan je treba dati 5 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
- Protokol MPI mora biti v skladu s smernicami klinične prakse.

Funkcionalna pretočna rezerva (FFR):

- Zdravilo Rapiscan se daje v obliki hitrega, 10-sekundnega injiciranja v periferno veno s katetrom ali iglo velikosti 22 ali z večjim katetrom ali iglo.
- Takoj po injiciranju zdravila Rapiscan je treba dati 10 ml 0,9% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
- FFR je treba meriti kot najnižjo vrednost Pd/Pa, doseženo med hiperemijo v ravnovesnem stanju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- disfunkcija atrioventrikularnega (AV) bloka ali sinusnega vozla druge ali tretje stopnje, razen če imajo bolniki delujoč umetni spodbujevalnik,
- nestabilna angina pectoris, ki ni uravnana z zdravili,
- huda hipotenzija,
- dekompenzirana stanja srčnega popuščanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Regadenozon lahko povzroči resne ali življenjsko nevarne učinke, vključno s spodaj naštetimi (glejte tudi poglavje 4.8). Potreben je stalen nadzor EKG in preverjanje življenjskih znakov v pogostih časovnih presledkih, dokler se parametri EKG, srčnega utripa in krvnega tlaka ne vrnejo na vrednosti

pred odmerjanjem. Regadenozon je treba uporabljati previdno in dajati samo v zdravstveni ustanovi, kjer obstaja možnost nadziranja srčne funkcije in je na voljo oprema za oživljanje srca. Aminofilin se lahko daje v odmerkih v razponu od 50 mg do 250 mg v obliki počasnega intravenskega injiciranja (50 mg do 100 mg v 30-60 sekundah) za ublažitev hudih in/ali trdovratnih neželenih učinkov na regadenozon, vendar se ne sme uporabiti izključno za ustavitev epileptičnega napada, ki ga sproži regadenozon.

Miokardna ishemija

Ishemija zaradi zdravila za farmakološko obremenitev, kot je regadenozon, lahko povzroči srčni zastoj s smrtnim izidom, življenje ogrožajoče ventrikularne aritmije in miokardni infarkt.

Pri dajanju regadenozona bolnikom po nedavnem miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Slikanje miokardne perfuzije z uporabo enofotonske emisijske računalniške tomografije (SPECT-Single Photon Emission Computed Tomography)- bolniki z nedavnim (v zadnjih 3 mesecih) miokardnim infarktom niso bili vključeni v klinična preskušanja, opravljena z regadenozonom. V kliničnih preskušanjih merjenja funkcionalne pretočne rezerve (FFR) niso bili vključeni bolniki z akutnim miokardnim infarktom ali bolniki, ki so imeli akutni miokardni infarkt v zadnjih 5 dneh.

Blok sinoatrijskega in atrioventrikularnega vozla

Agonisti receptorjev adenzina vključno z regadenozonom lahko zatrejo sinoatrijske (SA) in AV vozle in povzročijo AV blok prve, druge ali tretje stopnje ali sinusno bradikardijo.

Hipotenzija

Agonisti receptorjev adenzina vključno z regadenozonom inducirajo arterijsko vazodilatacijo in hipotenzijo. Tveganje hude hipotenzije je lahko večje pri bolnikih z avtonomno disfunkcijo, hipovolemijo, stenozo v glavnem deblu leve koronarne arterije, stenotično boleznijo srčne zaklopke, perikarditisom ali perikardno efuzijo ali stenotično boleznijo karotidne arterije s cerebrovaskularno insuficienco.

Povišan krvni tlak

Regadenozon lahko povzroči klinično pomembna zvišanja krvnega tlaka, ki lahko pri nekaterih bolnikih pripeljejo do hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.8). Tveganje pomembnega povišanja krvnega tlaka je lahko večje pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo. Treba je razmisliti o odložitvi uporabe regadenozona, dokler krvni tlak ni dobro nadzorovan.

Kombinacija s telesno vadbo

Uporaba regadenozona v kombinaciji s telesno vadbo je bila povezana z resnimi neželenimi učinki, vključno s hipotenzijo, hipertenzijo, sinkopo in srčnim zastojem. Pri bolnikih, ki imajo med telesno vadbo ali okrevanjem kakršne koli simptome ali znake, ki kažejo na akutno miokardno ishemijo, je tveganje za resne neželene učinke verjetno posebej visoko.

Prehodni ishemični napadi in cerebrovaskularni inzult

Regadenozon lahko povzroči prehodni ishemični napad (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja so poročali tudi o cerebrovaskularnem inzultu.

Tveganje za epileptični napad

Pri dajanju regadenozona bolnikom z anamnezo epileptičnih napadov ali drugimi dejavniki tveganja za epileptične napade, vključno s sočasnim jemanjem zdravil, ki znižujejo prag za napade (npr. antipsihotiki, antidepresivi, teofilini, tramadol, sistemski steroidi in kinoloni), je potrebna previdnost.

Aminofilin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov ali tistih, ki imajo druge dejavnike tveganja za epileptične napade, saj lahko zaradi svojega prokonvulzivnega učinka podaljša epileptični napad ali povzroči več napadov. Zato uporaba aminofilina izključno za namen ustavitve napada, ki ga sproži regadenozon, ni priporočljiva.

Atrijska fibrilacija ali undulacija

Regadenozon je treba previdno uporabljati pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali undulacijo v anamnezi. V obdobju trženja zdravila so bili primeri poslabšanja ali ponovitve atrijske fibrilacije po dajanju regadenozona.

Bronhokonstrikcija

Regadenozon lahko povzroči bronhokonstrikcijo in respiratorni zastoj (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih z znano bronhokonstriktivno boleznijo ali sumom nanjo, s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali astmo. Pred dajanjem regadenozona je treba zagotoviti, da so na voljo ustrezno zdravljenje z bronhodilatatorji in ukrepi za oživljanje srca.

Sindrom podaljšanega intervala QT

Regadenozon stimulira simpatični iztis in lahko poveča tveganje za ventrikularne tahiaritmije pri bolnikih s sindromom podaljšanega intervala QT.

Opozorila, povezana s pomožnimi snovmi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek. Vendar pa injekcija 0,9% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida, ki je dana bolniku po odmerku regadenozona, vsebuje 45 mg natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metilksantini

Metilksantini (npr. kofein in teofilin) so nespecifični antagonisti receptorja adenzina in lahko medsebojno delujejo z vazodilatacijsko aktivnostjo regadenozona (glejte poglavje 5.1). Bolniki naj se vsaj 12 ur pred dajanjem regadenozona izognejo uživanju vsakršnih zdravil, ki vsebujejo metilksantine, pa tudi zdravil, ki vsebujejo teofilin (glejte poglavje 4.2).

Dipiridamol

Dipiridamol zvišuje ravni adenzina v krvi in odziv na regadenozon se lahko spremeni z zvišanjem ravni adenzina v krvi. Bolnik ne sme jemati dipiridamola vsaj dva dni pred dajanjem regadenozona (glejte poglavje 4.2).

Zdravila za bolezni srca

V kliničnih študijah so regadenozon dajali bolnikom, ki so uporabljali druga zdravila za bolezni srca (tj. zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce kalcijevih kanalčkov, inhibitorje ACE, nitrate, kardiotonične glikozide in zaviralce receptorjev angiotenzina) brez vidnih učinkov na profil varnosti in učinkovitosti regadenozona.

Druge interakcije

Regadenozon ne zavira presnove substratov za CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4 v mikrosomih človeških jeter, kar kaže, da ni verjetno, da bi vplival na farmakokinetiko zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi citokroma P450.

Regadenozon ne zavira pomembno prenašalcev OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 ali ENT2 pri koncentraciji 1 μ M. Toda podatkov ni dovolj, da bi se lahko sklepalo o tveganju za interakcije na ravni teh prenašalcev, glede na to, da so v večini primerov ocenjevali samo eno koncentracijo.

Regadenozon ima morda zmerno inhibitorno delovanje na aktivni renalni prenašalec, OCT2, ugotovili so tudi, da je verjeten substrat za transport, pri katerem posredujejo BCRP, ENT1 ali ENT2. Vendar pa zaradi predlaganega trajanja uporabe učinki prenašalcev zdravil verjetno ne bodo klinično pomembni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi regadenozona pri nosečnicah ni. Študij na živalih glede prenatalnega in postnatalnega razvoja niso izvedli. V študijah razvoja embria-zarodka so opazili fetotoksičnost, ne pa

tudi teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Regadenozona ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če je to jasno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se regadenozon izloča v materino mleko. Izločanja regadenozona v mleko pri živalih niso preučili. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z regadenozonom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Pri dajanju regadenozona je treba prenehati z dojenjem za vsaj 10 ur (to je vsaj 5-kratna razpolovna doba v plazmi) po odmerjanju regadenozona.

Plodnost

Študij vpliva na plodnost z regadenozonom niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dajanje regadenozona lahko kmalu po aplikaciji povzroči neželene učinke kot so omotica, glavobol in dispneja (glejte poglavje 4.8). Vendar pa je večina neželenih učinkov blagih in prehodnih ter izzvenijo v 30 minutah po uporabi regadenozona. Zato se pričakuje, da regadenozon nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji po zaključku zdravljenja ali izzvenetju teh učinkov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki pri večini bolnikov, ki so prejeli regadenozon v kliničnih študijah, so bili blagi, prehodni (običajno so izzveneli v 30 minutah po prejemu regadenozona) in niso zahtevali medicinskega poseganja. Neželeni učinki so se pojavili pri približno 80% bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnim razvojem pri skupaj 1.651 bolnikih/prostovoljcih, so bili: dispneja (29%), glavobol (27%), vročinski vali (23%), bolečina v prsih (19%), spremembe segmentov ST v elektrokardiogramu (18%), prebavno nelagodje (15%) in omotica (11%).

Regadenozon lahko povzroči miokardno ishemijo (potencialno povezano s srčnim zastojem s smrtnim izidom, življenje ogrožajoče ventrikularne aritmije in miokardni infarkt), hipotenzijo, ki povzroči sinkopo in tranzitorne ishemične atake, povišan krvni tlak, ki povzroči hipertenzijo in hipertenzivne krize, ter blok SA/AV vozlov, ki povzroči AV blok prve, druge ali tretje stopnje ali sinusno bradikardijo, zaradi katere je potrebno posredovanje (glejte poglavje 4.4). Takoj ali z zamikom se lahko pojavijo znaki preobčutljivosti (izpuščaj, koprivnica, angioedem, anafilaksa in/ali stiskanje v grlu). Aminofilin se lahko uporabi za ublažitev hudih ali trdovratnih neželenih učinkov na regadenozon, vendar se ne sme uporabiti izključno za ustavitev epileptičnega napada, ki ga sproži regadenozon (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Ocena neželenih učinkov regadenozona temelji na podatkih varnosti, pridobljenih v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja. Vsi neželeni učinki, predstavljeni v spodnji tabeli, so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Bolezni imunskega sistema:</i> | |
| Občasni | preobčutljivostne reakcije, vključno z naslednjimi: izpuščaj, koprivnica, angioedem, anafilaksa in/ali stiskanje v grlu |
| <i>Psihiatrične motnje:</i> | |
| Občasni | anksioznost, nespečnost |
| <i>Bolezni živčevja:</i> | |
| Zelo pogosti | glavobol, omotica |
| Pogosti | parestezija, hipoestezija, disgevizija |

| | |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Občasni | konvulzije, sinkopa, tranzitorne ishemične atake, neodzivnost na spodbude, zmanjšana raven zavedanja, tremor, zaspanost |
| Redki | cerebrovaskularni insult |
| <i>Očesne bolezni:</i> | |
| Občasni | zamegljen vid, bolečina v očeh |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i> | |
| Občasni | tinnitus |
| <i>Srčne bolezni:</i> | |
| Zelo pogosti | spremenbe segmentov ST v elektrokardiogramu |
| Pogosti | angina pectoris, atrioventrikularni blok, tahikardija, palpitacije, druge nenormalnosti EKG vključno s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu |
| Občasni | srčni zastoj, miokardni infarkt, kompletni AV-blok, bradikardija, atrijska undulacija, nov pojav, poslabšanje ali ponovitev atrijske fibrilacije |
| <i>Žilne bolezni:</i> | |
| Zelo pogosti | vročinski oblivi |
| Pogosti | Hipotenzija |
| Občasni | hipertenzija, bledica, občutek perifernega mrazenja |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i> | |
| Zelo pogosti | Dispneja |
| Pogosti | stiskanje v grlu, draženje grla, kašelj |
| Občasni | tahipneja, piskanje v pljučih |
| Ni znano | bronhospazem, respiratorni zastoj |
| <i>Bolezni prebavil:</i> | |
| Zelo pogosti | prebavno nelagodje |
| Pogosti | bruhanje, navzea, ustno nelagodje |
| Občasni | trebušna distenzija, driska, fekalna inkontinenca |
| <i>Bolezni kože in podkožja:</i> | |
| Pogosti | Hiperhidroza |
| Občasni | Eritem |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i> | |
| Pogosti | bolečina hrbtna, vratu ali čeljusti, bolečina okončin, mišično-skeletno nelagodje |
| Občasni | Artralgija |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i> | |
| Zelo pogosti | bolečina v prsih |
| Pogosti | slabost, astenija |
| Občasni | bolečina na mestu injiciranja, splošne telesne bolečine |

Opis izbranih neželenih učinkov

Ishemija zaradi zdravila za farmakološko obremenitev lahko povzroči srčni zastoj s smrtnim izidom, življenje ogrožajoče ventrikularne aritmije in miokardni infarkt. Pred dajanjem regadenozona mora biti prisotno usposobljeno osebje, ki ima na voljo opremo za oživljanje srca (glejte poglavje 4.4).

Blok sinoatrijskega in atrioventrikularnega vozla

Regadenozon lahko blokira SA in AV vozle in povzroči AV blok prve, druge ali tretje stopnje ali sinusno bradikardijo, zaradi katere je potrebno posredovanje. V kliničnih študijah se je v roku 2 ur po dajanju regadenozona pri 3% bolnikov pojavil AV blok prve stopnje (podaljšanje intervala PR > 220 msec); prehodni AV blok druge stopnje z enim izpuščenim utripom so opazili pri enem bolniku, ki je prejel regadenozon. V izkušnjah po začetku trženja so poročali o tretji stopnji srčnega bloka in asistoliji, ki sta se pojavili v nekaj minutah po dajanju regadenozona.

Hipotenzija

Agonisti receptorjev adenozeina vključno z regadenozonom inducirajo arterijsko vazodilatacijo in hipotenzijo. V kliničnih študijah so pri 7% bolnikov opazili znižan sistolični krvni tlak (> 35 mm Hg) in pri 4% bolnikov znižan diastolični krvni tlak (> 25 mm Hg), ki sta se pojavila v 45 minutah po dajanju regadenozona. Tveganje hude hipotenzije je lahko večje pri bolnikih z avtonomno disfunkcijo, hipovolemijo, stenozo v glavnem deblu leve koronarne arterije, stenotično boleznijo srčne zaklopke, perikarditisom ali perikardno efuzijo ali stenotično boleznijo karotidne arterije s cerebrovaskularno insuficienco. V izkušnjah po začetku trženja so poročali o sinkopi in tranzitornih ishemičnih atakah.

Zvišan krvni tlak

V kliničnih preskušanjih so opazili povišan sistolični krvni tlak (≥ 50 mmHg) pri 0,7 % bolnikov in povišan diastolični krvni tlak (≥ 30 mmHg) pri 0,5 % bolnikov. Povišanja so večinoma izginila v 10 do 15 minutah, vendar so v nekaterih primerih opazili povišanje 45 minut po uporabi zdravila.

Sindrom podaljšanega intervala QT

Regadenozon zvišuje tonus simpatikus, kar povzroči zvišanje srčnega utripa in skrajšanje intervala QT. Pri bolnikih s sindromom podaljšanega intervala QT lahko simpatična stimulacija povzroči manjše skrajšanje intervala QT kot je normalno in povzroči celo paradoksalno zvišanje intervala QT. Pri teh bolnikih se lahko pojavi fenomen sindroma R-na-T, pri čemer val T prejšnjega utripa prekine dodatni utrip, kar zviša tveganje ventrikularne tahiaritmije.

Glavobol

O glavobolu so poročali pri 27% osebah, ki so v kliničnih preskušanjih prejele regadenozon. Glavobol je bil pri 3% oseb hud.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (≥ 75 let; $n = 321$) je bil profil neželenih učinkov podoben kot pri mlajših bolnikih (< 65 let; $n = 1.016$), vendar je bila incidenca hipotenzije višja (2% v primerjavi z $< 1\%$).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji z zdravimi prostovoljci so le ti simptome vročinskih valov, omotice in hitrejšega srčnega utripa ocenili kot nevzdržne pri odmerkih regadenozona, večjih od 0,02 mg/kg.

Zdravljenje

Aminofilin se lahko uporabi za ublažitev hudih ali trdovratnih neželenih učinkov na regadenozon. Uporaba aminofilina izključno za namen ustavitve napada, ki ga sproži regadenozon, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravljenje srca, druga zdravila za boleznj srca, oznaka ATC: C01EB21

Mehanizem delovanja

Regadenozon je agonist z nizko afiniteteto ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) za receptor adenozeina A_{2A}, z vsaj 10-krat nižjo afiniteto za receptor adenozeina A₁ ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$), in zelo nizko (če sploh kakšno) afiniteto za receptorja adenozeina A_{2B} in A₃. Aktiviranje receptorja adenozeina A_{2A} povzroči koronarno vazodilatacijo in zviša koronarni krvni pretok. Kljub nizki afiniteti za receptor adenozeina A_{2A}, ima

regadenozon veliko moč zvišati koronarno prevodnost na izoliranih srcih podgan in morskih prašičkov, pri čemer so bile vrednosti EC50 6,4 nM oz 6,7–18,6 nM. Regadenozon kaže selektivnost (≥ 215 -kratno) za zvišanje koronarne prevodnosti (odziv, ki ga posreduje A2A) glede na upočasnitev srčnega prevajanja AV vozla (odziv, ki ga posreduje A1), merjeno s časom AV prevajanja (srce podgane) ali intervalom S-H (srce budre). Regadenozon preferenčno zvišuje pretok krvi v koronarnih arterijah glede na periferne arterijske žilne sisteme (prednjih tac, možgan, pljuč) anesteziranih psov.

Farmakodinamični učinki

Koronarni krvni pretok

Regadenozon povzroča hitro zvišanje koronarnega krvnega pretoka, ki se ohrani le kratek čas. Pri bolnikih, pri katerih se opravi koronarna kateterizacija, so uporabili Dopplerjev pulzni ultrazvok za merjenje povprečne hitrosti vrha koronarnega krvnega pretoka pred dajanjem regadenozona in še do 30 minut po tem (400 mikrogramov, intravensko). Povprečna hitrost vrha se je povzpela na več kot dvakratno izhodiščno vrednost v 30 sekundah in se je zmanjšala za manj kot polovico največjega učinka v 10 minutah (glejte poglavje 5.2).

Miokardni privzem radiofarmacevtskega izdelka je sorazmeren s koronarnim krvnim pretokom. Ker regadenozon zvišuje krvni pretok v normalnih koronarnih arterijah, v stenotičnih arterijah pa ga zviša le malo ali sploh ne, povzroča regadenozon relativno manj privzema radiofarmacevtskega izdelka v predelih ožilja, ki jih oskrbujejo stenotične arterije. Miokardni privzem radiofarmacevtskega izdelka po dajanju regadenozona je zato večji v predelih, ki jih oskrbujejo normalne arterije kot v tistih, ki jih oskrbujejo stenotične. Enako velja za meritev FFR, kjer je maksimalni krvni pretok v miokardu zmanjšan, kadar je prisotna huda stenoza koronarnih arterij.

Slikanje miokardne perfuzije

Hemodinamični učinki

Pri večini bolnikov se je srčni utrip hitro zvišal. Največja srednja sprememba od izhodišča (21 utripov/minuto) se pojavi približno 1 minuto po dajanju regadenozona. Vendar pa v literaturi poročajo o povečanju srčnega utripa do 42 utripov/min (obravnavano spodaj v poglavju Magnetno resonančno slikanje miokardne perfuzije (CMR MPI)). Srčni utrip se vrne na izhodiščnega v 10 minutah. Spremembe sistoličnega krvnega tlaka in diastoličnega krvnega tlaka sta se spreminjali, pri čemer je bila največja srednja sprememba sistoličnega tlaka -3 mm Hg in diastoličnega tlaka -4 mm Hg približno 1 minuto po dajanju regadenozona. Pri nekaterih bolnikih so opazili zvišanje krvnega tlaka (največji sistolični krvni tlak 240 mm Hg in največji diastolični krvni tlak 138 mm Hg).

Respiratorni učinki

Receptorja adenoзина A2B in A3 sta bila vpletena v patofiziologijo bronhokonstrikcije pri občutljivih posameznikih (tj. astmatikih). V študijah *in vitro* se je pokazalo, da ima regadenozon majhno afiniteto za vezavo receptorjev adenoзина A2B in A3. Incidenca zmanjšanja FEV₁ $> 15\%$ od izhodišča po dajanju regadenozona je bila ocenjena v treh randomiziranih, nadziranih kliničnih študijah. V prvi študiji pri 49 bolnikih z blago do resno KOPB je bila stopnja zmanjšanja FEV₁ $> 15\%$ od izhodišča 12% po dajanju regadenozona in 6% po placebo (p = 0,31). V drugi študiji z 48 bolniki z blago do zmerno astmo, pri katerih se je že prej pokazala bronhokonstriksijska reakcija na adozin monofosfat, je bila stopnja zmanjšanja FEV₁ $> 15\%$ od izhodišča enaka (4%) po dajanju regadenozona in placebo. V tretji študiji pri 1009 bolnikih z blago do zmerno astmo (n=537) in zmerno do resno KOPB (n=472) je bila incidenca zmanjšanja FEV₁ $> 15\%$ od izhodišča 1,1% in 2,9% pri bolnikih z astmo (p=0,15) in 4,2% in 5,4% pri bolnikih s KOPB (p=0,58) po dajanju regadenozona in placebo. V prvi in drugi študiji so poročali o dispneji kot o neželenem učinku po dajanju regadenozona (61% za bolnike s KOPB; 34% za bolnike z astmo), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa ni bilo primerov dispneje. V tretji študiji so o dispneji pogosteje poročali po dajanju regadenozona (18% za bolnike s KOPB, 11% za bolnike z astmo) kot pri placebo, vendar pri nižji stopnji, kot je bila poročana med kliničnim razvojem (glejte poglavje 4.8). Razmerje med povečano resnostjo bolezni in povečano incidenco dispneje je bilo opazno pri bolnikih z astmo, ne pa pri bolnikih s KOPB. Uporaba zdravljenja simptomov z bronhodilatatorjem se ni razlikovala med regadenozonom in placebom. Dispneja ni korelirala z zmanjšanjem FEV₁.

Meritev funkcionalne pretočne rezerve (FFR)

Hemodinamični učinki

Pri merjenju FFR je čas, po katerem je prišlo do najizrazitejše hiperemije, znašal 30 ± 13 sekund. Obdobje hiperemije je v povprečju trajalo 163 (± 169) sekund, najizrazitejša hiperemija je pri 90 % bolnikov trajala vsaj 19 sekund, vendar pa je pri posameznih bolnikih obdobje hiperemije trajalo od 10 sekund do več kot 10 minut. Izraženost hiperemije lahko niha med vrednostjo, ki je manjša od največje, in največjo vrednostjo, nato pa počasi izzveni. 10 sekund trajajoče obdobje enakomerne hiperemije je lahko za obsežne meritve upada pritiska pri ocenjevanju kompleksne ali difuzne koronarne arterijske bolezni prekratko. Ponovna uporaba v 10 minutah – razen pri bolnikih, pri katerih je hiperemija trajala več kot 10 minut – je, kar zadeva največjo izraženost in trajanje najizrazitejše hiperemije, privedla do podobnega učinka.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije so pokazale učinkovitost in varnost regadenozona pri bolnikih, pri katerih je obstajala indikacija za slikanje miokardne perfuzije z uporabo enofotonske emisijske računalniške tomografije (SPECT), pozitronske emisijske tomografije (PET), kardiološke magnetne resonance (CMR) in multidetektorske računalniške tomografije (MDCT) pod farmakološko obremenitvijo in za merjenje FFR.

Slikanje miokardne perfuzije pod obremenitvijo z regadenozonom z uporabo SPECT

Učinkovitost in varnost regadenozona pri slikanju miokardne perfuzije pod obremenitvijo z regadenozonom z uporabo SPECT so določali glede na adenzin v dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah (ADVANCE MPI 1 in ADVANCE MPI 2) pri 2.015 bolnikih z znano boleznijo koronarne arterije ali s sumom nanjo, ki so bili napoteni na klinično indicirano radionuklidno slikanje miokardne perfuzije pod farmakološkim stresom. Pri skupno 1.871 od teh bolnikov so bili posnetki ocenjeni kot veljavni za ocenitev primarne učinkovitosti, vključno s 1.294 (69%) moških in 577 (31%) žensk z mediano starostjo 66 let (razpon starosti 26–93 let). Vsak bolnik je bil na začetku izpostavljen slikanju pod obremenitvijo z uporabo adenzina (6-minutno infundiranje z odmerkom 0,14 mg/kg/min, brez vadbe) po G-SPECT (*gated single photon emission computed tomography*) protokolu slikanja. Po začetnem slikanju so bili bolniki naključno razvrščeni v bodisi skupino, ki je prejela regadenozon ali adenzin, nato pa so bili še drugič slikani pod obremenitvijo z enakim SPECT protokolom, kot je bil uporabljen za prvo slikanje. Mediani čas med slikanji je bil 7 dni (razpon 1–104 dni).

Najpogostejše kardiovaskularne anamneze so vključevale hipertenzijo (81%), obvodni presadek koronarne arterije (CABG-coronary artery bypass graft), perkutano transluminalno koronarno angioplastiko (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) ali stentiranje (51%), angino pektoris (63%) in anamnezo miokardnega infarkta (41%) ali aritmije (33%); druge anamneze so vključevale diabetes (32%) in KOPB (5%). Bolniki z anamnezo nedavne hude nenadzirane ventrikularne aritmije, miokardnim infarktom ali nestabilno angino pektoris, z anamnezo AV bloka več kot prve stopnje ali s simptomatsko bradikardijo, sindromom bolnega sinusa ali srčnim presadkom so bili izključeni. Številni bolniki so na dan slikanja uporabili zdravila za bolezni srca vključno z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (18%), zaviralci kalcijevih kanalčkov (9%) in nitrati (6%).

Primerjava posnetkov, pridobljenih z uporabo regadenozona, s tistimi, pri katerih je bil uporabljen adenzin, je bila opravljena na naslednji način. Na modelu s 17 segmenti je bilo število segmentov, ki kažejo reverzibilno perfuzijsko okvaro, izračunano za začetno študijo z adenzinom in za randomizirano študijo z uporabo regadenozona ali adenzina. V združeni populaciji študije je imelo 68% bolnikov 0-1 segment, ki so kazali reverzibilne okvare na začetnem slikanju, 24% jih je imelo 2-4 segmente in 9% jih je imelo ≥ 5 segmentov. Stopnja ujemanja za posnetke, pridobljene z regadenozonom ali z adenzinom v primerjavi z začetnim posnetkom z adenzinom, je bila izračunana tako, da se je ugotovilo, kako pogosto so bili bolniki, ki so bili uvrščeni v začetno kategorijo adenzina (0-1, 2-4, 5-17 reverzibilni segmenti) z randomiziranim slikanjem uvrščeni v enako kategorijo. Stopnja ujemanja za regadenozon in adenzin so bile izračunane kot povprečje stopenj ujemanja za vse tri kategorije, ugotovljene z začetnim slikanjem. Študiji ADVANCE MPI 1 in ADVANCE MPI 2 sta posamično in kombinirano pokazali, da je regadenozon podobno adenzinu pri ocenjevanju obsega

reverzibilnih perfuzijskih abnormalnosti:

| | ADVANCE MPI 1 (n = 1.113) | ADVANCE MPI 2 (n = 758) | Kombinirani študiji (n = 1.871) |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Adenozin – adenozin stopnja ujemanja (\pm standard error [SE]) | 61 \pm 3% | 64 \pm 4% | 62 \pm 3% |
| Število bolnikov (n) | 372 | 259 | 631 |
| Adenozin – regadenozon stopnja ujemanja (\pm SE) | 62 \pm 2% | 63 \pm 3% | 63 \pm 2% |
| Število bolnikov (n) | 741 | 499 | 1.240 |
| Stopnja razlike (regadenozon – adenozin) (\pm SE) | 1 \pm 4% | -1 \pm 5% | 0 \pm 3% |
| 95% interval zaupanja | -7,5; 9,2% | -11,2; 8,7% | -6,2; 6,8% |

V študijah ADVANCE MPI 1 in ADVANCE MPI 2 sta bila Cicchetti-Alisonov in Fleiss-Cohenov obteženi parameter kappa medianega rezultata treh slepih odčitovalcev glede na kategorijo stopnje ishemijske (segmenti z normalnim privzemom v stanju mirovanja in blagim/nezanesljivim zmanjšanjem pod obremenitvijo niso bili upoštevani kot ishemični) za kombinirani študiji regadenozona s slikanjem z adenozinom zmerna, in sicer 0,53 oziroma 0,61, kot so bili tudi obteženi parametri kappa pri dveh zaporednih slikanjih z adenozinom, in sicer 0,50 oziroma 0,55.

Magnetno resonančno slikanje miokardne perfuzije (PET MPI) pod obremenitvijo z regadenozonom

V prospektivni študiji, v kateri je sodelovalo 32 preiskovancev (23 moških in 9 žensk, povprečna starost 62 \pm 12,1), je bila izvedena intraindividualna primerjava regadenozona (bolus 0,4 mg/5 ml) z dipiridamolom (0,57 mg/kg 4 minute). Med preiskovanci jih je imelo 26 reverzibilno perfuzijsko okvaro, ki je bila ugotovljena že v predhodni študiji klinično indiciranega PET z 82-RbCl pod obremenitvijo z dipiridamolom, in 6 preiskovancev z < 5-odstotno verjetnostjo pred testom, da se na slikah PET z dipiridamolom ne bodo videle okvare pri koronarni bolezni srca (CAD-Coronary Artery Disease).

Študija je vključevala bolnike z blago do zmerno stopnjo ishemijske z majhnim deležem bolnikov z zmerno do hudo ishemijsko. Imeli so normalno ali skoraj normalno funkcijo levega prekata.

V tej študiji se je infuzija 82-RbCl začela takoj po injiciranju regadenozona (t. j., začetek slikanja 2 minuti po začetku infuzije 82-RbCl). Vizualna interpretacija slik PET ni pokazala razlik v številu segmentov z reverzibilno okvaro med regadenozonom in dipiridamolom za 30/32 parov slik.

Rezultatov morda ni mogoče sploševati na bolnike z upočasnjem časom cirkulacije, povezanim s popuščenjem levega ali desnega srca, pljučno hipertenzijo ali z bolezensko debelostjo, ki imajo lahko zakasnitev prehajanja kontrastnega sredstva po fazi najvišje hitrosti.

Magnetno resonančno slikanje miokardne perfuzije (CMR MPI) pod obremenitvijo z regadenozonom

V prospektivni študiji je bila izvedena intraindividualna primerjava med CMR MPI pod obremenitvijo z regadenozonom in pod obremenitvijo z adenozinom v povezavi s povzročeno koronarno hiperemijo pri različnih velikostih telesa, opaženih v kliničnem okolju. Slikanih je bilo osemindvajset preiskovancev (12 žensk, 16 moških): 43 % bolnikov je bilo debelih in 25 % je imelo enega ali več znanih koronarnih dejavnikov tveganja. MR slikanje z Gd-BOPTA je bilo najprej izvedeno v mirovanju, nato med infuzijo adenozina (140 μ g/kg/min) in 30 minut pozneje z regadenozonom (0,4 mg v 10 s/5 ml bolus). Študija je pokazala, da imata oba vazodilatatorja podobno učinkovitost na vazodilatacijo (dobro razmerje med rezervo miokardne perfuzije (MPR-myocardial perfusion reserve), izmerjeno z adenozinom in regadenozonom ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). Preučevana populacija verjetno ne bi vključevala širokega spektra velikosti teles, kot je mogoče videti pri bolnikih pri vsakodnevem CMR MPI.

V prospektivni študiji so izvedli intraindividualno primerjavo med regadenozonom in adenozinom, da bi ocenili učinke vazodilatatorjev na volumne in funkcije prekata, pridobljene z magnetno resonančnim slikanjem srca pri 25 zdravih preiskovancih. Magnetno resonančno slikanje srca je bilo izvedeno po adenozinu (140 μ g/kg/min IV v 6 min) in regadenozonu (0,4 mg IV v 10 s) ob izhodišču,

takoj po dajanju, nato pa v 5-minutnih intervalih do poteka 15 minut. Najvišji srčni utrip so opazili zgodaj po dajanju adenozone in regadenozone. Povišanje srčnega utripa od izhodiščne do najvišje vrednosti takoj po dajanju vazodilatatorja je bilo 64 ± 8 do 96 ± 13 utripov na minuto za adenzin v primerjavi s 65 ± 13 do 107 ± 10 utripov na minuto za regadenzon. Srčni utrip se je vrnil na izhodiščno vrednost v 10 min po dajanju adenozone, medtem ko je ostal po dajanju regadenozone povišan 15 min. Iztisni delež levega prekata (LVEF) se je povečal takoj po dajanju obeh vazodilatatorjev in se po adenzinu vrnil na izhodiščno vrednost v 10 min, po regadenzonu pa je ostal povišan še po 15 min. Regadenzon je povzročil podobno zmanjšanje tako indeksa končnega diastoličnega volumna levega prekata (LVEDVi) kot indeksa končnega sistoličnega volumna levega prekata (LVESVi) po 15 minutah, medtem ko je po adenzinu sprememba LVESVi po 15 minutah izginila, LVEDVi pa je ostal pod izhodiščnimi vrednostmi.

V prospektivni študiji je bila opravljena intraindividualna primerjava za določitev relativne učinkovitosti regadenozone (400 μ g v bolusu), adenozone (140 μ g/kg/min v 5 do 6 minutah) in dipiridamola (0,56 mg/kg v 4 minutah) s kvantifikacijo miokardne perfuzije pod obremenitvijo in v mirovanju z uporabo CMR pri 50 mladih, zdravih moških prostovoljcih. Protokol, uporabljen v tej študiji kot slikanje v mirovanju – po obremenitvi, se razlikuje od trenutno uporabljenih protokolov: začetno CMR slikanje perfuzije v mirovanju, ki mu dvajset minut pozneje sledi slikanje po obremenitvi pri največji vazodilaciji. Regadenzon je povzročil večji miokardni pretok krvi (MBF-myocardial blood flow) po obremenitvi kot dipiridamol in adenzin ($3,58 \pm 0,58$ v primerjavi z $2,81 \pm 0,67$ v primerjavi z $2,78 \pm 0,61$ ml/min/g, $p=0,0009$ in $p=0,0008$). Regadenzon je imel večji odziv na srčni utrip kot adenzin in dipiridamol (95 ± 11 v primerjavi z 76 ± 13 v primerjavi z 86 ± 12 utripov/minuto). Ko so MBF pod obremenitvijo prilagodili glede na srčni utrip, ni bilo razlik med regadenzonom in adenzinom ($37,8 \pm 6$ v primerjavi z $36,6 \pm 4$ μ l/s/g), vendar so še vedno obstajale razlike med regadenzonom in dipiridamolom ($37,8 \pm 6$ v primerjavi z $32,6 \pm 5$ μ l/s/g, $p=0,03$).

Slikanje miokardne perfuzije z multidetektorsko računalniško tomografijo (MDCT MPI) po obremenitvi z regadenzonom

Sponsorirana je bila multicentrična, odprta, randomizirana, navzkrižna prospektivna študija 2. faze (Study 3606-CL-2001) za določitev stopnje ujemanja med SPECT pod obremenitvijo z regadenzonom in CT perfuzije pod obremenitvijo z regadenzonom pri odkrivanju prisotnosti ishemije (opredeljene kot 2 ali več vidnih reverzibilnih okvar) pri 110 bolnikih s sumom na CAD ali z znano KBS, za katere je bil klinično indiciran eden od teh diagnostičnih testov. Preiskovanci so bili randomizirani v 1 od 2 zaporedij slikovnih postopkov in so bili podvrženi seriji SPECT v mirovanju/pod obremenitvijo ter seriji MDCT v mirovanju/pod obremenitvijo. Regadenzon so aplicirali kot 0,4 mg v 5 ml i.v bolusa pred postopkom CT perfuzije pod obremenitvijo in pred postopkom SPECT pod obremenitvijo.

Medtem ko je bilo pri slikanju SPECT z regadenzonom ugotovljeno, da ima 100 preiskovancev 0–1 reverzibilno okvaro (t. j. brez ishemije), pri 10 preiskovancih pa ≥ 2 reverzibilni okvari (t.j. ishemija), je bilo pri slikanju MDCT pod obremenitvijo z regadenzonom ugotovljeno, da ima ločeno 85 in 25 preiskovancev 0–1 reverzibilno okvaro oz. ≥ 2 reverzibilni okvari. Stopnja ujemanja med SPECT pod obremenitvijo z regadenzonom in MDCT MPI pod obremenitvijo z regadenzonom je bila 87 % (95 %, interval zaupanja: 77 %, 97 %).

Preizkus s suboptimalno telesno obremenitvijo

V študiji EXERT je bila ovrednotena varnost in učinkovitost regadenozone pri bolnikih s suboptimalno telesno obremenitvijo v odprti randomizirani multicentrični študiji neinferiornosti z uporabo regadenozone 3 minute po začetku okrevanja (vadba z regadenzonom) ali v mirovanju 1 uro pozneje (samo regadenzon).

Vsem 1404 bolnikom so na začetku izvedli izhodiščno SPECT MPI slikanje v mirovanju v skladu s smernicami ASNC 2009.

Bolniki so začeli s telesno vadbo z uporabo standardnega ali modificiranega Bruce-ovega protokola. Bolniki, ki niso dosegli ≥ 85 % največjega predvidenega utripa srca (MPHR) in/ali ≥ 5 MET

(metabolnih ekvivalentov), so prešli v 3–5 minutno okrevanje s hojo, kjer so bolnike v prvih 3 minutah okrevanja randomizirali v razmerju 1:1.

Zato so 1147 bolnikov randomizirali v dve skupini: 578 bolnikov iz skupine vadbe z regadenozonom in 569 iz skupine samo z regadenozonom v bodisi 3-minutno okrevanje (za skupino vadbe z regadenozonom) ali v mirovanju 1 uro pozneje (za skupino samo regadenozon).

Bolniki iz obeh skupin (vadba z regadenozonom in samo regadenozon) so opravili slikanje miokardne perfuzije SPECT (MPI) v času 60–90 minut po uporabi regadenozona.

Izhodiščno slikanje MPI v mirovanju in slikanja MPI skupine za vadbo z regadenozonom in skupine samo regadenozon predstavljajo fazo MPI 1.

V nadaljevanju so se bolniki iz obeh skupin vrnili 1–14 dni kasneje, da bi opravili drugo stresno študijo MPI z regadenozonom brez telesne vadbe.

Izhodiščna slikanja MPI v mirovanju in tista brez vadbe v času 1–14 dni kasneje iz obeh skupin predstavljajo fazo MPI 2.

Slike iz MPI 1 in MPI 2 so primerjali glede prisotnosti ali odsotnosti napak v perfuziji. Stopnja ujemanja med slikami MPI 1 (vadba z regadenozonom) in MPI 2 je bila podobna stopnji ujemanja med slikami MPI 1 (samo regadenozon) in MPI 2.

Pri dveh bolnikih iz skupine vadbe z regadenozonom so poročali o resnih neželenih učinkih na srce. Po pregledu primera sta oba bolnika doživela ishemične simptome in spremembe EKG-ja med vadbo ali okrevanjem pred dajanjem regadenozona.

Pri bolnikih, ki so prejeli regadenozon 1 uro po nezadostni obremenitvi z vadbo, ni prišlo do resnih neželenih učinkov na srce.

Merjenje FFR

Za merjenje FFR so izvedli pet neodvisnih študij. Regadenozon je prejelo skupno 249 bolnikov, pri katerih je bila klinično indicirana izvedba koronarne angiografije z invazivnim merjenjem FFR, 88 izmed teh bolnikov pa je regadenozon prejelo dvakrat. FFR so merili po i.v. infuziji adenzina in i.v. injekciji regadenozona (400 µg). Najprej so aplicirali adenzin, nato regadenozon, saj je trajanje z njim povzročene hiperemije lahko nepredvidljivo, izmerjene vrednosti FFR pa so primerjali.

Najpogostejša obolenja srca in ožilja v anamnezi pri bolnikih so vključevala hipertenzijo, dislipidemijo / hiperholesterolemijo, sladkorno bolezen, kajenje, predhodno perkutano koronarno intervencijo (PCI) in predhodni miokardni infarkt.

Pri meritvi FFR je bila diagnoza inducibilne ishemije določena glede na izmerjeno FFR v vrednosti 0,8 (> 0,8 predstavlja odsotnost inducibilne ishemije, ≤ 0,8 pa predstavlja prisotnost inducibilne ishemije). Adenzin je predstavljal zlati standard za oceno občutljivosti, specifičnosti in razmerja natančnosti.

| Študija | Občutljivost | Specifičnost | Klasifikacijsko ujemanje Cohenov kappa koeficient |
|--------------------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------|
| Stolker in sodelavci 2015 (n=194) | 98 % | 97 % | 0,94 |
| van Nunen in sodelavci 2015 (n = 98) | 98 % | 95 % | 0,94 |

Aminofilin

Aminofilin (100 mg, ki ga dajemo s počasnim intravenskim injiciranjem v 60 sekundah), injiciran 1 minuto po uporabi 400 mikrogramov regadenozona pri osebah mad kateterizacijo srca, je pokazal, da

skrajša trajanje odziva koronarnega krvnega pretoka na regadenozon, izmerjeno s pulznim doplerjem. Aminofilin se uporablja za zmanjšanje neželenih učinkov na regadenozon (glejte poglavje 4.4).

Učinek kofeina

V študiji odraslih bolnikov, ki so bili podvrženi SPECT slikanju miokardne perfuzije pod farmakološko obremenitvijo z regadenozonom, randomiziranimi za placebo (n=66) ali kofein (200 mg, n=70, ali 400 mg, n=71), ki sta bila dana 90 minut pred testiranjem, je kofein zmanjšal diagnostično točnost zaznavanja reverzibilnih perfuzijskih okvar ($p < 0,001$). Pri dajanju 200 mg in 400 mg kofeina skupaj z regadenozonom ni bilo statistično pomembnih razlik. Poleg tega ni bilo opaznih vplivov 200 mg ali 400 mg kofeina na plazemske koncentracije regadenozona.

Preskušanje varnosti in prenašanja

V študijah ADVANCE MPI 1 in ADVANCE MPI 2 je bila v naslednjih predhodno specificiranih končnih točkah varnosti in prenašanja, pri katerih so primerjali regadenozon z adenozinom, dosežena statistično značilna razlika: (1) seštevek vsot prisotnosti in resnosti skupin simptomov vročinskih valov, bolečine v prsih in dispneje je bil nižji z regadenozonom ($0,9 \pm 0,03$) kot z adenozinom ($1,3 \pm 0,05$); in (2) skupina simptomov vročinskih valov (21% v primerjavi z 32%), bolečine v prsih (28% v primerjavi s 40%) in bolečine grla, vratu ali čeljusti (7% v primerjavi s 13%) pa je bila manj pogosta z regadenozonom; pojavnost glavobola (25% v primerjavi s 16%) je bila bolj pogosta z regadenozonom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z regadenozonom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z motnjami miokardne perfuzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Regadenozon se za farmakološko obremenitev pri slikanju miokardne perfuzije daje v obliki intravenskega injiciranja. Profil plazemske koncentracije regadenozona v odvisnosti od časa pri zdravih prostovoljcih je multi-eksponencialen po svoji naravi in ga najbolje označuje 3-razdelčni model. Največja koncentracija regadenozona v plazmi se doseže v 1 do 4 minutah po injiciranju regadenozona in ustreza nastopu farmakodinamičnega odziva (glejte poglavje 5.1). Razpolovna doba te začetne faze je približno 2 do 4 minute. Sledi vmesna faza s povprečno razpolovno dobo 30 minut, ki sovпада s pojenjanjem farmakodinamičnega učinka. Končno fazo sestavlja upad koncentracij v plazmi s približno 2-urno razpolovno dobo. V razponu odmerka 0,003-0,02 mg/kg (ali približno 0,18-1,2 mg) pri zdravih osebah očistek, končna razpolovna doba ali volumen porazdelitve niso odvisni od odmerka.

Porazdelitev

Regadenozon se zmerno veže na beljakovine človeške plazme (25-30%).

Biotransformacija

Presnova regadenozona pri ljudeh ni znana. Inkubacija z jetrnimi mikrosomi podgan, psov in človeka ter s človeškimi hepatociti ni pokazala zaznavnih presnovkov regadenozona. Po intravenskem dajanju z ^{14}C -označenega regadenozona podganam in psom se je večina radioaktivnosti (85-96%) izločila v obliki nespremenjenega regadenozona. Ti izsledki kažejo na to, da presnova regadenozona ne igra velike vloge pri izločanju regadenozona.

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih se je 57% odmerka regadenozona nespremenjenega izločilo v urinu (razpon 19-77%), s povprečnim ledvičnim očistkom v plazmi približno 450 ml/min, tj. več kot je stopnja glomerularne filtracije. To kaže, da ima renalna tubularna sekrecija vlogo pri izločanju regadenozona.

Večkratna injiciranja

Pri zdravih prostovoljcih so preizkušali do tri zaporedna injiciranja regadenozona (100 in 200 μg), dva zaporedna 400 μg odmerka pa so preizkušali pri zdravih prostovoljcih, pa tudi pri bolnikih, pri katerih

so izvedli meritev FFR. Po uporabi vsakega odmerka regadenozona je prišlo do prehodnega, od odmerka odvisnega povečanja frekvence srčnega utripa, niso pa opazili nobenega doslednega vpliva na sistolični krvni tlak. Povprečne koncentracije v plazmi so se povečevale sorazmerno z odmerkom in z zaporednimi odmerki, kot so opazili pri zdravih prostovoljcih.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike, ki vključuje podatke prostovoljcev in bolnikov, je pokazala, da očistek regadenozona pada vzporedno z manjšanjem očistka kreatinina in se viša z naraščanjem telesne mase. Starost, spol in rasa imajo minimalne učinke na farmakokinetiko regadenozona.

Okvara ledvic

Razporeditev regadenozona so preučili pri 18 osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic in pri 6 zdravih osebah. Z večanjem okvare ledvic, od blage (očistek kreatinina 50 to < 80 ml/min) do zmerne (očistek kreatinina 30 do < 50 ml/min) in hude okvare ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), se je frakcija regadenozona nespremenjena izločala v urinu in ledvični očistek se je manjšal, kar je povzročilo podaljšanje razpolovnih časov izločanja in vrednosti AUC v primerjavi z zdravimi osebami (očistek kreatinina \geq 80 ml/min). Vendar pa so bili največje opažene koncentracije v plazmi in ocenjeni volumni porazdelitve v vseh skupinah podobni. Profili plazemske koncentracije v odvisnosti od časa se niso značilno spremenili v zgodnjih stopnjah po odmerjanju, ko so opazili večino farmakoloških učinkov. Pri bolnikih z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerka.

Farmakokinetike regadenozona pri bolnikih na dializi niso ocenjevali.

Okvara jeter

Več kot 55% odmerka regadenozona se nespremenjenega izloči v urinu in dejavniki, ki vplivajo na zmanjšanje očistka, ne vplivajo na koncentracije v plazmi v zgodnjih fazah po odmerjanju, ko so opazili klinično pomembne farmakološke učinke. Farmakokinetičnih parametrov regadenozona niso posebej ocenili pri osebah s spremenljivimi stopnjami okvare jeter. Vendar pa analiza *post-hoc* na podlagi podatkov iz dveh kliničnih preskušanj 3. faze kaže, da farmakokinetika regadenozona ni bila prizadeta v majhni podskupini bolnikov z laboratorijskimi vrednostmi, ki kažejo na okvaro jeter (2,5-kratni zvečanje transaminaze ali 1,5-kratni zvečanje serumskega bilirubina ali protrombinskega časa). Pri bolnikih z okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka.

Starejši bolniki

Na podlagi farmakokinetične analize populacije ima starost le manjši vpliv na farmakokinetiko regadenozona. Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih parametrov regadenozona do sedaj niso preučili pri pediatrični populaciji (< 18 let).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ali razvoja embria-zarodka ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah in kuncih so videli znake toksičnosti za brejo samico in plod (zmanjšana telesna masa fetusa, zakasnjena osifikacija [podgane], manjše število legla in število živih fetusov [kunci]), vendar niso opazili teratogenosti. Fetotoksičnost so opazili po ponavljajočih se dnevni odmerkih regadenozona, vendar v odmerkih, ki so veliko večji od priporočenega odmerka pri ljudeh. Študij vpliva na razmnoževanje ter prenatalnih in postnatalnih študij niso izvajali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

propilenglikol
dinatrijev edetat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml raztopine v stekleni viali (tipa 1) za enkratno uporabo z (butilnim) gumijastim zamaškom in aluminijasto vrhno zaporko.

Velikost pakiranja 1.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev in obarvanja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norveška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/643/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06/09/2010
Datum zadnjega podaljšanja: 24/04/2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rapiscan 400 mikrogramov raztopina za injiciranje
regadenozon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 5 ml viala vsebuje 400 mikrogramov regadenozona (80 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, propilenglikol, dinatrijev edetat, voda za injicije

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravilo uporabljajte samo v zdravstvenih ustanovah, kjer obstaja možnost nadziranja srčne funkcije in je na voljo oprema za oživljanje srca.
Zdravilo je samo za diagnostične namene.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norveška

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/643/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rapiscan 400 mikrogramov raztopina za injiciranje
regadenozon
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

400 mikrogramov

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rapiscan 400 mikrogramov raztopina za injiciranje regadenozon

Preden dobite zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rapiscan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rapiscan
3. Kako se daje zdravilo Rapiscan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rapiscan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rapiscan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rapiscan vsebuje učinkovino imenovano regadenozon. Slednja sodi v skupino zdravil, imenovanih "koronarni vazodilatatorji". Zdravilo razširi srčne arterije in poveča srčni utrip. S tem v srčne mišice priteka več krvi.

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo Rapiscan se uporablja pri odraslih za določeno vrsto slikanja srca, ki se imenuje "perfuzijska scintigrafija miokarda".

Pri slikanju se uporablja diagnostično sredstvo, ki omogoči nastanek posnetka. Posnetek prikazuje, kako dobro kri priteka v srčne mišice. Za obremenitev srca pred slikanjem se običajno uporablja vadba na tekalni stezi. Med vadbo se v telo vbrizga majhna količina diagnostičnega sredstva, pogosto v veno na roki. Zatem se naredijo posnetki srca. Nato lahko zdravnik vidi, če v srčne mišice pod obremenitvijo priteka zadostna količina krvi.

Če pri vas ni mogoče doseči fizične obremenitve, ki bi predstavljala zadosten stres za srce, boste v obliki injekcije prejeli zdravilo Rapiscan, da bo na srcu prišlo do stresa podobnega obsega in se bo zaradi njega pretok krvi povečal.

Zdravilo Rapiscan se uporablja tudi med kateterizacijo in slikanjem arterij v srcu (invazivna koronarna angiografija) za razširitev srčnih arterij in merjenje razlike v tlaku, do katere pride zaradi zoženja ene ali več arterij. Med kateterizacijo srca se dolga tanka cevka, ki se imenuje kateter, vstavi bodisi preko femoralne ali radialne arterije in skozi krvne žile potisne do srca. Zdravnik, ki kateterizacijo izvaja, lahko izmeri tudi razliko v tlaku (funkcionalno pretočno rezervo) zaradi zožitve, ugotovljene pri eni ali več srčnih arterijah.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rapiscan

Ne jemljite zdravila Rapiscan

- če imate počasen utrip srca (srčni blok visoke stopnje ali bolezen sinusnega vozla) in nimate nameščenega srčnega spodbujevalnika,
- če imate bolečino v prsih, ki je ni mogoče napovedati (nestabilno angino pectoris), in če se stanje po zdravljenju ni izboljšalo,

- če imate nizek krvni tlak (hipotenzijo),
- če imate srčno popuščanje,
- če ste alergični na regadenozon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.

Pred začetkom uporabe zdravila Rapiscan se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

Preden vam bo dal zdravilo Rapiscan, mora vaš zdravnik vedeti:

- ali ste imeli **nedavne hude težave s srcem** (na primer srčni infarkt ali nenormalen srčni ritem),
- ali imate zelo hiter ali neenakomeren srčni utrip (atrijska fibrilacija ali atrijska undulacija),
- če imate visok krvni tlak, ki ni pod nadzorom, zlasti v povezavi z nedavnimi epizodami krvavitve iz nosu, glavobolov ali zamegljenega ali dvojnega vida,
- če ste imeli epizode mini možganske kapi (kar se imenuje prehodni ishemični napad),
- ali imate motnjo srčnega ritma, imenovano **sindrom podaljšanega intervala QT**,
- ali imate epizode **srčnega bloka** (ki lahko upočasni srce) ali **zelo počasen srčni utrip**,
- ali imate **bolezni srca** ali **žil**, zlasti take, ki se ob zmanjšanju krvnega tlaka **poslabšajo**. Mednje sodijo nizek krvni volumen (*ki ga lahko denimo povzročita huda driska ali dehidracija ali jemanje tablet za odvajanje vode*), vnetje okoli srca (*perikarditis*) in nekatere oblike boleznih srčne zaklopke ali arterij (*na primer stenoza aorte ali mitralna stenoza*),
- ali imate bolezen, ki povzroča napade, kot je epilepsija, ali če ste kdaj imeli napade,
- ali imate **astmo** ali **bolezen pljuč**.

Če kar koli od naštetega velja za vas, **to povejte zdravniku, preden vam da injekcijo.**

Otroci in mladostniki

Zdravilo Rapiscan se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Rapiscan

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Pri uporabi naslednjih zdravil je potrebna posebna previdnost:

- **teofilina**, zdravila za zdravljenje astme in drugih boleznih pljuč, **ne smete uporabiti vsaj 12 ur, preden** dobite zdravilo Rapiscan, saj lahko zavre učinek zdravila Rapiscan.
- **dipiridamola**, zdravila za preprečevanje strjevanja krvi, **ne smete uporabljati vsaj dva dni, preden** dobite zdravilo Rapiscan, saj lahko spremeni učinek zdravila Rapiscan.

Zdravilo Rapiscan skupaj s hrano in pijačo

Vsaj 12 ur, preden prejmete zdravilo Rapiscan, ne uživajte hrane ali pijače, ki vsebuje kofein (na primer čaj, kava, kakav, kola ali čokolada). Vsa naštetá živila vsebujejo kofein, ki lahko medsebojno učinkuje z učinki zdravila Rapiscan.

Nosečnost in dojenje

Preden prejmete zdravilo Rapiscan, povejte svojemu zdravniku:

- **če ste noseči**, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Ustreznih informacij o uporabi zdravila Rapiscan pri nosečnicah ni. Pri študijah na živalih so opazili škodljive učinke, vendar tveganja za človeka niso znana. Zdravnik vam bo dal zdravilo Rapiscan le, če je to nujno potrebno.
- **če dojite**. Ni znano, ali zdravilo Rapiscan prehaja v materino mleko, zato ga boste prejeli le, če zdravnik oceni, da je to potrebno. Vsaj 10 ur po tem, ko prejmete zdravilo Rapiscan, ne smete dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Rapiscan ste lahko omotični. Povzroči lahko tudi druge simptome (glavobol ali kratko sapo), ki lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Ti učinki običajno ne trajajo dlje kot 30 minut. Ne vozite avtomobila in ne upravljajte s stroji, dokler ti učinki ne izzvenijo.

Zdravilo Rapiscan vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek. Po zdravilu Rapiscan boste dobili injekcijo 0,9% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida, ki vsebuje 45 mg natrija. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako se daje zdravilo Rapiscan

Zdravilo Rapiscan vam injicira zdravstveno osebje (zdravnik, medicinska sestra ali medicinski tehnik) v zdravstveni ustanovi, kjer lahko nadzirajo vaše srce in krvni tlak. Zdravilo se injicira neposredno v veno v obliki enkratnega odmerka 400 mikrogramov v 5-ml raztopini – injiciranje traja približno 10 sekund. Injicirani odmerek ni odvisen od vaše telesne mase.

Dobili boste tudi injekcijo 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida (5 ml) in injekcijo majhne količine diagnostičnega sredstva.

Ko boste dobili zdravilo Rapiscan, se bo srčni utrip naglo povečal. Vaš srčni utrip in krvni tlak bodo nadzirali.

Po injiciranju zdravila Rapiscan morate sedeti ali ležati, da se vaš srčni utrip in krvni tlak vrneta na vaši običajni ravni. Zdravnik, medicinska sestra ali medicinski tehnik vam bo povedal/-a, kdaj lahko vstanete.

Vaše srce bodo slikali, ko mine dovolj časa, da diagnostično sredstvo doseže srčno mišico.

Med kateterizacijo arterij v srcu lahko zdravnik izmeri razliko v tlaku (znano tudi kot funkcionalna pretočna rezerva - FFR) zaradi zožitve v eni ali več arterijah srca.

Če bi bilo potrebno, se za tako merjenje razlike v tlaku lahko drugi 400 mikrogramski odmerek injicira ne prej kot 10 minut po prvem odmerku v okviru istega kateterizacijskega postopka. Med celotnim postopkom vam bodo spremljali frekvenco srčnega utripa in krvni tlak.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Rapiscan, kot bi smeli

Pri nekaterih ljudeh so se pojavili vročinski vali, omotičnost in zvišan srčni utrip, ko so prejeli preveliki odmerek zdravila Rapiscan. Če vaš zdravnik meni, da imate hude neželene učinke ali če učinki zdravila Rapiscan trajajo predolgo, boste morda prejeli injekcijo zdravila, ki se imenuje aminofilin, ki te učinke ublaži.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so običajno blagi. Običajno se začnejo kmalu po injiciranju zdravila Rapiscan **in običajno izzvenijo v 30 minutah.** Običajno jih ni treba zdraviti.

Resnejši neželeni učinki vključujejo:

- nenadna ustavitev srca ali poškodovanje srca, srčni blok (motnja električnih signalov srca, ko signal ne more prehajati iz zgornjega v spodnji prekat), hiter srčni utrip;
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči omedlevico ali majhne kapi (vključno z oslabelostjo obraza ali nezmožnostjo govoriti). V redkih primerih lahko zdravilo Rapiscan povzroči možgansko kap (t. i. cerebrovaskularni inzult);
- takoj po injekciji zdravila Rapiscan ali z zamikom se lahko pojavi alergijska reakcija, ki povzroči izpuščaje, izbočene lise, podkožno otekline blizu oči ali grla, stiskanje v grlu in težave z dihanjem.

Zdravniku takoj povejte, če menite, da imate hude neželene učinke. Zdravnik vam lahko da injekcijo

zdravila, ki se imenuje aminofilin, ki te učinke ublaži.

Zelo pogosti neželeni učinki

(lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol, omotica
- kratka sapa
- bolečina v prsih
- spremembe preiskav sledenja srca (elektrokardiogram)
- vročinski oblivi
- nelagodje v trebuhu

Pogosti neželeni učinki

(lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v srcu (angina pectoris), nenormalen srčni ritem, hiter srčni utrip, občutek, da je srce izpustilo utrip, plapolanje ali premočno ali prehitro utripanje (palpitacije)
- nizek krvni tlak
- stiskanje v grlu, draženje grla, kašelj
- slabost (bruhanje), občutek slabosti (navzea)
- slabo počutje ali šibkost
- pretirano znojenje
- bolečina v hrbtu, rokah, nogah, vratu ali čeljusti
- nelagodje v kosteh in mišicah
- zbadanje in mrtvičenje, zmanjšan občutek, spremembe v okusu
- nelagodje v ustih

Občasni neželeni učinki

(lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenadna ustavitve srca ali poškodovanje srca, srčni blok (motnja električnih signalov srca, ko signal ne more prehajati iz zgornjega v spodnji prekat), počasen srčni utrip
- krči, omedlevica, majhne kapi (vključno z oslabelostjo obraza ali nezmožnostjo govoriti), manjša odzivnost (ki lahko vključuje komatozna stanja), tresavica, zaspanost
- alergijska reakcija, ki lahko povzroči izpuščaje, izbočene lise, podkožno oteklino blizu oči ali grla, stiskanje v grlu in težave z dihanjem
- piskanje v pljučih
- hitro dihanje
- visok krvni tlak, bledica, hladne okončine
- zamegljen vid, bolečina v očeh
- anksioznost, težave s spanjem
- zvonjenje v ušesih
- napenjanje, driska, nehotno odvajanje blata
- pordelost kože
- bolečina v sklepih
- bolečina ali nelagodje okoli mesta injiciranja, splošne telesne bolečine

Neznana pogostnost

(pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- oteženo dihanje (bronhospazem)
- respiratorni zastoj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rapiscan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravilo Rapiscan se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana ali v njej plavajo delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Za shranjevanje in odstranjevanje tega zdravila je odgovorno zdravstveno osebje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rapiscan

Učinkovina v zdravilu Rapiscan je regadenozon. Ena 5 mililitrska viala zdravila Rapiscan vsebuje 400 mikrogramov regadenozona.

Druge sestavine zdravila so: dinatrijev edetat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, propilenglikol, voda za injekcije.

Izgled zdravila Rapiscan in vsebina pakiranja

Zdravilo Rapiscan raztopina za injiciranje je bistra, brezbarvna raztopina brez vidnih delcev. Zdravilo Rapiscan je na voljo v škatli, ki vsebuje eno 5-mililitrsko stekleno vialo za enkratno uporabo z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norveška

Proizvajalec:

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije

za zdravila

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Rapiscan se daje v obliki hitrega, 10-sekundnega injiciranja v periferno veno s katetrom ali iglo velikosti 22 ali z večjim katetrom ali iglo.

Takoj po injiciranju zdravila Rapiscan je treba dati 5 ml 0,9% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Diagnostično sredstvo, ki se uporablja za slikanje miokardne perfuzije, je treba dati 10–20 sekund po 0,9-odstotni (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za injiciranje. Diagnostično sredstvo se lahko injicira neposredno v isti kateter kot zdravilo Rapiscan.

Za merjenje funkcionalne pretočne rezerve (FFR) se zdravilo Rapiscan daje v obliki hitrega, 10-sekundnega injiciranja v periferno veno s katetrom ali iglo velikosti 22 ali z večjim katetrom ali iglo. Takoj po injiciranju zdravila Rapiscan je treba dati 10 ml 0,9% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Uporablja se standardna katetrizacija in tehnike merjenja FFR. FFR je treba meriti kot najnižjo vrednost Pd/Pa, doseženo med hiperemijo v stanju ravnotežja.

Pri merjenju FFR se lahko, če je potrebno, drugi 400 mikrogramski odmerek injicira vsaj 10 minut po prvem odmerku med istim postopkom katetrizacije.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

To zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev in obarvanja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za nadaljnje informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.