

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rapiscan 400 mikrogram injektionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje injektionsflaska innehåller 400 mikrogram regadenoson i 5 ml lösning (80 mikrogram/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Endast avsett för diagnostik.

Rapiscan är ett selektivt koronarkärlsvidgande medel för användning hos vuxna som farmakologiskt provokationsmedel vid:

- bildiagnostik av myokardperfusion hos patienter som inte kan genomgå adekvat fysisk provokation.
- mätning av fraktionerad flödesreserv (FFR) av en koronarkärlsstenos vid invasiv koronarangiografi, då upprepade FFR-mätningar inte förväntas (se avsnitt 4.2 och 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med Rapiscan är begränsad till användning på en medicinsk enhet där utrustning för hjärtövervakning och återupplivning finns tillgänglig.

#### Dosering

Rekommenderad dos är en engångsinjektion av 400 mikrogram regadenoson (5 ml) i en perifer ven. Ingen dosjustering för kroppsvikt är nödvändig.

Patienter skall undvika konsumtion av produkter innehållande metylxantiner (t.ex. koffein) liksom läkemedel innehållande teofyllin i minst 12 timmar före administrering av Rapiscan (se avsnitt 4.5).

Dipyridamol bör om möjligt inte ges under minst två dagar före administrering av Rapiscan (se avsnitt 4.5).

Aminofyllin kan användas för att dämpa allvarliga och/eller kvarstående biverkningar av regadenoson men ska inte enbart användas med enda syfte att avbryta ett krampanfall som inducerats av Rapiscan (se avsnitt 4.4).

Regadenoson orsakar en snabb ökning av hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 5.1). Patienter skall sitta eller ligga ner och övervakas med täta intervall efter injektionen tills EKG-parametrar, hjärtfrekvens

och blodtryck har återgått till nivåerna före dosering.

#### Upprepad användning

Vid bilddiagnostik av myokardperfusion: Denna produkt skall endast administreras en gång inom en 24-timmarsperiod. Säkerhet och tolerabilitet vid upprepad användning av denna produkt inom 24 timmar har inte klarlagts.

Vid FFR: Denna produkt ska administreras högst två gånger under en 24-timmarsperiod, med minst 10 minuter mellan administreringarna. Vid administrering två gånger med 10 minuters mellanrum under en 24-timmarsperiod, finns inte fullständiga säkerhetsuppgifter för den andra injektionen av Rapiscan tillgängliga.

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för regadenoson för barn yngre än 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

#### Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### Administreringssätt

För intravenös användning.

Bilddiagnostik av myokardperfusion:

- Rapiscan skall administreras som en snabb 10 sekundersinjektion i en perifer ven med hjälp av en 22 gauge eller grövre kateter eller nål.
- 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning skall administreras omedelbart efter injektionen av Rapiscan.
- Protokollet för bilddiagnostik av myokardperfusion bör överensstämma med kliniska riktlinjer.

Fraktionerad flödesreserv (FFR):

- Rapiscan skall administreras som en snabb 10 sekunders injektion i en perifer ven med hjälp av en 22 gauge eller grövre kateter eller nål
- 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning skall administreras omedelbart efter injektionen av Rapiscan.
- FFR bör mätas som det lägsta värdet av Pd/Pa uppnått vid steady state hyperemi.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Atrioventrikulärblock (AV-block) av andra eller tredje graden eller sinusknutedysfunktion, om inte dessa patienter har en fungerande konstgjord pacemaker.
- Instabil angina som inte har stabiliserats med medicinsk behandling.
- Svår hypotoni.
- Tillstånd med dekompenenserad hjärtsvikt.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Regadenoson har potential att orsaka allvarliga och livshotande reaktioner, inklusive de som listas nedan (se även avsnitt 4.8). Kontinuerlig EKG-övervakning skall ske och vitala tecken skall

kontrolleras med täta intervall tills EKG-parametrar, hjärtfrekvens och blodtryck har återgått till nivåerna före dosering. Regadenoson skall användas med försiktighet och skall endast administreras på en medicinsk enhet med utrustning för hjärtövervakning och återupplivning. Aminofyllin kan administreras i doser mellan 50 mg och 250 mg genom långsam intravenös injektion (50 mg till 100 mg under 30-60 sekunder) för att dämpa allvarliga och/eller kvarstående biverkningar av regadenoson men ska inte enbart användas med enda syfte att avbryta ett krampanfall som inducerats av regadenoson.

#### Myokardischemi

Fatalt hjärtstillstånd, livshotande ventrikelytmer och myokardinfarkt kan vara resultatet av den ischemi som inducerats av farmakologiska provokationsmedel såsom regadenoson.

Regadenoson ska användas med försiktighet hos patienter som nyligen har haft myokardinfarkt.

Kliniska prövningar inom bildiagnostik av myokardperfusion med Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) som genomfördes med regadenoson exkluderade patienter som nyligen (inom 3 månader) hade haft myokardinfarkt.

Kliniska prövningar för mätning av FFR exkluderade patienter med akut hjärtinfarkt och de som haft hjärtinfarkt inom 5 dagar.

#### Sinoatriellt och atrioventrikulärt block

Adenosinreceptoragonister, inklusive regadenoson, kan hämma sinus (SA)- och AV-knutorna och orsaka AV-block av första, andra eller tredje graden eller sinusbradykardi.

#### Hypotoni

Adenosinreceptoragonister, inklusive regadenoson, inducerar arteriell vasodilatation och hypotoni.

Risken för allvarlig hypotoni kan vara högre hos patienter med autonom dysfunktion, hypovolemi, stenosis i vänster koronarartärs huvudstam, hjärtklaffstenos, perikardit eller perikardiella utgjutningar, eller karotisstenos med cerebrovaskulär insufficiens.

#### Förhöjt blodtryck

Regadenoson kan orsaka kliniskt signifikanta höjningar av blodtrycket, vilket hos vissa patienter kan leda till hypertensiv kris (se avsnitt 4.8). Risken för signifikanta blodtryckshöjningar kan vara större hos patienter med okontrollerad hypertoni. Försök att fördröja administreringen av Rapiscan tills blodtrycket är under kontroll.

#### I kombination med motion

Användning av regadenoson tillsammans med motion har varit förknippad med allvarliga biverkningar, däribland hypotoni, hypertoni, synkope och hjärtstillstånd. Patienter som har haft symptom eller tecken som tyder på akut myokardischemi under motion eller återhämtning har sannolikt särskilt hög risk för allvarliga biverkningar.

#### Transitoriska ischemiska attacker och plötslig cerebrovaskulär störning

Regadenoson kan orsaka transitorisk ischemisk attack (se avsnitt 4.8). I erfarenhet efter godkännande för försäljning ingår även rapporter om plötslig cerebrovaskulär störning (CVA, cerebrovascular accident).

#### Risk för krampanfall

Försiktighet bör iakttas vid administrering av regadenoson till patienter med anamnes på krampanfall eller andra riskfaktorer för krampanfall, däribland samtidig administrering av läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. antipsykotika, antidepressiva medel, teofylliner, tramadol, systemiska steroider och kinoloner).

Aminofyllin skall användas med försiktighet till patienter med anamnes på krampanfall eller andra riskfaktorer för krampanfall eftersom läkemedlet kan förlänga ett krampanfall eller orsaka multipla krampanfall till följd av dess prokonvulsiva effekt. Därför rekommenderas inte administrering av aminofyllin för att enbart avbryta ett krampanfall som inducerats av regadenoson.

#### Förmaksflimmer eller förmaksfladder

Regadenoson ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på förmaksflimmer eller förmaksfladder. Efter godkännande för försäljning har det förekommit fall av förvärrande eller återkomst av förmaksflimmer efter administrering av regadenoson.

#### Bronkkonstriktion

Regadenoson kan orsaka bronkkonstriktion och andningsstillestånd (se avsnitt 4.8), särskilt för patienter med känd eller misstänkt bronkkonstriktion, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller astma. Lämplig bronkdilaterande behandling och återupplivningsmöjligheter ska finnas tillgängliga innan regadenoson administreras.

#### Långt QT-syndrom

Regadenoson stimulerar sympatisk aktivitet och kan öka risken för ventrikulär takyarytmi hos patienter med långt QT-syndrom.

#### Varningar avseende hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Injektionen av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som ges efter regadenoson innehåller dock 45 mg natrium. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Metylxantiner

Metylxantiner (t.ex. koffein och teofyllin) är ospecifika adenosinreceptorantagonister och kan interferera med regadenosons vasodilaterande aktivitet (se avsnitt 5.1). Patienter skall undvika konsumtion av läkemedel innehållande metyloxantiner liksom läkemedel innehållande teofyllin i minst 12 timmar före administrering av regadenoson (se avsnitt 4.2).

#### Dipyridamol

Dipyridamol ökar nivåerna av adenosin i blodet och svaret på regadenoson kan förändras när nivåerna av adenosin i blodet ökar. Dipyridamol bör om möjligt inte ges under minst två dagar före administrering av regadenoson (se avsnitt 4.2).

#### Hjärtaktiva läkemedel

I kliniska studier administrerades regadenoson till patienter som tog andra hjärtaktiva läkemedel (dvs.  $\beta$ -blockerare, kalciumkanalsblockerare, ACE-hämmare, nitrater, hjärtglykosider och angiotensinreceptorblockerare) utan märkbara effekter på regadenosons säkerhets- eller effektprofil.

#### Övriga interaktioner

Regadenoson hämmar inte metabolismen av substrat för CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 i humana levermikrosomer, vilket indikerar att det är osannolikt att det förändrar farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av dessa cytochrom P450-enzym.

Regadenoson hämmar inte signifikant transportörerna OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 eller ENT2 vid 1  $\mu$ M. Eftersom endast en koncentration utvärderades i de flesta fall är data otillräckliga för att en slutsats ska kunna dras om risken för interaktioner vid nivån för dessa transportörer.

Regadenoson kan ha en måttligt hämmande effekt på den aktiva renala transportören OCT2, och har visat sig vara sannolikt substrat för BCRP-, ENT1- eller ENT2-medierad transport. Med tanke på den föreslagna användningstiden är det dock osannolikt att effekten av läkemedelstransportörerna kommer att vara kliniskt relevant.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av regadenoson hos gravida kvinnor. Djurstudier på pre- och postnatal utveckling har inte genomförts. Fostertoxicitet, men ingen teratogenicitet,

observerades i studier på embryofetal utveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Regadenoson skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

#### Amning

Det är okänt om regadenoson utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen av regadenoson i mjölk har inte studerats hos djur. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med regadenoson efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Om regadenoson administreras, skall kvinnan inte amma i minst 10 timmar (det vill säga minst 5 gånger elimineringshalveringstiden i plasma) efter administrering av regadenoson.

#### Fertilitet

Fertilitetsstudier med regadenoson har inte genomförts (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Administrering av regadenoson kan resultera i biverkningar såsom yrsel, huvudvärk och dyspné (se avsnitt 4.8) strax efter administrering. De flesta biverkningar är dock lindriga och övergående och försvinner inom 30 minuter efter att Rapiscan har getts. Därför förväntas ingen eller försumbar effekt av regadenoson på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när behandlingen har avslutats och dessa biverkningar har försvunnit.

### **4.8 Biverkningar**

#### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Biverkningarna hos de flesta patienter som fick regadenoson i kliniska studier var lindriga, övergående (försvann vanligtvis inom 30 minuter efter att regadenoson hade getts) och krävde ingen medicinsk åtgärd. Biverkningar förekom hos ungefär 80 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som rapporterades under klinisk utveckling hos totalt 1 651 patienter/försökspersoner var: dyspné (29 %), huvudvärk (27 %), rodnad (23 %), bröstsmärta (19 %), förändringar av ST-segment på elektrokardiogram (18 %), mag-tarmbesvär (15 %) och yrsel (11 %).

Regadenoson kan orsaka myokardischemi (eventuellt associerad med fatalt hjärtstillestånd, livshotande ventrikulärrytmier och myokardinfarkt), hypotoni som leder till synkope och transitoriska ischemiska attacker, förhöjt blodtryck som leder till hypertoni och hypertoniska kriser samt block av SA/AV-knutan, vilket leder till AV-block av första, andra eller tredje graden, eller sinusbradykardi som kräver åtgärd (se avsnitt 4.4). Tecken på överkänslighet (utslag, urtikaria, angioödem, anafylaxi och/eller trånghets känsla i halsen) kan vara omedelbara eller fördröjda.

Aminofyllin kan användas för att dämpa allvarliga eller kvarstående biverkningar av regadenoson men ska inte enbart användas med enda syfte att avbryta ett krampanfall som inducerats av regadenoson (se avsnitt 4.4).

#### *Tabellista över biverkningar*

Utvärderingen av biverkningar av regadenoson baseras på säkerhetsdata från kliniska studier och erfarenhet efter marknadsföring. Alla biverkningar presenteras i nedanstående tabell och listas efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<i>Immunsystemet:</i>	
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, urtikaria, angioödem, anafylaxi och/eller trånghets känsla i halsen
<i>Psykiska störningar:</i>	
Mindre vanliga	Ångest, sömnlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	

Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Parestesi, hypestesi, dysgeusi
Mindre vanliga	Konvulsioner, synkope, transitoriska ischemiska attacker, okänslighet för stimuli, sänkt medvetandegrad, tremor, somnolens
Sällsynta	Plötslig cerebrovaskulär störning
<i>Ögon:</i>	
Mindre vanliga	Dimsyn, ögonsmärta
<i>Öron och balansorgan:</i>	
Mindre vanliga	Tinnitus
<i>Hjärtat:</i>	
Mycket vanliga	Förändringar av ST-segment på elektrokardiogram
Vanliga	Angina pectoris, atrioventrikulärblock, takykardi, hjärtklappning, andra EKG-avvikelser inklusive förlängt korrigerat QT-intervall på elektrokardiogram
Mindre vanliga	Hjärtstillestånd, myokardinfarkt, fullständigt AV-block, bradykardi, förmaksfladder, ny debut, förvärrande eller återkomst av förmaksflimmer
<i>Blodkärl:</i>	
Mycket vanliga	Rodnad
Vanliga	Hypotoni
Mindre vanliga	Hypertoni, blekhet, perifer kyla
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	
Mycket vanliga	Dyspné
Vanliga	Trångt i halsen, halsirritation, hosta
Mindre vanliga	Takypné, väsande andning
Ingen känd frekvens	Bronkialspasm, andningsstillestånd
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga	Mag-tarmbesvär
Vanliga	Kräkningar, illamående, oralt obehag
Mindre vanliga	Uppspänd buk, diarré, fekal inkontinens
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga	Hyperhidros
Mindre vanliga	Erytem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Vanliga	Rygg-, nack- eller käksmärta, extremitetssmärta, muskuloskeletalt obehag
Mindre vanliga	Artralgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga	Bröstsmärta
Vanliga	Sjukdomskänsla, asteni
Mindre vanliga	Smärta på injektionsstället, allmän kroppssmärta

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Fatalt hjärtstillestånd, livshotande ventrikelytmer och myokardinfarkt kan vara resultatet av den ischemi som induceras av farmakologiska provokationsmedel. Utrustning för hjärtåterupplivning och utbildad personal skall finnas tillgänglig före administrering av regadenoson (se avsnitt 4.4).

#### Sinoatriellt och atrioventrikulärt block

Adenosinreceptoragonister, inklusive regadenoson, kan hämma SA- och AV-knutorna och orsaka AV-block av första, andra eller tredje graden eller sinusbradykardi som kräver åtgärd. I kliniska studier utvecklades AV-block av första graden (förlängning av PR-intervall på > 220 msec) hos 3 % av patienterna inom 2 timmar efter administrering av regadenoson; övergående AV-block av andra graden med ett uteblivet slag observerades hos en patient som fick regadenoson. Vid erfarenhet efter marknadsföring har hjärtblock av tredje graden och asystoli rapporterats inom några minuter efter administrering av regadenoson.

#### Hypotoni

Adenosinreceptoragonister, inklusive regadenoson, inducerar arteriell vasodilatation och hypotoni. I kliniska studier observerades sänkt systoliskt blodtryck (> 35 mm Hg) hos 7 % av patienterna och

sänkt diastoliskt blodtryck ( $> 25$  mm Hg) hos 4 % av patienterna inom 45 minuter efter administrering av regadenoson. Risken för allvarlig hypotoni kan vara högre hos patienter med autonom dysfunktion, hypovolemi, stenosis i vänster koronarartärs huvudstam, hjärtklaffstenos, perikardit eller perikardiella utgjutningar, eller karotisstenos med cerebrovaskulär insufficiens. Vid erfarenhet efter marknadsföring har synkope och transitoriska ischemiska attacker rapporterats.

#### Förhöjt blodtryck

I kliniska prövningar har ett förhöjt systoliskt blodtryck ( $\geq 50$  mm Hg) setts hos 0,7 procent av patienterna och ett förhöjt diastoliskt blodtryck ( $\geq 30$  mm Hg) hos 0,5 procent av patienterna. De flesta höjningarna försvann inom 10 till 15 minuter, men i vissa fall sågs höjningar 45 minuter efter administreringen.

#### Långt QT-syndrom

Regadenoson ökar sympatisk tonus, vilket orsakar ökad hjärtfrekvens och en förkortning av QT-intervallet. Hos en patient med långt QT-syndrom kan sympatisk stimulering resultera i mindre förkortning av QT-intervallet än normalt och kan även orsaka en paradoxal förlängning av QT-intervallet. Hos dessa patienter kan fenomenet med R-på-T-syndrom förekomma, där ett extra slag avbryter T-vågen hos det föregående slaget, och detta ökar risken för ventrikulär takyarytmi.

#### Huvudvärk

Huvudvärk rapporterades av 27 % av de försökspersoner som fick regadenoson i kliniska studier. Huvudvärken bedömdes vara svår hos 3 % av försökspersonerna.

#### Äldre population

Äldre patienter ( $\geq 75$  års ålder;  $n = 321$ ) hade en biverkningsprofil som var likartad den hos yngre patienter ( $< 65$  års ålder;  $n = 1\ 016$ ), men hade högre incidens av hypotoni (2 % mot  $< 1$  %).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

I en studie på friska frivilliga bedömdes symtom med rodnad, yrsel och ökad hjärtfrekvens som outhärdliga vid regadenosondoser över 0,02 mg/kg.

#### Behandling

Aminofyllin kan användas för att dämpa allvarliga eller kvarstående biverkningar av Rapiscan. Administrering av aminofyllin enbart i syfte att stoppa ett regadenoson-inducerat krampanfall rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB21

#### Verkningsmekanism

Regadenoson är en agonist med låg affinitet ( $K_i \approx 1,3$   $\mu\text{M}$ ) för A<sub>2A</sub>-adenosinreceptorn, med minst 10 gånger lägre affinitet för A<sub>1</sub>-adenosinreceptorn ( $K_i > 16,5$   $\mu\text{M}$ ) och mycket låg, eller ingen, affinitet för A<sub>2B</sub>- och A<sub>3</sub>-adenosinreceptorerna. Aktiveringen av A<sub>2A</sub>-adenosinreceptorn orsakar koronar vasodilatation och ökar koronarblodflödet. Trots låg affinitet för A<sub>2A</sub>-adenosinreceptorn har regadenoson hög potens att öka koronar konduktans hos isolerade hjärtan från råttor och marsvin, med EC<sub>50</sub>-värden på 6,4 nM respektive 6,7–18,6 nM. Regadenoson visar selektivitet ( $\geq 215$  gånger högre)



för att öka koronar konduktans (A2A-medierat svar) i förhållande till sänkning av hjärtats ledning till AV-knutan (A1-medierat svar) mätt med AV-ledningstid (rått hjärta) eller S-H-intervallet (marsvinshjärta). Regadenoson ökar företrädesvis blodflödet i koronara, i förhållande till perifera (framben, hjärna, lungor), arteriella kärlbäddar hos sövd hund.

### Farmakodynamiska effekt

#### Koronarblodflöde

Regadenoson orsakar en snabb ökning av koronarblodflödet under en kort stund. Hos patienter som genomgick koronar kateterisering användes pulsad ultraljudsdoppler för att mäta den genomsnittliga maxhastigheten hos koronarblodflödet före och upp till 30 minuter efter administrering av regadenoson (400 mikrogram intravenöst). Genomsnittlig maxhastighet ökade till mer än dubbla utgångsnivån vid 30 sekunder och minskade till hälften av maximal effekt inom 10 minuter (se avsnitt 5.2).

Myokardiets upptag av radiofarmakon är proportionellt mot koronarblodflödet. Eftersom regadenoson ökar blodflödet i normala koronarartärer, med liten eller ingen ökning i stenotiska artärer, ger regadenoson förhållandevis mindre upptag av radiofarmakon i kärlområden som försörjs av stenotiska artärer. Myokardiets upptag av radiofarmakon efter administrering av regadenoson är därför större i områden som perfunderas av normala artärer i förhållande till stenotiska artärer. Detsamma gäller för FFR-mätningen där maximalt myokardiellt blodflöde minskar i närvaro av svår kranskärlstenos.

### Bilddiagnostik av myokardperfusion

#### Hemodynamiska effekter

De flesta patienter fick en snabb ökning av hjärtfrekvensen. Den största genomsnittliga förändringen från utgångsnivån (21 bpm) sker ungefär 1 minut efter administrering av regadenoson. Däremot har öknings i hjärtfrekvens på upp till 42 bpm rapporterats i litteraturen (vilket diskuteras nedan i stycket om Bilddiagnostik av myokardperfusion med hjärt-MR). Hjärtfrekvensen återgår till utgångsnivån inom 10 minuter. Förändringarna i systoliskt blodtryck och diastoliskt blodtryck varierade, med en största genomsnittlig förändring i systoliskt blodtryck på -3 mm Hg och i diastoliskt blodtryck på -4 mm Hg ungefär 1 minut efter administrering av regadenoson. En blodtrycksökning observerades hos en del patienter (högsta systoliska blodtryck 240 mm Hg och högsta diastoliska blodtryck 138 mm Hg).

#### Respiratoriska effekter

A2B- och A3-adenosinreceptorerna är inblandade i patofysiologin vid bronkkonstriktion hos mottagliga individer (dvs. astmatiker). I *in vitro*-studier har regadenoson visats ha liten bindningsaffinitet för A2B- och A3-adenosinreceptorerna. Förekomsten av en FEV<sub>1</sub>-reduktion > 15 % från utgångsnivån efter administrering av regadenoson utvärderades i tre randomiserade, kontrollerade kliniska studier. I den första studien som omfattade 49 patienter med måttlig till svår KOL var frekvensen av FEV<sub>1</sub>-reduktion > 15 % från utgångsnivån 12 % och 6 % efter dosering av regadenoson respektive placebo (p = 0,31). I den andra studien som omfattade 48 patienter med lindrig till måttlig astma, vilka tidigare hade visat bronkkonstriktiva reaktioner mot adenosinmonofosfat, var frekvensen av FEV<sub>1</sub>-reduktion > 15 % från utgångsnivån densamma (4 %) både efter dosering av regadenoson och av placebo. I den tredje studien som omfattade 1009 patienter med lindrig eller måttlig astma (n=537) och måttlig eller svår KOL (n=472) var incidensen av FEV<sub>1</sub>-reduktion > 15 % från utgångsnivån 1,1 % och 2,9 % hos patienter med astma (p=0,15) och 4,2 % och 5,4 % hos patienter med KOL (p=0,58) efter dosering av regadenoson respektive placebo. I den första och andra studien rapporterades dyspné som en biverkning efter dosering av regadenoson (61 % för patienter med KOL; 34 % för patienter med astma), medan inga försökspersoner fick dyspné efter placebo. I den tredje studien rapporterades dyspné oftare efter regadenoson (18 % för patienter med KOL; 11 % för patienter med astma) än efter placebo, men med lägre frekvens än vad som rapporterats under klinisk utveckling (se avsnitt 4.8). Det var uppenbart att det fanns ett samband mellan ökad svårighetsgrad hos sjukdomen och ökad incidens av dyspné hos patienter med astma, men inte hos patienter med KOL. Användningen av bronkdilaterande behandling för symtomen skiljde sig inte mellan regadenoson och placebo. Dyspné var inte korrelerad med en minskning i FEV<sub>1</sub>.

## Fraktionell flödesreserv (FFR)

### Hemodynamiska effekter

Vid mätning av FFR var tiden för maximal hyperemi  $30 \pm 13$  sekunder. Den genomsnittliga varaktigheten av hyperaemisk plåtå var  $163 (\pm 169)$  sekunder och maximal hyperemi kvarstod minst 19 sekunder hos 90% av patienterna, dock varierade varaktigheten av hyperemi mellan 10 sekunder och mer än 10 minuter hos den enskilda patienten. Hyperemi kan fluktuera mellan sub-maximalt och maximalt tills det långsamt försvinner. 10-sekundersfönstret med "steady state-hyperemi" kan vara för kort för att utföra omfattande flödesmätningar för att bedöma komplex eller diffus kranskärslsjukdom. Ytterligare dosering inom 10 minuter orsakade en liknande effekt på högsta värde och varaktighet av maximal hyperemi, förutom hos patienter där varaktigheten av hyperemi fortsatte i mer än 10 minuter.

### Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier har visat effekt och säkerhet av regadenoson hos patienter där farmakologisk provokation Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Positron Emission Tomography (PET), Cardiac Magnetic Resonance (CMR) (Hjärt-MR) och MultiDetector Computed Tomography (MDCT) vid bilddiagnostik av myokardperfusion och vid mätning av FFR är indicerat.

### Regadenoson som provokationsmedel vid bilddiagnostik av myokardperfusion med SPECT

Regadenosons effekt och säkerhet när regadenoson används som provokationsmedel vid bilddiagnostik av myokardperfusion med SPECT bestämdes i förhållande till adenosin i två randomiserade, dubbelblinda studier (ADVANCE MPI 1 och ADVANCE MPI 2) omfattande 2 015 patienter med känd eller misstänkt kranskärslsjukdom, vilka remitterades för kliniskt indicerat farmakologisk provokation vid myokardscintigrafi. Totalt 1 871 av dessa patienter hade bilder som bedömdes giltiga för den primära effektutvärderingen, omfattande 1 294 (69 %) män och 577 (31 %) kvinnor med en medianålder på 66 år (spridning 26-93 års ålder). Varje patient genomgick initial provokationsscintigrafi med hjälp av adenosin (6-minutersinfusion med en dos på 0,14 mg/kg/min, utan fysisk ansträngning) med ett protokoll för EKG-synkroniserad SPECT (singelfotonemissionstomografi)-avbildning. Efter den initiala scintigrafien randomiserades patienterna till att få antingen regadenoson eller adenosin, och genomgick en andra provokationsbildtagning med samma SPECT-protokoll som användes för den initiala scintigrafien. Mediantiden mellan scintigrafierna var 7 dagar (spridning 1-104 dagar).

De vanligaste kardiiovaskulära anamneserna omfattade hypertoni (81 %), koronar bypass-operation (CABG), perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) eller stentning (51 %), angina (63 %) och anamnes med myokardinfarkt (41 %) eller arytmier (33 %); andra anamneser inkluderade diabetes (32 %) och KOL (5 %). Patienter som nyligen hade haft allvarlig okontrollerad ventrikulärrytm, myokardinfarkt eller instabil angina, anamnes med AV-block högre än första graden eller med symtomatisk bradykardi, sjuk sinusknuta eller hjärtimplantat exkluderades. Ett antal patienter tog hjärtaktiva läkemedel den dag scintigrafien gjordes, inklusive  $\beta$ -blockerare (18 %), kalciumkanalsblockerare (9 %) och nitrater (6 %).

Jämförelsen mellan de bilder som erhöles med regadenoson och de som erhöles med adenosin genomfördes enligt följande. Med hjälp av 17-segmentsmodellen beräknades det antal segment som visade en reversibel perfusionsdefekt för den initiala adenosinstudien och för den randomiserade studien som använde regadenoson eller adenosin. I den poolade studiepopulationen hade 68 % av patienterna 0-1 segment som visade reversibla defekter vid den initiala scintigrafien, 24 % hade 2-4 segment och 9 % hade  $\geq 5$  segment. Graden av överensstämmelse mellan den bild som erhöles med regadenoson eller adenosin och den initiala adenosinbilden beräknades genom att fastställa hur ofta patienterna som placerats i varje initial adenosinkategori (0-1, 2-4, 5-17 reversibla segment) placerades i samma kategori med den randomiserade scintigrafien. Graderna av överensstämmelse för regadenoson och adenosin beräknades som genomsnittet av överensstämmelsegraderna i dessa tre kategorier bestämda med den initiala scintigrafien. Studierna ADVANCE MPI 1 och ADVANCE MPI 2, var för sig och i kombination, visade att regadenoson liknar adenosin vid utvärdering av omfattningen av reversibla perfusionsavvikelser:

ADVANCE ADVANCE Kombinerade
-----------------------------

	<b>MPI 1 (n = 1 113)</b>	<b>MPI 2 (n = 758)</b>	<b>studier (n = 1 871)</b>
Överensstämmelsegrad adenosin – adenosin (± SE)	61 ± 3 %	64 ± 4 %	62 ± 3 %
Antal patienter (n)	372	259	631
Överensstämmelsegrad adenosin – regadenoson (± SE)	62 ± 2 %	63 ± 3 %	63 ± 2 %
Antal patienter (n)	741	499	1 240
Skillnad i grad (regadenoson – adenosin) (± SE)	1 ± 4 %	-1 ± 5 %	0 ± 3 %
95 % konfidensintervall	-7,5; 9,2 %	-11,2; 8,7 %	-6,2; 6,8 %

I ADVANCE MPI 1 och ADVANCE MPI 2 var de viktade kappa-värdena (Cicchetti-Allison och Fleiss-Cohen) för tre blindade avläsares medianpoäng med avseende på ischemisk storlekskategori (segmenten med normalt viloupptag och lindrig/osäker reduktion av provokationsupptag räknades inte som ischemiska) för de kombinerade studierna på regadenoson med adenosinscintigrafimåttliga, 0,53 respektive 0,61. De viktade kappa-värdena för två på varandra följande adenosinscintigrafier var också måttliga, 0,50 respektive 0,55.

#### Regadenoson som provokationsmedel vid bilddiagnostik av myokardperfusion med PET

Intraindividuell jämförelse av regadenoson (0,4 mg/5 ml bolus) mot dipyridamol (0,57 mg/kg i 4 minuter) utfördes i en prospektiv studie med 32 personer (23 män och 9 kvinnor, medelålder 62 ± 12,1). Av dessa, hade 26 personer en reversibel perfusionsdefekt vilket redan hade identifierats i en tidigare kliniskt indicerad dipyridamol-stress PET-studie med <sup>82</sup>RbCl och 6 personer, med < 5% sannolikhet för kranskärlssjukdom före testet, visade inga defekter på dipyridamol PET-bilder. Studien inkluderade patienter med mild till måttlig grad av ischemi med en liten andel av patienterna som hade måttlig till allvarlig ischemi, och de hade normal eller nästan normal vänster ventrikelfunktion.

I denna studie startade <sup>82</sup>RbCl-infusionen direkt efter regadenoson-injektionen (dvs. att bildtagningen startade 2 minuter efter att <sup>82</sup>Rb-infusionen startades). Visuellt tolkning av PET-bilderna indikerade ingen skillnad i antalet segment med reversibla defekter mellan regadenoson och dipyridamol för 30/32 bildpar.

Resultaten kanske inte kan generaliseras till patienter med långsammare cirkulationstider som associeras med vänster eller höger hjärtsvikt, pulmonell hypertoni, eller grav fetma, som kan ha en försenad distribution av tracers efter peak-fasen.

#### Regadenoson som provokationsmedel vid bilddiagnostik av myokardperfusion med hjärt-MR

Intraindividuell jämförelse av regadenoson mot adenosin som provokationsmedel vid bilddiagnostik av myokardperfusion med hjärt-MR utfördes i en prospektiv studie angående inducerad hjärt-hyperemi bland den variation av kroppsstorlek som förekommer i den kliniska miljön. Tjugoåtta personer (12 kvinnliga, 16 manliga) fick bildtagning: 43 % var obesa och 25 % hade en eller flera kända hjärt-riskfaktorer. MR-bildtagning med Gd-BOPTA gjordes först vid vila, sedan under adenosin-infusion (140 µg/kg/min) och 30 minuter senare med regadenoson (0,4 mg över 10 s/5 ml bolus). Studien visade att bägge vasodilaterare hade en likartad effekt på vasodilatation (bra överensstämmelse mellan myokardperfusionsreserven (MPR) mätt med adenosin och regadenoson ( $y = 1,1x - 0,06$ ,  $r = 0,7$ )). Den studerade populationen har sannolikt inte inkluderat det breda spektrum av kroppsstorlekar som kan ses hos patienter i daglig verksamhet med bilddiagnostik av myokardperfusion med hjärt-MR.

Intraindividuell jämförelse av regadenoson mot adenosin utfördes i en prospektiv studie för att utvärdera effekten av vasodilaterare på hjärt-MR-härledd kammarvolym och funktion bland 25 friska personer. Hjärt-MR utfördes efter adenosin (140 µg/kg/minut intravenöst under 6 minuter) och regadenoson (0,4 mg intravenöst under 10 sekunder) vid baslinjen, direkt efter administreringen, och sedan med 5 minuters intervall upp till 15 minuter. Maximal hjärtfrekvens observerades tidigt efter administrering av både adenosin och regadenoson. Ökningen från utgångsvärdet till maximal hjärtfrekvens omedelbart efter administreringen av vasodilaterare var 64 ± 8 till 96 ± 13 bpm för adenosin mot 65 ± 13 till 107 ± 10 bpm för regadenoson. Hjärtfrekvensen återvände till utgångsvärdet

10 minuter efter adenosin medan den fortsatte vara förhöjd 15 minuter efter regadenoson. Vänster kammarens ejektionsfraktion (LVEF) ökade omedelbart efter bägge vasodilaterare och återvände till utgångsnivån 10 minuter efter adenosin, men fortsatte vara förhöjt 15 minuter efter regadenoson. Regadenoson gav en minskning i samma storleksordning för både LV end-diastolic volym-index (LVEDVi) och LV end-systolic volym-index (LVESVi) vid 15 minuter, medan LVESVi återgick till utgångsnivån vid 15 minuter efter adenosin och LVEDVi fortsatte vara under utgångsnivån.

Intraindividuell jämförelser utfördes i en prospektiv studie för att bestämma den relativa potensen av regadenoson (400 µg som bolus), adenosin (140 µg/kg/min under 5-6 minuter) och dipyridamol (0,56 mg/kg under 4 minuter) genom att kvantifiera stress- och vilo-myokardperfusion med hjälp av hjärt-MR hos 15 unga friska normala personer. Protokoll som användes i denna studie för vilo-stress-bildtagning skiljer sig från protokoll som används i nuläget: först vilo-perfusionsbildtagning med hjärt-MR, åtföljt 20 minuter senare av stress-bildtagning utförd vid vasodilationens peak. Regadenoson producerade högre stress-myokardiellt blodflöde (MBF) än dipyridamol och adenosin ( $3,58 \pm 0,58$  mot  $2,81 \pm 0,67$  mot  $2,78 \pm 0,61$  ml/min/g,  $p = 0,0009$  respektive  $p = 0,0008$ ). Regadenoson hade ett högre hjärtfrekvenssvar än adenosin och dipyridamol ( $95 \pm 11$  mot  $76 \pm 13$  mot  $86 \pm 12$  slag/minut). När stress-myokardiellt blodflöde (MBF) justerades för hjärtfrekvens, fanns inga skillnader mellan regadenoson och adenosin ( $37,8 \pm 6$  mot  $36,6 \pm 4$  µl/sek/g), men skillnaderna mellan regadenoson och dipyridamol kvarstod ( $37,8 \pm 6$  mot  $32,6 \pm 5$  µl/sek/g,  $p = 0,03$ ).

#### Regadenoson som provokationsmedel vid bilddiagnostik av myokardperfusion med MultiDetector Computed Tomography (MDCT)

En fas 2, multicenter, öppen randomiserad, korsad prospektiv studie sponsrades (Study 3606-CL-2001) för att utvärdera graden av överensstämmelse mellan regadenoson-stress-SPECT och regadenoson-stress-datortomografi-perfusionsundersökning för att detektera närvaron av ischemi (definierat som 2 eller fler reversibla defekter som ses visuellt) bland 110 patienter med misstänkt eller känd hjärtkärlsjukdom som remitterats till en av dessa diagnostiska tester som var kliniskt indicerad. Personerna randomiserades till 1 av 2 bildprocedurer och till att genomgå både en vilo/stress SPECT samt en vilo/stress-multidetektor-datortomografi. Regadenoson administrerades som 0,4 mg i en 5 ml IV bolus före varje stress-datortomografi-perfusion och stress-SPECT-procedur.

Medan regadenoson-stress-SPECT-bildtagningen identifierade 100 personer som hade 0 - 1 reversibla defekter (dvs. ingen ischemi) och 10 personer som hade  $\geq 2$  reversibla defekter (dvs. ischemi), identifierade regadenoson-stress MDCT-bildtagningen 85 och 25 personer som hade 0 - 1 respektive  $\geq 2$  reversibla defekter. Grad av överensstämmelse mellan regadenoson-stress-SPECT och regadenoson-stress-MultiDetector Computed Tomography (MDCT) bilddiagnostik av myokardperfusion var 87 % (95 % CI: 77 %, 97 %).

#### Suboptimalt stresstest vid fysiologisk stress

I EXXERT studien utvärderades effektivitet och säkerhet för regadenoson hos patienter med suboptimal stress i en open-label randomiserad, multicenter, non-inferior studie där regadenoson administrerades antingen vid 3 minuter under återhämtningsfasen (fysiologisk stress med regadenoson) eller i vila 1 timme senare (endast regadenoson).

Alla 1 404 patienter genomgick först en baslinje SPECT-MPI-scanning i vila i enlighet med ASNC 2009 riktlinjer.

Patienter startade med fysiologisk stress med ett standardiserat eller modifierat Bruce-protokoll. Patienter som inte uppnådde  $\geq 85\%$  maximal uppskattad hjärtfrekvens (MPHR) och / eller  $\geq 5$  METS (metaboliska ekvivalenter), övergick till en 3-5 minuters lång återhämtningfas (gående) där patienterna randomiserades (1:1) under de första 3 minuterna av återhämtning.

1147 patienter randomiserades i två grupper: 578 patienter till gruppen med fysiologisk stress tillsammans med regadenoson (regadenoson efter 3 min återhämtning) och 569 till gruppen med lång

återhämningssfas (regadenoson efter 1 timmes vila).

Patienter från båda grupperna (fysiologisk stress med regadenoson och endast regadenoson) genomgick en SPECT Myocardial Perfusion Imaging (MPI) 60-90 minuter efter administrering av regadenoson.

Resultaten från baslinje MPI-scanning i vila, MPI bilderna från gruppen som genomgick fysiologisk stress och regadenoson, och resultaten från gruppen som enbart fick regadenoson utgör MPI 1-fas.

Patienter från båda grupperna återkom 1-14 dagar senare för att genomgå en andra undersökning med stress MPI med regadenoson utan fysiologisk stress.

MPI-baslinjebilderna i vila och de utan fysiologisk stress som togs 1-14 dagar efter första undersökningstillfälle från båda grupperna utgör MPI 2-fasen.

Bilderna från MPI 1 och MPI 2 jämfördes med avseende på närvaro eller frånvaro av perfusionsdefekter.

Nivån på samstämmigheten mellan MPI 1 (fysiologisk stress samt regadenoson) och MPI 2-avläsningar var jämförbar med nivån på samstämmigheten mellan MPI 1 (endast regadenoson) och MPI 2-avläsningar.

För två patienter från gruppen som fick regadenoson efter fysiologisk stress rapporterades allvarlig hjärtbiverkning. Vid granskning av fallen hade båda patienterna ischemiska symtom och EKG-förändringar under den fysiologiska stressen eller under återhämtning före administrering av regadenoson.

Inga allvarliga hjärtbiverkningar inträffade hos patienter som fick regadenoson 1 timme efter det avbrutna fysiologiska stress försöket.

#### Mätning av FFR

För mätning av FFR har fem oberoende studier genomförts. Totalt 249 patienter, som hade klinisk indikation att genomgå koronarangiografi med invasiv mätning av FFR fick regadenoson, varav 88 av dessa patienter fick regadenoson två gånger. FFR mättes efter IV-infusion av adenosin och IV-injektion av regadenoson (400 µg). Vanligtvis administrerades adenosin först, följt av regadenoson, eftersom dess hyperemi kan variera oförutsägbart, och de uppmätta FFR-värdena jämfördes.

De vanligaste kardiovaskulära omständigheterna var patienter med en historia av högt blodtryck, dyslipidemi / hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, rökning, tidigare koronarangiografi med revascularisering (PCI) och hjärtinfarkt.

För FFR-mätning ställdes en diagnos av inducerbar ischemi, enligt uppmätt värde av FFR på 0,8 (> 0,8 representerar frånvaron av inducerbar ischemi jämfört med ≤ 0,8 som representerar närvaron av inducerbar ischemi). Adenosin användes som gold standard för att skatta känslighet, specificitet och grad av noggrannhet.

Studie	Känslighet	Specificitet	Klassificering överstämmelse Cohen's kappa
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0.94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0.94

#### Aminofyllin

Aminofyllin (100 mg, administrerat genom långsam intravenös injektion under 60 sekunder) som injicerats 1 minut efter 400 mikrogram regadenoson hos patienter som genomgick hjärtkateterisering, visade sig förkorta durationen av koronarblodflödessvaret på regadenoson mätt med pulsd ultraljudsdoppler. Aminofyllin har använts för att dämpa biverkningarna av regadenoson (se avsnitt 4.4).

### Effekt av koffein

I en studie med vuxna patienter, som genomgick farmakologisk provokation vid SPECT - bildiagnostik av myokardperfusion tillsammans med regadenoson och som randomiserades till att få placebo (n=66) eller koffein (200 mg, n=70 eller 400 mg, n=71) administrerat 90 minuter före testet, äventyrade koffein den diagnostiska noggrannheten när det gällde att detektera reversibla perfusionsdefekter ( $p < 0,001$ ). Det var ingen statistisk skillnad mellan 200 mg och 400 mg koffein med regadenoson. Det var inte heller någon tydlig effekt av 200 mg eller 400 mg koffein på plasmakoncentrationerna av regadenoson.

### Säkerhets- och tolerabilitetstest

I studierna ADVANCE MPI 1 och ADVANCE MPI 2 uppnådde följande fördefinierade säkerhets- och tolerabilitetsmått statistisk signifikans vid jämförelse mellan regadenoson och adenosin: (1) en summerad poäng för både förekomsten och svårighetsgraden av symtomgrupperna rodnad, bröstsmärta och dyspné var lägre med regadenoson ( $0,9 \pm 0,03$ ) än med adenosin ( $1,3 \pm 0,05$ ); och (2) symtomgrupperna rodnad (21 % mot 32 %), bröstsmärta (28 % mot 40 %) och hals-, nack- eller käksmärta (7 % mot 13 %) var mindre frekvent med regadenoson; incidensen av huvudvärk (25 % mot 16 %) var mer frekvent med regadenoson.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för regadenoson för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med myokardperfusionsstörningar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Regadenoson administreras genom intravenös injektion som farmakologiskt provokationsmedel vid bildiagnostik av myokardperfusion. Regadenosons plasmakoncentration-tid-profil hos friska frivilliga är av multiexponentiell natur och karakteriseras bäst med en 3-kompartmentsmodell. Högsta plasmakoncentrationen av regadenoson uppnås inom 1 till 4 minuter efter injektion av regadenoson och sker parallellt med insättandet av det farmakodynamiska svaret (se avsnitt 5.1). Halveringstiden för dessa initiala faser är ungefär 2 till 4 minuter. En intermediär fas följer, med en halveringstid på i genomsnitt 30 minuter, vilken sammanfaller med förlust av den farmakologiska effekten. Den terminala fasen består av en sänkning i plasmakoncentration med en halveringstid på ungefär 2 timmar. Inom dosområdet 0,003-0,02 mg/kg (eller ungefär 0,18–1,2 mg) hos friska försökspersoner förefaller clearance, terminal halveringstid eller distributionsvolym inte vara beroende av dosen.

### Distribution

Regadenoson är måttligt bundet till humana plasmaproteiner (25-30 %).

### Metabolism

Metabolismen av regadenoson är inte känd hos människa. Inkubering med levermikrosomer från råtta, hund och människa, liksom humana hepatocyter, gav inte några detekterbara metaboliter av regadenoson. Efter intravenös administrering av  $^{14}\text{C}$ -märkt regadenoson till råtta och hund, utsöndrades den mesta radioaktiviteten (85-96 %) i form av oförändrat regadenoson. Dessa fynd indikerar att metabolism av regadenoson inte spelar någon större roll vid elimineringen av regadenoson.

### Eliminering

Hos friska frivilliga utsöndrades 57 % av regadenosondosen oförändrad i urinen (spridning 19-77 %), med en genomsnittlig plasma-njurclearance på ca 450 ml/min, dvs. högre än den glomerulära filtreringshastigheten. Detta indikerar att njurarnas tubulära sekretion har en roll vid eliminering av regadenoson.

### Multipla injektioner

Upp till tre, på varandra följande, injektioner av regadenoson (100 och 200 µg) har testats hos friska

frivilliga personer och två, på varandra följande, doser på 400 µg hos friska frivilliga, liksom hos patienter som övervägts för FFR. Övergående dosberoende ökning av hjärtfrekvensen inträffade efter administrering av varje dos regadenoson, medan ingen konsekvent dosrelaterad effekt på systoliskt blodtryck observerades. Genomsnittliga plasmakoncentrationer ökade på ett dosrelaterat sätt och efter successiva doser såsom observerats hos friska frivilliga försökspersoner.

#### Speciella populationer

En populationsfarmakokinetisk analys inkluderande data från försökspersoner och patienter visade att regadenosons clearance minskar parallellt med en reduktion i kreatininclearance (*creatinine clearance*, CrCl) och ökar med ökande kroppsvikt. Ålder, kön och etnisk tillhörighet har minimala effekter på regadenosons farmakokinetik.

#### Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av regadenoson studerades hos 18 försökspersoner med olika grad av nedsatt njurfunktion och hos 6 friska försökspersoner. Med ökande grad av nedsatt njurfunktion, från lindrigt (CrCl 50 till < 80 ml/min) till måttligt (CrCl 30 till < 50 ml/min) till svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min), utsöndrades regadenosonfraktionen oförändrad i urinen och njurclearance minskade, vilket resulterade i ökande elimineringshalveringstider och AUC-värden jämfört med friska försökspersoner (CrCl ≥ 80ml/min). De högsta observerade plasmakoncentrationerna, liksom de uppskattade distributionsvolymerna, var dock likartade i alla grupperna. Plasmakoncentration-tidprofilerna var inte signifikant förändrade under de tidiga stadierna efter dosering när de flesta farmakologiska effekter observeras. Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för regadenoson hos patienter som får dialys har inte utvärderats.

#### Nedsatt leverfunktion

Mer än 55 % av regadenosondosen utsöndras oförändrad i urinen och faktorer som minskar clearance påverkar inte plasmakoncentrationen i de tidiga stadierna efter dosering när kliniskt viktiga effekter observeras. Regadenosons farmakokinetiska parametrar har inte specifikt utvärderats hos försökspersoner med olika grad av nedsatt leverfunktion. En post-hoc-analys av data från de två kliniska fas 3-studierna visade dock att farmakokinetiken för regadenoson inte påverkades i en liten undergrupp av patienter med laboratorievärden som tydde på nedsatt leverfunktion (2,5 gångers förhöjning av transaminasnivån eller 1,5 gångers förhöjning av bilirubinnivån i serum eller förlängning av protrombintiden). Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Äldre patienter

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys har ålder obetydlig inverkan på regadenosons farmakokinetik. Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

#### Pediatrisk population

Regadenosons farmakokinetiska parametrar har inte undersökts i den pediatrika populationen (< 18 år).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller embryofetal utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Tecken på toxicitet hos moder och foster sågs hos råttan och kanin (minskad fostervikt, fördröjd benbildning [råttan]), minskade kullstorlekar och minskat antal levande foster [kanin]), men ingen teratogenicitet. Foster toxicitet observerades efter upprepade daglig administrering av regadenoson, men i doser som gott och väl översteg den rekommenderade humana dosen. Fertilitetsstudier och pre- och postnatale studier har inte genomförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Dinatriumfosfat  
Natriumdivätefosfat  
Propylenglykol  
Dinatriumedetat  
Vatten för injektionsvätskor

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

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

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 ml lösning i en 5 ml eller 7 ml engångsinjektionsflaska av typ 1-glas med propp av (butyl-)gummi och aluminiumförselat lock.

Förpackningsstorlek 1.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Detta läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan administrering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norge

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/643/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 06/09/2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 24/04/2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**



Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norge

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rapiscan 400 mikrogram injektionsvätska, lösning  
regadenoson

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 400 mikrogram regadenoson i 5 lösning (80 mikrogram/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Dinatriumfosfat, natriumdivätefosfat, propylenglykol, dinatriumedetat, vatten för injektionsvätskor

Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Injektionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG**

Intravenös användning.  
Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Använd produkten endast på medicinska enheter med utrustning för hjärtövervakning och återupplivning.  
Endast avsett för diagnostik.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norge

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/643/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

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

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Rapiscan 400 mikrogram injektionsvätska, lösning  
Regadenoson  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

400 mikrogram

**6. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Rapiscan 400 mikrogram injektionsvätska, lösning Regadenoson

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Rapiscan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Rapiscan
3. Hur Rapiscan ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rapiscan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Rapiscan är och vad det används för**

Rapiscan innehåller den aktiva substansen **regadenoson**. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas "*koronararkärlsvidgande medel*". Den får hjärtartärerna att utvidgas och hjärtfrekvensen att öka. Detta gör att mer blod strömmar till hjärtats muskler.

Endast avsett för diagnostik.

Rapiscan används i en typ av hjärtundersökning hos vuxna som kallas "bilddiagnostik av myokardperfusion".

I denna typ av undersökning används ett diagnostiskt läkemedel för att skapa bilder. Dessa bilder visar hur väl blodet flödar till hjärtats muskler. Vanligtvis används fysisk ansträngning på en trampmaskin för att belasta hjärtat före undersökningen. Under den fysiska ansträngningen injiceras en liten mängd diagnostiskt läkemedel i kroppen, ofta i en ven i handen. Sedan tas bilder av hjärtat. Läkaren kan då se om hjärtmuskeln får tillräckligt blodflöde när det belastas.

Om du inte kan utföra tillräcklig fysisk ansträngning för att uppnå önskad belastning för hjärtat, injiceras Rapiscan för att ge en belastning för hjärtat på motsvarande nivå och därmed öka blodflödet.

Rapiscan används även vid kateterisering och avbildning av artärer i hjärtat (invasiv koronarangiografi) för att utvidga hjärtkärlen för att mäta tryckskillnaderna som uppstår genom förträngningar i ett eller flera kärl. Under hjärtkateterisering sätts en lång smal slang som kallas kateter in, antingen genom din lårbensartär (via ljumsken) eller din strålbensartär (via underarmen) och löper genom dina blodkärl till hjärtat. Läkaren som genomför kateteriseringen kan också vilja mäta tryckskillnaden (fraktionell flödesreserv) om förträngningar upptäckts i en eller flera av hjärtkärlen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Rapiscan**

**Ta inte Rapiscan:**

- Om du har **långsam hjärtfrekvens** (*höggradigt hjärtblock eller sjukdom i sinusknutan*) och inte har en pacemaker.
- om du har **bröstmärtor** som förekommer på ett oförutsägbart sätt (*instabil angina*) och som inte har förbättrats efter behandling.

- om du har **lågt blodtryck** (*hypotoni*).
- om du har **hjärtsvikt**.
- om du är allergisk mot regadenoson eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

### Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rapiscan

Innan du får Rapiscan behöver din läkare veta:

- om du **nyligen** har haft ett **allvarligt hjärtproblem** (*till exempel en hjärtinfarkt eller onormal hjärtrytm*).
- om du har en hjärtrytm där dina hjärtslag är mycket snabba eller oregelbundna (förmaksflimmer eller förmaksfladder).
- om du har högt blodtryck som inte hålls under kontroll, i synnerhet om detta på senare tid åtföljts av besvär av näsblödning, huvudvärk eller dimsyn eller dubbelseende.
- om du har haft besvär av ”mini” strokes (så kallade TIA, transitoriska ischemiska attacker)
- om du har en hjärtrytmstörning som kallas **långt QT-syndrom**.
- om du har episoder av **hjärtblock** (som kan sänka hjärtfrekvensen) eller en **mycket långsam hjärtfrekvens**.
- om du har något **hjärt-** eller **kärltillstånd**, särskilt ett som **förvärras** när ditt blodtryck sjunker.
- Dessa omfattar låg blodvolym (*till exempel orsakad av svår diarré eller uttorkning eller urindrivande tabletter*), inflammation runt hjärtat (*perikardit*) och vissa former av hjärtklaffs- eller artärsjukdom (*till exempel aorta- eller mitralisstenos*).
- om du har ett tillstånd som orsakar krampanfall, såsom epilepsi, eller om du någon gång har haft krampanfall.
- om du har **astma** eller **lungsjukdom**.

Om något av detta gäller dig, **tala om det för din läkare innan du får injektionen**.

### Barn och ungdomar

Rapiscan ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

### Andra läkemedel och Rapiscan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### Var särskilt försiktig med följande läkemedel:

- **teofyllin**, ett läkemedel som används för behandling av astma och andra lungsjukdomar, **får inte användas under minst 12 timmar innan** du får Rapiscan, eftersom det kan blockera effekten av Rapiscan.
- **dipyridamol**, ett läkemedel som används för att förhindra blodproppar, **får inte användas under minst två dagar innan** du får Rapiscan, eftersom det kan förändra effekten av Rapiscan.

### Rapiscan med mat och dryck

Ät inte mat och drick inte drycker som innehåller koffein (t.ex. te, kaffe, kakao, Coca-Cola eller choklad) under minst 12 timmar innan du får Rapiscan. Detta eftersom koffein kan störa effekten av Rapiscan.

### Graviditet och amning

Innan du får Rapiscan, tala om för din läkare:

- om **du är gravid**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Det finns inte tillräcklig information om användning av Rapiscan i gravida kvinnor. Skadliga effekter har setts i djurstudier men det är okänt om det finns en risk för människor. Din läkare ger dig Rapiscan endast om det är nödvändigt.
- om **du ammar**. Det är inte känt om Rapiscan utsöndras i bröstmjölk och du kommer endast att få det om din läkare anser att det är nödvändigt. Du ska undvika amning i minst 10 timmar efter att du har fått Rapiscan.

Rådfråga läkare innan du använder något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Rapiscan kan göra att du känner dig yr. Det kan orsaka andra symtom (huvudvärk eller andfåddhet) som kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Dessa effekter varar inte längre än 30 minuter. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner förrän dessa symtom har förbättrats.

### **Rapiscan innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Efter att du har fått Rapiscan, kommer du att få en injektion av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning som innehåller 45 mg natrium. Detta bör beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

## **3. Hur Rapiscan ges**

**Rapiscan injiceras av hälso- och sjukvårdspersonal** (en läkare, sköterska eller biomedicinsk analytiker) på en medicinsk enhet där ditt hjärta och blodtryck kan övervakas. Det injiceras direkt i en ven, i en enda dos på 400 mikrogram i 5 ml lösning – injektionen tar cirka 10 sekunder att slutföra. Den injicerade dosen är inte beroende av din vikt.

**Du får också** en injektion av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning (5 ml) och en injektion av en liten mängd diagnostiskt läkemedel.

**När du får Rapiscan** kommer din hjärtfrekvens att öka snabbt. Din hjärtfrekvens och ditt blodtryck kommer att övervakas.

**Efter injektionen av Rapiscan** måste du sitta eller ligga ner tills hjärtfrekvensen och blodtrycket har återgått till normala nivåer. Läkaren, sköterskan eller den biomedicinska analytikern talar om för dig när du kan resa dig.

Undersökningen av ditt hjärta görs när tillräcklig tid har gått, så att det diagnostiska läkemedlet har hunnit nå hjärtmuskeln.

Under kateterisering av hjärtats kärl kan din läkare mäta tryckskillnaden som uppstår på grund av en förträngning i ett eller flera kärl. Denna tryckskillnad kallas fraktionsflödesreserv - FFR.

Om det anses nödvändigt kan en andra dos på 400 mikrogram injiceras minst 10 minuter efter den första dosen för att mäta tryckskillnaden under samma kateteriseringsprocedur. Hjärtfrekvens och blodtryck övervakas under hela proceduren.

### **Om du fått för stor mängd av Rapiscan**

Vissa personer har fått rodnad, yrsel och ökad hjärtfrekvens när de fått för mycket Rapiscan. Om din läkare tycker att du har allvarliga biverkningar eller effekterna av Rapiscan varar för länge, kanske du får en injektion av ett läkemedel som heter aminofyllin som minskar dessa effekter.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Biverkningarna är vanligtvis lindriga.** De börjar normalt strax efter injektionen av Rapiscan och är **vanligtvis över inom 30 minuter.** De behöver vanligtvis inte någon behandling.

### **Allvarligare biverkningar omfattar:**

- plötsligt hjärtstillestånd eller skada på hjärtat, hjärtblock (en störning av hjärtats elektriska signal, så att signalen inte kan överföras från förmak till kammare), snabba hjärtslag
- lågt blodtryck, vilket kan resultera i svimning eller mindre slaganfall (inklusive ansiktssvagheter eller oförmåga att tala). I sällsynta fall kan Rapiscan orsaka en stroke (även kallat en plötslig

- cerebrovaskulär störning)
- en allergisk reaktion som kan orsaka utslag, strimmor, svullnad under huden nära ögonen eller halsen, trånghetskänsla i halsen och andningssvårigheter som kan uppstå omedelbart eller vara fördröjd efter injektion av Rapiscan

Tala genast om för din läkare om du tror att du har allvarliga biverkningar. Din läkare kanske ger dig en injektion av ett läkemedel som heter aminofyllin som minskar dessa effekter.

### **Mycket vanliga:**

*(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)*

- huvudvärk, yrsel
- andfåddhet
- bröstsmärta
- förändrade resultat i hjärtundersökningar (elektrokardiogram)
- rodnad
- obehag i magen

### **Vanliga**

*(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)*

- hjärtsmärta (angina), onormal hjärtrytm, snabba hjärtslag, känsla av att hjärtat hoppar över ett slag, fladdrar eller slår för hårt eller för snabbt (hjärtklappning)
- lågt blodtryck
- trångt i halsen, halsirritation, hosta
- kräkningar, illamående
- sjukdomskänsla eller svaghetskänsla
- kraftig svettning
- smärta i rygg, armar, ben, nacke eller käke
- obehag i skelett och muskler
- stickningar, minskad känsel, smakförändringar
- obehag i munnen

### **Mindre vanliga**

*(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)*

- plötsligt hjärtstillestånd eller skada på hjärtat, hjärtblock (en störning av hjärtats elektriska signal, så att signalen inte kan överföras från förmak till kammare), långsamma hjärtslag
- krampanfall, svimning, mindre slaganfall (inklusive ansiktssvaghet eller oförmåga att tala), sänkt medvetandegrad (som kan omfatta medvetlöshet), skakningar, sömnhet
- -en allergisk reaktion som kan orsaka utslag, strimmor, svullnad under huden nära ögonen eller halsen, trånghetskänsla i halsen, andningssvårigheter
- väsande andning
- snabb andning
- högt blodtryck, blekhet, kalla extremiteter
- dimsyn, ögonsmärta
- ångest, sömnsvårigheter
- ringningar i öronen
- väderspänningar, diarré, ofrivilligt utsläpp av avföring
- hudrodnad
- smärta i lederna
- smärta eller obehag runt det injicerade området, kroppssmärta

### **Ingen känd frekvens**

*(frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)*

- andningssvårigheter (bronkialspasm)
- andningsstillestånd

## **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i **bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Rapiscan ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter EXP. Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Rapiscan får inte användas om lösningen är missfärgad eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Hälso- och sjukvårdspersonalen kommer att ansvara för detta läkemedels lagring och destruktion.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen i Rapiscan är regadenoson. Varje injektionsflaska av Rapiscan injektionsvätska, lösning innehåller 400 mikrogram regadenoson i 5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är: dinatriumedetat, dinatriumfosfat, natriumdivätefosfat, propylenglykol, vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Rapiscan injektionsvätska, lösning är en klar, färglös lösning utan synliga partiklar. Rapiscan levereras i en kartong innehållande en engångsinjektionsflaska med gummipropp och aluminiumförseglat lock. Rapiscan levereras i en 5 ml eller 7 ml glasflaska.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavare av godkännande för försäljning:

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norge

Tillverkare:

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

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

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norge

**Denna bipacksedel reviderades senast MM/YYYY**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Rapiscan skall administreras som en snabb 10 sekundersinjektion i en perifer ven med hjälp av en 22 gauge eller grövre kateter eller nål.

5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning skall administreras omedelbart efter injektionen av Rapiscan.

Det diagnostiska läkemedlet för bildiagnostik av myokardperfusion skall administreras 10-20 sekunder efter natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Det diagnostiska läkemedlet kan injiceras direkt i samma kateter som Rapiscan.

Vid mätning av FFR, skall Rapiscan administreras som en snabb 10 sekunders injektion i en perifer ven med hjälp av en 22 gauge eller grövre kateter eller nål. 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning skall ges omedelbart efter injektionen av Rapiscan. Standardkateterisering och FFR-mättekniker ska följas, och FFR bör mätas som det lägsta värdet av Pd/Pa uppnått vid steady state maximal hyperemi.

Om det anses nödvändigt kan en andra dos på 400 mikrogram injiceras minst 10 minuter efter den första dosen för FFR-mätning under samma kateteriseringsprocedur.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Detta läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan administrering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

För ytterligare information, se den fullständiga produktresumén.