I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapiscan 400 mikrogrammi süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 400 mikrogrammi regadenosooni 5 ml lahuses (80 mikrogrammi/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Rapiscan on selektiivne pärgarterite vasodilataator, mida kasutatakse täiskasvanutel:

- farmakoloogilise koormusainena müokardi perfusiooni kuvauuringul (*myocardial perfusion imaging*, MPI) patsientidel, kes ei ole võimelised adekvaatselt sooritama koormustesti.
- fraktsioneeritud voolureservi (*fractional flow reserve,* FFR) mõõtmisel invasiivse koronaarangiograafia ajal ühe pärgarteri stenoosi hindamiseks, kui korduvaid FFR mõõtmisi ei ole ette nähtud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Uuringut Rapiscaniga tohib teha ainult meditsiiniasutuses, kus on kasutatavad südamemonitooringu- ja elustamisseadmed.

<u>Annustamine</u>

Soovitatav annus on 400 mikrogrammi regadenosooni (5 ml) ühekordne süste perifeersesse veeni ja annuse kohandamine kehakaalule ei ole vajalik.

Patsiendid peavad vältima metüülksantiine (nt kofeiin) ja ka teofülliini sisaldavate mis tahes ravimite kasutamist 12 tundi enne Rapiscani manustamist (vt lõik 4.5).

Võimalusel tuleb vältida dipüridamooli kasutamist vähemalt kahe päeva jooksul enne Rapiscani manustamist (vt lõik 4.5).

Regadenosooni tõsiste ja/või püsivate kõrvaltoimete leevendamiseks võib kasutada aminofülliini, kuid seda ei tohi kasutada ainult Rapiscani esilekutsutud krambihoo lõpetamiseks (vt lõik 4.4).

Regadenosoon põhjustab kiiret pulsi kiirenemist (vt lõik 4.4 ja 5.1). Patsiendid peavad jääma istuma või pikali ja neid tuleb pärast süstimist väikeste ajavahemike järel jälgida, kuni EKG näitajad, pulss ja vererõhk on jälle annustamiseelsetel tasemetel.

Korduv kasutamine
Kasutamine müokardi perfusiooni kuvauuringul (MPI): seda ravimit tuleb manustada ainult üks kord 24-tunnisel perioodil. Selle ravimi korduva kasutamise ohutust ja taluvust 24 tunni vältel ei ole iseloomustatud.

Kasutamine fraktsioneeritud voolureservi (FFR) mõõtmisel: seda ravimit ei tohi kasutada rohkem kui kaks korda vähemalt 10-minutilise vahega 24-tunnise ajavahemiku jooksul. Kui ravimit manustatakse kaks korda 10-minutilise vahega 24-tunnise ajavahemiku jooksul, siis täielikke andmeid Rapiscani teise süste ohutuse kohta ei ole saadaval.

Lapsed
Regadenosooni ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Eakad patsiendid
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Manustamisviis
Intravenoosne.

Müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI):

- Rapiscani tuleb manustada kiire, 10-sekundilise süstina perifeersesse veeni, kasutades kateetrit või nõela, mis on suurusega 22 või suurema diameetriga.
- Kohe pärast Rapiscani süstimist tuleb manustada 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Müokardi perfusiooni kuvauuringu (MPI) teostamise protokoll peab olema kooskõlas kliiniliste tavade suunistega.

Fraktsioneeritud voolureservi (FFR) mõõtmine:
- Rapiscani tuleb manustada kiire, 10-sekundilise süstina perifeersesse veeni, kasutades kateetrit või nõela suurusega 22 või suurem.
- Kohe pärast Rapiscani süstimist tuleb manustada 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Fraktsioneeritud voolureserv tuleb mõõta kui Pd/Pa madalaim väärtus, mis saavutati püsiseisundi hüpereemia jooksul.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad või siinussõlme düsfunktsioon, v.a juhul, kui nendel patsientidel on töötav südamerütmur.
- Ebastabiilne stenokardia, mida medikamentoosse raviga ei ole stabiliseeritud.
- Tõsine hüpotensioon.
- Dekompenseerimata südamepuudulikkuse seisundid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Regadenosoon võib põhjustada tõsiseid ja eluohtlikke reaktsioone, sh allpool nimetatuid (vt ka lõik 4.8). EKG-d tuleb katkematult jälgida ja elutähtsaid näitajaid tuleb väikeste ajavahemike järel kontrollida, kuni EKG näitajad, pulss ja vererõhk on jälle annustamiseelsetel tasemetel. Regadenosooni tuleb kasutada ettevaatusega ja seda tohib manustada ainult meditsiiniasutuses, kus on südamemonitooringu- ja elustamisseadmed. Regadenosooni tõsiste ja/või püsivate kõrvaltoimete leevendamiseks võib manustada aminofülliini annusevahemikus 50 mg kuni 250 mg aeglase intravenoosse süstena (50 mg kuni 100 mg 30-60 sekundi jooksul), kuid seda ei tohi kasutada ainult regadenosooni esilekutsutud krambihoo lõpetamiseks.

Müokardi isheemia
Selliste farmakoloogiliste koormusainete nagu regadenosoon poolt esile kutsutav isheemia võib põhjustada surmaga lõppevat südameseiskumist, eluohtlikke ventrikulaarseid arütmiaid ja müokardiinfarkti.

Regadenosooni kasutamisel hiljutise müokardiinfarktiga patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Hiljuti (viimase 3 kuu jooksul) müokardiinfarkti põdenud patsiendid jäeti regadenosooni kliinilistest SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography,* üksiku footoni emissiooni kompuutertomograafia) müokardi perfusiooni kuvauuringutest (MPI) välja. Fraktsioneeritud voolureservi (FFR) mõõtmise kliinilistest uuringutest jäeti välja ägeda müokardiinfarktiga patsiendid või kui ägedast müokardiinfarktist oli möödunud kuni 5 päeva.

Sinuatriaalsõlme ja atrioventrikulaarsõlme blokaad
Adenosiiniretseptorite agonistid, sh regadenosoon, võivad suruda maha SA- ja AV-sõlmi ning põhjustada esimese, teise või kolmanda astme AV-blokaadi või siinusbradükardiat.

Hüpotensioon
Adenosiiniretseptorite agonistid, sh regadenosoon, tekitavad arterite vasodilatatsiooni ja hüpotensiooni. Tõsise hüpotensiooni oht võib olla suurem patsientidel, kellel esineb autonoomne düsfunktsioon, hüpovoleemia, vasaku pärgarteri peatüve stenoos, klapistenoosiga südamehaigus, perikardiit või perikardiaalne efusioon või stenootiline unearterihaigus koos tserebrovaskulaarse puudulikkusega.

Kõrge vererõhk
Regadenosoon võib põhjustada kliiniliselt olulist vererõhu tõusu, mis võib kutsuda mõnel patsiendil esile hüpertensiivse kriisi (vt lõik 4.8). Ravimata hüpertensiooniga patsientidel võib olla vererõhu olulise tõusu risk suurem. Tuleb kaaluda regadenosooni manustamise edasilükkamist kuni vererõhu piisava languse saavutamiseni.

Kombineerimine füüsilise koormusega
Regadenosooni kasutamist koos füüsilise koormusega on seostatud tõsiste kõrvaltoimete tekkimisega, kaasa arvatud hüpotensioon, hüpertensioon, minestus ja südame seiskus. Tõsiste kõrvaltoimete tekkimise risk on tõenäoliselt eriti suur patsientidel, kellel on esinenud füüsilise koormuse või taastumise ajal ägedale müokardi isheemiale viitavaid sümptomeid või nähte.

Mööduvad ajuisheemiahood ja insult
Regadenosoon võib põhjustada mööduvaid ajuisheemiahooge (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud insuldi esinemisest.

Krambihoogude tekkimise risk
Regadenosooni manustamisel patsientidele, kellel on esinenud krambihooge või muid krambihoogude tekkimise riskitegureid, sealhulgas krambiläve alandavate ravimite (nt antipsühhootikumid, antidepressandid, teofülliinid, tramadool, süsteemsed steroidid ja kinoloonid) samaaegne kasutamine, tuleb olla ettevaatlik.

Aminofülliini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud krampe või kellel on teisi risikifaktoreid krampide tekkeks, sest see võib krampe soodustava toime tõttu pikendada krambihoogu või põhjustada mitme krambihoo teket. Seetõttu ei ole aminofülliini manustamine ainult regadenosooni

esilekutsutud krambihoo lõpetamiseks soovitatav.

Kodade virvendus või laperdus
Regadenosooni kasutamisel patsientidel, kellel on esinenud kodade virvendust või laperdust, tuleb olla ettevaatlik. Turuletulekujärgselt on esinenud pärast regadenosooni manustamist kodade virvenduse süvenemise või kordumise juhte.

Bronhokonstriktsioon
Regadenosoon võib põhjustada bronhokonstriktsiooni ja hingamise seiskumist (vt lõik 4.8), eriti patsientidel, kellel on teadaolev või kahtlustatav bronhokonstriktiivne haigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus *(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)* või astma. Enne regadenosooni manustamist peab olema valmis pandud asjakohane bronhodilataator ja elustamisvahendid.

Pika QT sündroom
Regadenosoon stimuleerib sümpaatilist aktiivsust ja võib suurendada ventrikulaarse tahhüarütmia tekkimise ohtu pika QT sündroomiga patsientidel.

Abiainetega seotud hoiatused
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta. Pärast regadenosooni süstitav naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus sisaldab siiski 45 mg naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metüülksantiinid
Metüülksantiinid (nt kofeiin ja teofülliin) on mittespetsiifilised adenosiiniretseptorite antagonistid ja võivad mõjutada regadenosooni veresooni laiendavat toimet (vt lõik 5.1). Patsiendid peavad vältima metüülksantiine ja ka teofülliini sisaldavate mis tahes ravimite kasutamist 12 tundi enne regadenosooni manustamist (vt lõik 4.2).

Dipüridamool
Dipüridamool suurendab vere adenosiinisisaldust ja ravivastus regadenosoonile võib muutuda, kui vere adenosiinisisaldus suureneb. Võimalusel tuleb vältida dipüridamooli kasutamist vähemalt kahe päeva jooksul enne regadenosooni manustamist (vt lõik 4.2).

Kardioaktiivsed ravimid
Kliinilistes uuringutes manustati regadenosooni patsientidele, kes kasutasid teisi kardioaktiivseid ravimeid (st β-blokaatoreid, kaltsiumikanali blokaatoreid, AKE inhibiitoreid, nitraate, südameglükosiide ja angiotensiiniretseptorite blokaatoreid) ja ilmset toimet regadenosooni ohutusele ega efektiivsusele ei täheldatud.

Muud koostoimed
Regadenosoon ei pärsi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 substraatide metabolismi inimese maksa mikrosoomides, osutades sellele, et nende tsütokroomsete P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite farmakokineetilisi omadusi see toimeaine tõenäoliselt ei mõjuta.

Regadenoson ei inhibeeri 1 µM juures oluliselt transportereid OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 ja ENT2 ning andmed ei ole piisavad, et teha järeldusi nende transporterite tasemel esinevate koostoimete ohu kohta, arvestades, et enamikul juhtudest põhines hindamine ühel kontsentratsioonil.

Regadenoson võib omada mõõdukat inhibeerivat mõju aktiivsele renaalsele transporterile OCT2 ja on leidude järgi tõenäoline substraat BCRP, ENT1 või ENT2 poolt vahendatud transpordile. Võttes aga arvesse kasutamise soovituslikku kestust, ei ole preparaadi transporterite mõjud tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Regadenosooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatseid pre- ja postnataalse arengu kohta ei ole läbi viidud. Embrüo/loote arengu uuringutes täheldati lootetoksilisust, kuid mitte teratogeensust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Regadenosooni ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud ilmse vajalikkuse korral.

Imetamine
Ei ole teada, kas regadenosoon eritub rinnapiima. Loomkatsetes ei ole uuritud regadenosooni imendumist piima. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine regadenosooniga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele. Pärast regadenosooni manustamist ei tohi naine imetada vähemalt kümme tundi (see tähendab, vähemalt viiekordse plasmast kõrvaldamise poolestusaja vältel).

Fertiilsus
Fertiilsusuuringuid regadenosooniga ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Regadenosooni manustamine võib lühikest aega pärast manustamist põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu pearinglus, peavalu ja düspnoe (vt lõik 4.8). Siiski on enamik kõrvaltoimeid kerged ja mööduvad ning lahenevad 30 minuti jooksul pärast regadenosooni saamist. Seetõttu eeldatakse, et regadenosoonil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele pärast uuringu lõppu ja nimetatud kõrvaltoimete taandumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Kliinilistes uuringutes olid regadenosooni saanud enamikul patsientidel tekkinud kõrvaltoimed kerged, mööduvad (lahenesid tavaliselt 30 minuti jooksul pärast regadenosooni saamist) ega vajanud meditsiinilist sekkumist.

Kõrvaltoimed tekkisid ligikaudu 80% patsientidest. Kliinilises uuringus kokku 1651-l patsiendil / uuringus osalejal kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid: düspnoe (29%), peavalu (27%), nahaõhetus (23%), valu rindkeres (19%), ST-segmendi muutused elektrokardiogrammis (18%), ebamugavustunne maos ja seedetraktis (15%) ja pearinglus (11%).

Regadenosoon võib põhjustada müokardi isheemiat (mis võib kutsuda esile surmaga lõppevat südameseiskumist, eluohtlikke ventrikulaarseid arütmiaid ja müokardiinfarkti), minestust ja mööduvaid isheemilisi hooge esile kutsuvat hüpotensiooni, hüpertensiooni ja hüpertensiivseid kriise põhjustavat kõrgenenud vererõhku, SA/AV-sõlme blokaadi, mis toob kaasa esimese, teise või kolmanda astme AV-blokaadi või sekkumist nõudvat siinusbradükardiat (vt lõik 4.4). Ülitundlikkusnähud (lööve, nõgestõbi, angioödeem, anafülaksia ja/või pitsitustunne kõris) võivad tekkida kohe või hiljem. Regadenosooni tõsiste või püsivate kõrvaltoimete leevendamiseks võib kasutada aminofülliini, kuid seda ei tohi kasutada ainult regadenosooni esilekutsutud krambihoo lõpetamiseks (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel
Regadenosooni kõrvaltoimete hinnang põhineb kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsest kogemusest saadud ohutusandmetel. Allolevas tabelis on nimetatud kõik kõrvaltoimed ja need on loendatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100) ja harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas lööve, nõgestõbi, angioödeem, anafülaksia ja/või pitsitustunne kõris
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Ärevus, insomnia
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu, pearinglus
Sage	Paresteesia, hüpoesteesia, maitsetundlikkuse häired
Aeg-ajalt	Krambid, minestus, mööduv isheemiline hoog, vastuse puudumine ärritusele, väiksem teadvusaste, värin, somnolentsus
Harv	Insult
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Hägustunud nägemine, silmavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	
Väga sage	ST-segmendi muutused elektrokardiogrammis
Sage	Stenokardia, atrioventrikulaarne blokaad, tahhükardia, palpitatsioonid, muud nihked EKG-s, sh korrigeeritud QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammis
Aeg-ajalt	Südameseiskus, müokardiinfarkt, täielik AV-blokaad, bradükardia, kodade laperdus, uus, süvenev või korduv kodade virvendus
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Nahaõhetus
Sage	Hüpotensioon
Aeg-ajalt	Hüpertensioon, kahvatus, külmatunne jäsemetes
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Düspnoe
Sage	Pitsitustunne kurgus, kurguärritus, köha
Aeg-ajalt	Tahhüpnoe, vilistav hingamine
Teadmata	Bronhospasm, hingamise seiskumine
Seedetrakti häired	
Väga sage	Ebamugavustunne maos ja seedetraktis
Sage	Oksendamine, iiveldus, ebamugavustunne suus
Aeg-ajalt	Kõhupuhitus, kõhulahtisus, roojapidamatus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Liighigistus
Aeg-ajalt	Erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Sage	Valu seljas, kaelas või lõualuus, valu jäsemetes, ebamugavustunne lihastes ja luudes
Aeg-ajalt	Artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Valu rindkeres
Sage	Haiglane enesetunne, asteenia
Aeg-ajalt	Valu süstekohal, üldine kehavalu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus
Farmakoloogiliste koormusainete poolt esile kutsutav isheemia võib põhjustada surmaga lõppevat südameseiskumist, eluohtlikke ventrikulaarseid arütmiaid ja müokardiinfarkti. Enne regadenosooni manustamist peavad olema valmis pandud elustamisseadmed ja kohal peab viibima väljaõppinud personal (vt lõik 4.4).

Sinuatriaalsõlme ja atrioventrikulaarsõlme blokaad
Regadenosoon võib suruda maha SA- ja AV-sõlmi ning põhjustada esimese, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarset blokaadi või siinusbradükardiat, mis võivad nõuda meditsiinilist sekkumist. Kliinilistes uuringutes tekkis esimese astme AV-blokaad (PR-i pikenemine >220 msek) 3% patsientidest kahe tunni jooksul pärast regadenosooni manustamist; pöörduv teise astme AV-blokaad

koos ühe vahelejäänud südamelöögiga tekkis regadenosooni saaval ühel patsiendil. Turustamisjärgses kogemuses on teatatud kolmanda astme südameblokaadist ja asüstooliast, mis tekkisid mõne minuti jooksul pärast regadenosooni manustamist.

Hüpotensioon
Adenosiiniretseptorite agonistid, sh regadenosoon, tekitavad arterite vasodilatatsiooni ja hüpotensiooni. Kliinilistes uuringutes alanes süstoolne vererõhk (>35 mm Hg) 7% patsientidest ja diastoolne vererõhk (>25 mm Hg) 4% patsientidest 45 minuti jooksul pärast regadenosooni manustamist. Tõsise hüpotensiooni oht võib olla suurem patsientidel, kellel esineb autonoomne düsfunktsioon, hüpovoleemia, vasaku pärgarteri peatüve stenoos, klapistenoosiga südamehaigus, perikardiit või perikardiaalne efusioon või stenootiline unearterihaigus koos tserebrovaskulaarse puudulikkusega. Turustamisjärgselt on teatatud minestusest ja mööduvatest isheemilistest hoogudest.

Vererõhu tõus
Kliinilistes uuringutes täheldati süstoolse vererõhu tõusu (≥ 50 mm Hg) 0,7% patsientidest ja diastoolse vererõhu tõusu (≥ 30 mm Hg) 0,5% patsientidest. Enamik vererõhu tõuse möödus 10 kuni 15 minutiga, kuid mõnel juhul täheldati kõrgenenud vererõhku ka 45 minuti möödumisel manustamisest.

Pikenenud QT-intervalli sündroom
Regadenosoon suurendab sümpaatilist toonust, mis põhjustab pulsi kiirenemist ja QT-intervalli lühenemist. Pika QT sündroomiga patsientidel võib sümpaatiline stimuleerimine põhjustada QT-intervalli vähemat lühenemist kui on normaalne ning võib põhjustada isegi QT-intervalli paradoksaalset pikenemist. Nendel patsientidel võib tekkida "R-sakk-T-lainel" -sündroomi fenomen, mille korral südame ekstralöök katkestab eellöögi T-laine ja see suurendab ventrikulaarse tahhüarütmia tekkimise ohtu.

Peavalu
Peavalu esines 27% patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes regadenosooni. Peavalu peeti tõsiseks 3% uuritavatel.

Eakad patsiendid
Eakatel patsientidel (≥75-aastased; n = 321) on kõrvaltoimete profiil samasugune nagu nooremate patsientidel (<65-aastased; n = 1016), kuid neil esines hüpotensiooni sagedamini (2% *versus* <1%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus muutusid nahaõhetus, pearinglus ja pulsi kiirenemine talumatuks regadenosooni annuste korral, mis olid suuremad kui 0,02 mg/kg.

Ravi
Regadenosooni tõsiste või püsivate kõrvaltoimete leevendamiseks võib kasutada aminofülliini. Aminofülliini manustamine ainult regadenosooni esilekutsutud krambihoo lõpetamiseks soovitatav (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: südameravi, muud südamepreparaadid, ATC-kood: C01EB21

Toimemehhanism

Regadenosoon on madala afiinsusega agonist ($K_i \approx 1,3$ µM) A_{2A} adenosiiniretseptori suhtes, vähemalt kümnekordselt madalama afiinsusega A_1 adenosiiniretseptori suhtes ($K_i > 16,5$ µM) ja väga madala või üleüldse puuduva afiinsusega A_{2B} ja A_3 adenosiiniretseptorite suhtes. A_{2A} adenosiiniretseptori aktiveerimine põhjustab pärgarteri vasodilatatsiooni ja suurendab pärgarteri verevoolu mahtkiirust (CBF). Vaatamata madalale afiinsusele A_{2A} adenosiiniretseptori suhtes võib regadenosoon suurel määral suurendada pärgarteri verevoolujuhtivust rottide ja merisigade isoleeritud südametes; EC_{50} väärtused on vastavalt 6,4 nM ja 6,7-18,6 nM. Regadenosoon suurendab selektiivselt (≥215 korda) koronaarset konduktiivsust (A_{2A} poolt vahendatud vastus) võrreldes südame AV-sõlme elektrijuhtivusega (A_1 poolt vahendatud vastus), nagu näitas AV konduktsiooniaja (roti süda) või S-H-intervalli (merisea süda) mõõtmine. Narkoosis oleval koeral suurendab regadenosoon verevoolu eelkõige pärgarteris ning vähem perifeersetes (esijalad, aju, kopsud) arterivõrgustikes.

Farmakodünaamilised toimed

Pärgarteri verevool
Regadenosoon põhjustab CBF-i kiiret suurenemist, mis kestab lühikest aega. Patsientidel, kellel kateteriseeriti pärgarterit, kasutati impulsslainelist Dopleri ultrasonograafiat, et mõõta CBF-i keskmist tippkiirust (APV) enne ja 30 minutit pärast regadenosooni (400 mikrogrammi intravenoosselt) manustamist. Keskmine APV suurenes 30 sekundiga rohkem kui kahekordseks võrreldes algnäiduga ja vähenes 10 minutiga vähem kui pooleni maksimaalsest toimest (vt lõik 5.2).

Radioaktiivse ravimi neeldumine müokardi vastab proportsionaalselt CBF-ile. Et regadenosoon suurendab verevoolu normaalsetes pärgarterites ja vähe või üldse mitte stenootilistes arterites, põhjustab regadenosoon radioaktiivse ravimi suhteliselt vähesemat imendumist vaskulaarpiirkondades, mida varustavad verega stenootilised arterid. Seega on radioaktiivse ravimi neeldumine müokardi pärast regadenosooni manustamist intensiivsem piirkondades, mida voolutavad verega normaalsed, mitte stenootilised arterid. Sama kehtib fraktsioneeritud voolureservi (FFR) mõõtmisel, kus maksimaalne müokardi verevool väheneb raske pärgarteri stenoosi korral.

Müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI)
Hemodünaamilised toimed
Enamikul patsientidest tekib kiire pulsisageduse tõus. Suurim keskmine muutus võrreldes algnäitajaga (21 lööki/min) tekib ligikaudu ühe minuti jooksul pärast regadenosooni manustamist. Kirjanduses on aga kirjeldatud pulsisageduse tõusu kuni 42 lööki minutis (arutatakse allpool lõigus CMR müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI)). Pulsisagedus langeb tagasi algväärtuseni kümne minuti jooksul. Süstoolse ja diastoolse vererõhu muutused olid erinevad; suurim keskmine süstoolse rõhu muutus −3 mm Hg ja diastoolse rõhu muutus −4 mm Hg tekkis ligikaudu üks minut pärast regadenosooni manustamist. Mõnedel patsientidel on esinenud vererõhu kõrgenemine (maksimaalne süstoolne vererõhk 240 mm Hg ja maksimaalne diastoolne vererõhk 138 mm Hg).

Respiratoorsed toimed
A_{2B} ja A_3 adenosiiniretseptorid on vastuvõtlikel inimestel (nt astmaatikutel) seotud bronhokonstriktsiooni patofüsioloogiaga. *In vitro* uuringutes ilmnes regadenosoonil vähene seondumise afiinsus A_{2B} ja A_3 adenosiiniretseptorite suhtes. FEV_1 vähenemise > 15% lähtenäitajatest esinemissagedust pärast regadenosooni manustamist hinnati kolmes randomiseeritud ja kontrollitud kliinilises uuringus. Esimeses uuringus, milles osales 49 mõõduka kuni tõsise astmega COPD-ga patsienti, oli FEV_1 vähenemise > 15% lähtenäitajatest esinemissagedus pärast regadenosooni ja platseebo manustamist vastavalt 12% ja 6% ($p = 0.31$). Teises uuringus, milles osales 48 kerge kuni mõõduka astmega astmaga patsienti, kellel olid eelnevalt teadaolevalt tekkinud bronhokonstriktsiooni reaktsioonid adenosiini monofosfaadi manustamisel, oli FEV_1 vähenemise > 15% lähtenäitajatest esinemissagedus ühesugune (4%) nii pärast regadenosooni kui ka platseebo annustamist. Kolmandas uuringus 1009 patsiendiga, kellel oli kerge või mõõdukas astma ($n = 537$) ja mõõdukas või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus ($n = 472$), oli FEV_1 vähenemise > 15% lähtenäitajatest esinemissagedus pärast regadenosooni ja platseebo annustamist astmaga patsientidel ($p = 0,15$)

vastavalt 1,1% ja 2,9% ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel (p = 0,58) vastavalt 4,2% ja 5,4%. Esimeses ja teises uuringus esines pärast regadenosooni annustamist kõrvaltoimena düspnoe (61% COPD-ga patsientidel ja 34%-l astmaga patsientidel); platseebo annustamise järgselt ei tekkinud düspnoed ühelgi patsiendil. Kolmandas uuringus esines düspnoed pärast regadenosooni manustamist sagedamini (18% kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidest; 11% astmaga patsientidest) kui platseebo kasutamisel, kuid väiksema sagedusega kui kliinilise väljatöötamise ajal (vt lõik 4.8). Astmaga patsientidel ilmnes haiguse raskusastme suurenemise seos düspnoe sagenemisega, kuid mitte kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel. Bronhodilataatorravi kasutamises sümptomite tekkimisel regadenosooni ja platseebo rühmas erinevusi ei olnud. Düspnoe ei olnud korrelatiivselt seotud FEV_1 vähenemisega.

Fraktsioneeritud voolureserv (FFR)

Hemodünaamilised toimed

Fraktsioneeritud voolureservi (FFR) mõõtmisel oli aeg maksimaalse hüpereemia saavutamiseni 30±13 sekundit. Hüpereemilise platoo keskmine kestus oli 163 (± 169) sekundit ja maksimaalne hüpereemia kestis vähemalt 19 sekundit 90% patsientidest, kuid üksikutel patsientidel varieerus hüpereemia kestus 10 sekundist rohkem kui 10 minutini. Hüpereemia võib kõikuda maksimumi lähedase väärtuse ja maksimumi vahel, kuni see aeglaselt kaob. Püsiseisundi hüpereemia 10-sekundiline aken võib olla liiga lühike, et teostada ulatuslikke rõhu takistuse salvestusi kompleksse või difuusse pärgarteritõve hindamiseks. Korduv annustamine 10 minuti jooksul – välja arvatud patsientidel, kellel hüpereemia kestis kauem kui 10 minutit – põhjustas sarnase toime hüpereemia maksimumile ja kestusele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes on ilmnenud regadenosooni efektiivsus ja ohutus patsientidel, kellele on näidustatud farmokoloogilise koormuse abil läbiviidav üksiku footoni emissiooni kompuutertomograafia (*Single Photon Emission Computed Tomography,* SPECT), positronemissioontomograafia (*Positron Emission Tomography,* PET), südame magnetresonantsuuringu (*Cardiac Magnetic Resonance,* CMR) ja multidetektor kompuutertomograafia (*MultiDetector Computed Tomography,* MDCT) meetodil teostatav müokardi perfusiooni kuvauuring ja fraktsioneeritud voolureservi mõõtmine.

Regadenosoon-koormuse abil läbiviidav SPECT müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI)

Regadenosooni ohutust ja efektiivsust regadenosoon-koormuse abil läbiviidavas SPECT müokardi perfusiooni kuvauuringus määrati võrreldes adenosiiniga kahes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus (ADVANCE MPI 1 ja ADVANCE MPI 2) 2015-l patsiendil, kellel esines teadaolev või kahtlustatav pärgarteritõbi ning kes olid suunatud farmokoloogilise koormuse abil läbiviidavale müokardi perfusiooni kuvauuringule, mis oli kliiniliselt näidustatud. Nendest patsientidest 1871-l peeti skaneeringuid sobivaks esmase efektiivsuse hindamiseks, sh 1294 (69%) meest ja 577 (31%) naist, kelle keskmine eluiga oli 66 aastat (vanusevahemikus 26-93 eluaastat). Igal patsiendil tehti esimene koormusskaneering kasutades adenosiini (6-minutiline infusioon annusega 0,14 mg/kg/min, koormuseta) koos SPECT (üksiku footoni emissiooni kompuutertomograafia) hõiveprotokolliga. Pärast esimest skaneerimist randomiseeriti patsiendid kas regadenosooni või adenosiini saavasse rühma ja neile tehti teine koormusskaneering sama SPECT protokolliga, mida kasutati esimesel skaneerimisel. Kahe skaneerimise vahele jäi keskmiselt 7 päeva (vahemikus 1-104 päeva).

Anamneesis kõige sagedamini esinenud kardiovaskulaarsete haiguste hulka kuulusid hüpertensioon (81%), koronaaršunteerimine, perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika (PTCA) või stent (51%), stenokardia (63%) ning läbipõetud müokardiinfarkt (41%) või arütmia (33%); teiste haiguste hulka kuulusid diabeet (32%) ja COPD (5%). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli hiljuti esinenud tõsine mittekontrollitav ventrikulaarne arütmia, müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia; kunagi esinenud tõsisem kui esimese astme AV-blokaad, sümptomaatiline bradükardia, siinussõlme düsfunktsioon või kellel oli südametransplantaat. Mõned patsiendid kasutasid skaneerimispäeval kardioaktiivseid ravimeid, sh β-blokaatoreid (18%), kaltsiumikanali blokaatoreid (9%) ja nitraate (6%).

Regadenosooni kasutamisel tehtud skaneeringuid ja adenosiini kasutamisel tehtud skaneeringuid võrreldi järgmiselt. Kasutatava 17-segmendilise mudeli abil arvutati pöörduvat perfusioonidefekti näitavate segmentide arv esimese adenosiiniuuringu kohta ja randomiseeritud uuringu kohta, kus kasutati kas regadenosooni või adenosiini. Kogu uuringu kohta kokku ilmnes esimesel skaneerimisel pöörduvate defektidega segmente 68%-l patsientidel 0-1 segmenti, 24%-l 2-4 segmenti ja 9%-l oli ≥5 segmenti. Regadenosooni või adenosiini kasutamisel saadud skaneeringute leppemäära arvutamiseks võrreldes esimese adenosiiniskaneeringuga määrati kindlaks see, kui sageli määrati igasse esimesse adenosiinikategooriasse (0-1, 2-4, 5-17 pöörduvat segmenti) kuulunud patsiendid samasse kategooriasse ka randomiseeritud skaneeringul. Regadenosooni ja adenosiini leppemäärad arvutati keskmiste leppemääradena kõigi kolme kategooria kohta, mis määratleti esimesel skaneerimisel. Uuringud ADVANCE MPI 1 ja ADVANCE MPI 2 näitasid nii eraldi kui ka kombineeritult, et pöörduvate perfusioonianomaaliate hindamisel on regadenosoon ja adenosiin sarnase toimega.

	ADVANCE MPI 1 (n = 1113)	**ADVANCE MPI 2 (n = 758)**	**Kombineeritud uuringud (n = 1871)**
Adenosiin–adenosiini leppemäär (± SE) Patsientide arv (n)	61 ± 3% 372	64 ± 4% 259	62 ± 3% 631
Adenosiin–regadenosooni leppemäär (± SE) Patsientide arv (n)	62 ± 2% 741	63 ± 3% 499	63 ± 2% 1240
Määra erinevus (regadenosoon–adenosiin) (± SE) 95% usaldusintervall	1 ± 4% -7,5; 9.2%	-1 ± 5% -11,2; 8,7%	0 ± 3% -6,2; 6,8%

Uuringutes ADVANCE MPI 1 ja ADVANCE MPI 2 olid kolme pimemenetlusega kaetud hindaja keskmise skoori Cicchetti-Allisoni ja Fleiss-Coheni kaalutud kappad isheemia suurusekategooria suhtes (pidamata tavalises puhkeolekus neeldumise segmente ja koormuse korral neeldumise kerget/ebamäärast vähenemist isheemilisteks) regadenosooni kombineeritud uuringutes adenosiiniskaneeringuga mõõdukad, vastavalt 0,53 ja 0,61; samuti kahe järjestikuse adenosiiniskaneeringu kaalutud kappad, mis olid vastavalt 0,50 ja 0,55.

Regadenosoon-koormuse abil läbiviidav PET müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI)

Prospektiivses uuringus võrreldi regadenosooni (0,4 mg/5 ml boolusena) *vs* dipüridamooli (0,57 mg/kg 4 minuti kohta) intraindividuaalselt 32 isikul (23 meest ja 9 naist, keskmine vanus 62 ± 12,1), kellest 26 patsiendil oli pöörduv perfusioonidefekt, mis tuvastati juba varasemas kliiniliselt näidustatud dipüridamool-koormuse abil läbiviidavas PET uuringus 82RbCl-ga ja 6 isikul, kellel oli enne testimist <5% koronaararterite haiguse (*Coronary artery disease*, CAD) esinemise tõenäosus ning kellel dipüridamool-koormuse PET kujutistel defekte ei ilmnenud. Uuring hõlmas kerge kuni mõõduka isheemiaga patsiente, vähesel osal mõõduka kuni raske isheemiaga patsiente, kellel oli normaalne või minimaalselt langenud vasaku vatsakese funktsioon.

Antud uuringus alustati 82RbCl infusiooni kohe pärast regadenosooni süstimist (st kujutiste loomist alustati 2 minutit pärast 82Rb infusiooni algust). PET kujutiste visuaalne tõlgendamine ei näidanud pöörduvate defektidega segmentide arvu erinevust regadenosooni ja dipüridamooli vahel 30/32 kujutisepaari puhul.
Uuringu tulemused ei pruugi olla üldistatavad patsientidel, kellel on aeglustunud ringlusajad, mis on seotud vasaku või parema poole südamepuudulikkuse, pulmonaalse hüpertensiooni või haigusliku rasvumisega ja kellel võib esineda viivitus märgistusaine saabumisel pärast tippfaasi.

Regadenosoon-koormuse abil läbiviidav CMR müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI)

Prospektiivses uuringus võrreldi regadenosooni *vs* adenosiini koormust intraindividuaalselt CMR müokardi perfusiooni kuvauuringus seoses tekitatud koronaarse hüpereemiga vastavalt kliinilises keskkonnas esinevatele kehasuuruste vahemikele. Uuring teostati 28 katsealusel (12 naist, 16 meest): 43% olid rasvunud ja 25% oli üks või mitu teadaolevat koronaarset riskifaktorit. MR kuvauuring koos Gd-BOPTA süstimisega tehti esmalt puhkeolekus, seejärel adenosiini infusiooni ajal (140 µg/kg/min)

ja 30 minutit hiljem regadenosooniga (0,4 mg/5 ml boolusena10 s jooksul). Uuring näitas, et mõlemal vasodilataatoril on sarnane toime vasodilatatsioonile (hea kokkusobivus adenosiini ja regadenosooniga mõõdetud müokardi perfusioonireservi (MPR) vahel (y = 1,1x - 0,06, r = 0,7)). Uuritud populatsioon ei hõlma tõenäoliselt laia kehasuuruste spektrit, mida võib näha patsientidel igapäevases CMR müokardi perfusiooni kuvauuringus.

Prospektiivses uuringus võrreldi 25 tervel isikul regadenosooni *vs* adenosiini intraindividuaalselt, et hinnata vasodilataatorite mõju CMR abil kuvatavale vatsakeste mahule ja funktsioonile. CMR viidi algul läbi vahetult pärast adenosiini (140 µg/kg/min i.v. 6 minuti jooksul) ja regadenosooni (0,4 mg i.v. 10 sekundi jooksul) manustamist, seejärel 5-minutilise intervalliga kuni 15 minuti jooksul. Maksimaalset südame löögisagedust täheldati vahetult pärast adenosiini ja regadenosooni manustamist. Südame löögisageduse tõus algväärtusest tipptasemeni vahetult pärast vasodilataatori manustamist oli adenosiini puhul 64 ± 8 kuni 96 ± 13 lööki minutis, regadenosooni puhul 65 ± 13 kuni 107 ± 10 lööki minutis). Südame löögisagedus taastus algtasemele 10 minutit pärast adenosiini manustamist, kuid püsis kõrgenenuna 15 minutit pärast regadenosooni manustamist. Vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (*left ventricular ejection fraction,* LVEF) suurenes kohe pärast mõlema vasodilataatori manustamist ja naasis algtasemele pärast adenosiini manustamist10 minuti jooksul, kuid 15 minuti jooksul pärast regadenosooni manustamist. Regadenosoon põhjustas 15 minuti pärast nii vasaku vatsakese lõpp-diastoolse mahuindeksi (LVEDVi) kui ka vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahuindeksi (LVESVi) samaväärse vähenemise, samas kui LVESVi muutus taandus 15 minutiga pärast adenosiini manustamist ja LVEDVi jäi algväärtustest allapoole.

Prospektiivses uuringus viidi 15 noorel tervel tavalisel vabatahtlikul läbi intraindividuaalne võrdlus regadenosooni (400 µg booluses), adenosiini (140 µg/kg/min 5…6 minuti jooksul) ja dipüridamooli (0,56 mg/kg 4 minuti jooksul) suhtelise tugevuse määramiseks, kvantifitseerides stressi ja puhkeaja müokardi perfusiooni CMR abil. Antud uuringus puhke-koormuse kujutiste loomiseks kasutatav protokoll erineb praegu kasutatavatest protokollidest: esialgne puhkeperfusiooni CMR kujutis, millele järgnes kakskümmend minutit hiljem vasodilatatsiooni tipphetkel tehtud koormuse kujutiste loomine. Regadenosoon tekitas suurema koormusega seotud müokardi verevoolu (*myocardial blood flow, MBF*) kui dipüridamool ja adenosiin (vastavalt 3,58±0,58 *vs* 2,81±0,67 *vs* 2,78±0,61 ml/min/g, p=0,0009 ja p=0,0008). Regadenosooniga oli pulsisagedus suurem kui adenosiini ja dipüridamooga (vastavalt 95 ± 11 *vs* 76 ± 13 *vs* 86 ± 12 lööki minutis). Kui koormusega seotud MBF-i kohandati südame löögisageduse järgi, ei olnud regadenosooni ja adenosiini vahel erinevusi (37,8±6 *vs* 36,6±4 µl/sek/g), kuid erinevused regadenosooni ja dipüridamooli vahel püsisid (37,8±6 *vs* 32,6±5 µl/sek/g, p = 0,03).

<u>Regadenosoon-koormuse abil läbiviidav MDCT müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI)</u>

2. faasi mitmekeskuselist, avatud, randomiseeritud, ristuvat prospektiivset uuringut (uuring 3606-CL-2001) sponsoreeriti, et kindlaks määrata kokkulangevus regadenosooniga läbiviidud SPECT uuringu ja regadenosooniga läbiviidud CT perfusiooni vahel, mille eesmärgiks oli isheemia olemasolu või puudumise tuvastamine (määratletud kui 2 või enam visuaalselt nähtavat pöörduvat defekti) 110 patsiendil kahtlustatava või juba teadaoleva koronaararterite haigusega, kes kliinilisest näidustusest tingituna suunati ühele neist diagnostilistest uuringutest. Katsealused randomiseeriti ühte kahest kuvamisprotseduuri rühmadest ning läbisid nii puhke- ja koormus-SPECT-seeria ning samuti ka puhke- ja koormus-CT perfusiooni-seeria. Regadenosooni manustati 0,4 mg i.v. 5 ml boolusena enne iga koormus-CT perfusiooni ja koormus-SPECT protseduuri.

Kui regadenosoon-koormuse SPECT kuvamisel tuvastati 100 isikul 0...1 pöörduvat defekti (s.t isheemia puudumist) ja 10 isikul ≥ 2 pöörduvat defekti (s.t isheemia olemasolu), siis regadenosoon-koormuse MDCP kuvamisel tuvastati 85 ja 25 isikul vastavalt 0...1 või ≥ 2 pöörduvat defekti. Regadenosoon-koormuse SPECT ja regadenosoon-koormuse MDCT MPI vaheline kokkulangevus oli 87% (95% CI: 77%, 97%).

<u>*Suboptimaalne koormustest*</u>

EXERRT avatud, randomiseeritud, mitmekeskulises kliinilises samaväärsusuuringus hinnati

regadenosooni toimet ja ohutust suboptimaalse koormusega patsientidel, kellele manustati regadenosooni kas 3 minuti jooksul taastumisperioodil (koormus koos regadenosooniga) või puhkeolekus 1 tunni järel (ainult regadenosoon).

Kõigil 1404 patsiendil viidi läbi SPECT müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI) puhkeolekus vastavalt ASNC 2009 juhenditele.

Patsientide koormuse saavutamisel kasutati standardset või muudetud Bruce'i protokolli. Patsiendid, kes ei saavutanud ≥ 85% maksimaalsest eeldatavast pulsisagedusest (MPHR) ja/või ≥ 5 METS (metaboolsed ekvivalendid), viidi 3…5 minutilise kõnniga taastumisperioodi, kus taastumise esimese 3 minuti jooksul randomiseeriti 1:1.

Seetõttu randomiseeriti 1147 patsienti kahte rühma: 578 patsienti määrati rühma, kes viidi koormuselt üle regadenosoonile ja 569 patsienti ainult regadenosoonrühma, kas 3-minutilise taastumisperioodiga (koormus koos regadenosooniga rühm) või puhkeolekus 1 tund hiljem (ainult regadenosooni rühm).

Mõlema rühma (koormus koos regadenosooniga rühm ja ainult regadenosooni rühm) patsientidel viidi läbi SPECT müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI) 60…90 minutit peale regadenosooni manustamist.

Algnäitajate müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI) puhkeolekus ja müokardi perfusiooni kuvauuring (MPI) koormusel regadenosooniga ja ainult regadenosooni rühmas määrati MPI 1. faasi.

1…14 päeva järel viidi läbi mõlema rühma patsientidel regadenosoon uuringu teine MPI koormustest ilma koormuseta.

Algnäitajate MPI puhkeoleku uuringurühm ja need patsiendid, keda ei uuritud koormusega 1…14 päeva hiljem, moodustasid MPI 2. faasi.

MPI 1 and MPI 2 tulemusi võrreldi perfusioonihäirete esinemise või puudumise osas.
MPI 1 (koormus koos regadenosooniga) ja MPI 2 näitajate ühildumine oli sarnane MPI 1 (ainult regadenosoon) ja MPI 2 näitajatega.

Kahel patsiendil koormusega regadenosoon rühmast teatati tõsisest kardiaalsest kõrvaltoimest. Juhtumite ülevaatamisel selgus, et mõlemal patsiendil esineis isheemilisi sümptomeid ja muutusi EKG-s koormuse ja taastumisperioodil enne regadenosooni manustamist.
Patsientidel, kes said regadenosooni 1 tund peale mittepiisavat koormus, ei esinenud tõsiseid kardiaalseid kõrvaltoimeid.

Fraktsioneeritud voolureservi (FFR) mõõtmine

Fraktsioneeritud voolureservi mõõtmiseks viidi läbi viis sõltumatut uuringut. Regadenosooni said kokku 249 patsienti, kellel oli kliiniliselt näidustatud koronaarangiograafia läbiviimine koos invasiivse FFR-i mõõtmisega, kusjuures 88 patsienti said regadenosooni kaks korda. FFR-i mõõdeti pärast adenosiini intravenoosset infusiooni ja regadenosooni (400 µg) intravenoosset süstimist. Esmalt manustati adenosiini, millele järgnes regadenosoon, kuna selle hüpereemia võib kesta ettearvamatult ning võrreldi mõõdetud FFR-i väärtusi.

Anamneesis kõige sagedamini esinenud kardiovaskulaarsete haiguste hulka kuulusid hüpertensioon, düslipideemia/hüperkolesteroleemia, diabeet, suitsetamine, eelnev PCI ja eelnev MI.

FFR-i mõõtmiseks diagnoositi indutseeritav isheemia vastavalt FFR-i mõõtmisele väärtusena 0,8 (>0,8 indutseeritava isheemia puudumine *vs* ≤0,8 indutseeritava isheemia esinemine). Tundlikkuse, spetsiifilisuse ja täpsuse suhte hindamiseks kasutati standardina adenosiini.

Uuring	Tundlikkus	Spetsiifilisus	Klassifikatsiooni kokkulepe Coheni kappa
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminofülliin

Aminofülliin (100 mg, manustatuna aeglase intravenoosse süstena 60 sekundi jooksul), mida süstiti üks minut pärast 400 mikrogrammi regadenosooni manustamist südamekateetriga patsientidele, lühendas pärgarteri verevoolu muutuse kestust vastuseks regadenosoonile, nagu näitas impulsslaineline Doppleri ultrasonograafia. Aminofülliini on kasutatud regadenosooni kõrvaltoimete leevendamiseks (vt lõik 4.4).

Kofeiini toime

Uuringus täiskasvanud patsientidega, kellel kasutati regadenosooni farmakoloogilise koormusainena SPECT müokardi perfusiooni kuvauuringul (MPI) ja kes randomiseeriti kas platseebo (n = 66) või kofeiini (200 mg, n = 70 või 400 mg, n = 71) manustamiseks 90 minutit enne uuringut, häiris kofeiin diagnostika täpsust pöörduvate perfusioonidefektide avastamisel ($p < 0,001$). Regadenosooniga kasutatud 200 mg ja 400 mg kofeiini rühma vahel statistilisi erinevusi ei olnud. 200 mg või 400 mg kofeiini ei mõjutanud ka regadenosooni kontsentratsioone plasmas.

Ohutuse ja taluvuse hindamine
Uuringutes ADVANCE MPI 1 ja ADVANCE MPI 2 olid regadenosooni võrdlemisel adenosiiniga statistiliselt olulised järgmised fikseeritud ohutuse ja taluvuse lõppnäitajad: (1) sümptomirühmades, kuhu kuulusid nahaõhetus, valu rindkeres ja düspnoe, oli koguskoor nii nende sümptomite esinemise kui ka tõsiduse kohta regadenosoonil väiksem (0,9 ± 0,03) kui adenosiinil (1,3 ± 0,05); (2) sümptomirühmades, kuhu kuulusid nahaõhetus (21% *vs* 32%), valu rindkeres (28% *vs* 40%) ning valu kurgus, kaelas või lõualuus (7% *vs* 13%), oli esinemissagedus regadenosooni kasutamisel väiksem; peavalu (25% *vs* 16%) esinemissagedus oli regadenosooni kasutamisel suurem.

Lapsed
Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada regadenosooniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta müokardi perfusioonihäirete korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Regadenosooni manustatakse intravenoosse süstimise teel farmokoloogilise koormusaine abil läbiviidavas müokardi perfusiooni kuvauuringus (MPI). Regadenosooni plasmakontsentratsiooni ja aja profiil tervetel vabatahtlikel on olemuselt multieksponentsiaalne ja seda iseloomustab kõige paremini 3-kambriline mudel. Regadenosooni maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1 kuni 4 minutit pärast regadenosooni süstimist ja paralleelselt toimub ka farmakodünaamilise vastuse kujunema hakkamine (vt lõik 5.1). Selle esimese faasi poolestusaeg on ligikaudu 2 kuni 4 minutit. Järgneb keskmine faas, milles poolestusaeg on keskmiselt 30 minutit ja sellega kattub farmakodünaamilise toime vähenemine. Lõppfaasis plasmakontsetratsioon väheneb ja poolestusaeg on ligikaudu 2 tundi. Annusevahemikus 0,003-0,02 mg/kg (või ligikaudu 0,18-1,2 mg) ei ilmne tervetel uuritavatel kliirensi, lõpliku poolestusaja ega jaotusruumala sõltuvust annusest.

Jaotumine
Regadenosoon seondub mõõdukalt inimese plasmavalkudega (25-30%).

Biotransformatsioon
Regadenosooni metabolism inimestel ei ole teada. Roti, koera ja inimese maksa mikrosoomide ning inimese hepatotsüütide inkubeerimisel ei tuvastatud regadenosooni metaboliite. ^{14}C-radiomärgistatud

regadenosooni intravenoossel manustamisel rottidele ja koertele eritus suurem osa radioaktiivsusest (85-96%) muutumatu regadenosooni kujul. Need leiud osutavad sellele, et regadenosooni metabolism ei mängi regadenosooni elimineerimisel suurt rolli.

Eritumine
Tervetel vabatahtlikel eritub 57% regadenosoonist muutumatul kujul uriini kaudu (vahemik 19-77%) ja keskmine plasma neerukliirens on ligikaudu 450 ml/min, st suurem kui glomerulaarse filtratsiooni kiirus. See näitab, et neerutorukeste sekretsioon mängib rolli regadenosooni elimineerimisel.

Korduvad süstimised
Kuni kolm järjestikust regadenosooni (100 ja 200 µg) süstimist ja kahte järjestikust 400 µg annust testiti tervetel vabatahtlikel ja samuti ka patsientidel FFR-i hindamiseks. Pärast iga regadenosooni annuse manustamist tekkis mööduv annusest sõltuv südame löögisageduse tõus, samas ei täheldatud ühtlast annusest sõltuvat toimet süstoolsele vererõhule. Tervetel vabatahtlikel täheldati annusest sõltuvat ja järjestikuste annuste manustamisest tingitud keskmise plasmakontsentratsiooni tõusu.

Patsientide erirühmad
Uuringurühmade farmakokineetiline analüüs, kuhu kuulusid andmed uuringus osalejate ja patsientide kohta, näitas, et regadenosooni kliirens väheneb paralleelselt kreatiniinikliirensi (CL_{cr}) aeglustumisega ja suureneb kehakaalu suurenemisega. Vanus, sugu ja rass omavad minimaalset toimet regadenosooni farmakokineetikale.

Neerukahjustus
Regadenosooni mõju uuriti 18-l erineva neerufunktsiooni kahjustuse astmega uuritaval ja 6-l tervel uuritaval. Võrreldes tervete uuritavatega (CL_{cr} ≥80 ml/min) vähenes regadenosoonifraktsiooni muutumatul kujul eritumine uriini kaudu ja neerukliirens vastavalt neerukahjustuse süvenemisastmele kergest (CL_{cr} 50 kuni <80 ml/min) mõõduka (CL_{cr} 30 kuni <50 ml/min) kuni tõsise neerukahjustuseni (CL_{cr} <30 ml/min), põhjustades elimineerimise poolestusaegade ja AUC-i väärtuste suurenemist. Siiski olid maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ja ka jaotusruumalade hinnangulised väärtused kõikides rühmades sarnased. Plasmakontsentratsiooni ja aja profiilid ei muutunud märkimisväärselt lühikest aega pärast annustamist, kui toimub enamik farmakoloogilistest toimetest. Annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik.

Regadenosooni farmakokineetikat ei ole hinnatud dialüüsi saavatel patsientidel.

Maksakahjustus
Rohkem kui 55% regadenosooni annusest eritub muutumatul kujul uriini kaudu ja tegurid, mis vähendavad kliirensit, ei mõjuta plasmakontsentratsiooni lühikest aega pärast annustamist, kui toimub enamik farmakoloogilistest toimetest. Regadenosooni farmakokineetilisi näitajaid ei ole spetsiaalselt hinnatud erinevate maksakahjustuse astmetega uuringus osalejatel. Kahest 3. faasi kliinilisest uuringust saadud andmete *post-hoc*-analüüs näitas siiski, et regadenosooni farmakokineetika ei muutunud väikeses patsientide alarühmas, kus laboratoorsed analüüsid lubasid oletada kahjustunud maksafunktsiooni (2,5-kordne transaminaasi tõus või 1,5kordne seerumi bilirubiini või protrombiiniaja suurenemine). Annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik.

Eakad patsiendid
Vastavalt uuritavate farmakokineetilisele analüüsile on vanuse mõju regadenosooni farmakokineetikale väike. Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Lapsed
Regadenosooni farmakokineetilisi näitajaid ei ole lastel (<18-aastased) veel uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ega embrüo/loote arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel ja küülikutel täheldati toksilise toime märke emasloomale ja lootele (loote kaalu vähenemine, luustumise hilinemine [rottidel], väiksem

pesakond ja elusloodete arv [küülikutel]), kuid teratogeensust ei esinenud. Lootetoksilisust täheldati regadenosooni korduva igapäevase manustamise järgselt, kuid annustes, mis olid tunduvalt suuremad, kui inimeste soovitatav annus. Fertiilsuse ega sünnieelseid ja sünnijärgseid uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumfosfaat
Naatriumdivesinikfosfaat
Propüleenglükool
Dinaatriumedetaat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 ml viaal: 4 aastat
7 ml viaal: 2,5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml lahus ühekordseks kasutamiseks 5 ml või 7 ml 1. tüüpi klaasviaalis, millel on (butüül)kummist kork ja alumiiniumist hermeetiline kate.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Seda ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida hõljuvate osakeste ja värvimuutuste suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norra

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/643/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06/09/2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24/04/2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norra

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rapiscan 400 mikrogrammi süstelahus
regadenosoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 400 mikrogrammi regadenosooni 5 ml lahuses (80 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: Dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat, propüleenglükool, dinaatriumedetaat, süstevesi

Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ravimit kasutada ainult meditsiiniasutustes, kus on südamemonitooringu- ja elustamisseadmed.
Ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norra

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/643/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rapiscan 400 mikrogrammi süstelahus
Regadenosoon
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

400 mikrogrammi

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rapiscan 400 mikrogrammi süstelahus
Regadenosoon

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rapiscan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rapiscani teile manustamist
3. Kuidas Rapiscani manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rapiscani säilitada
6. Lisainfo

1. Mis ravim on Rapiscan ja milleks seda kasutatakse

Rapiscan sisaldab toimeainet regadenosoon. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse pärgarterite vasodilataatoriteks. See laiendab südame artereid ja kiirendab pulssi. See suurendab verevoolu südamelihastesse.

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Rapiscani kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi südameskaneeringul, mida nimetatakse müokardi perfusiooni kuvauuringuks.

Skaneerimisel kasutatakse kujutiste loomiseks diagnostilist ainet. Need kujutised näitavad, kui hästi veri voolab südamelihastesse. Tavaliselt kasutatakse enne skaneerimist südamele koormuse andmiseks linttrenažööri. Harjutuse ajal süstitakse kehasse, sageli käeveeni, väike kogus diagnostilist ainet. Seejärel tehakse südamest ülesvõtted. Arst saab siis vaadata, kas südamelihased saavad koormuse ajal piisavalt verd.
Kui te ei suuda koormustestil südamele piisavalt koormust anda, süstitakse südamele vajaliku koormuse andmiseks ja verevoolu suurendamiseks Rapiscani.
Rapiscani kasutatakse ka südame arterite kateteriseerimise ja ülesvõtete tegemise ajal südame arterite laiendamiseks (invasiivne koronaarangiograafia), et mõõta rõhuerinevust, mis on põhjustatud ühe või mitme arteri kitsenemisest. Südame kateteriseerimise ajal sisestatakse pikk peenike toru, mida nimetatakse kateetriks, kas teie reie- või radiaalarteri kaudu ja juhitakse veresoonte kaudu südamesse. Kateteriseerimist teostav arst võib samuti mõõta rõhuerinevust (fraktsioneeritud voolureservi), mis on tingitud ühes või mitmes südame arteris avastatud kitsenemisest.

2. Mida on vaja teada enne Rapiscani teile manustamist

Ärge kasutage Rapiscani:

- kui teil on aeglane pulss (kõrge astme südameblokaad või siinussõlmetõbi) ja teile ei ole paigaldatud südamerütmurit;
- kui teil esineb rindkeres valu, mis tekib ootamatult (ebastabiilne stenokardia) ega ole paranenud pärast ravi saamist;
- kui teil on madal vererõhk (hüpotensioon);
- kui teil on südamepuudulikkus;
- kui olete regadenosooni või Rapiscani mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes

allergiline.

Enne Rapiscani saamist pidage nõu oma arsti või apteekriga
Teie arst peab enne Rapiscani teile manustamist teadma
- kui teil on **hiljuti esinenud tõsiseid probleeme südamega** (nt südameatakk või ebanormaalne südamerütm);
- kui teil on väga kiire või ebaühtlase rütmiga südametegevus (kodade virvendus või laperdus);
- kui teil on ravimata kõrge vererõhk, eriti kui sellega on hiljuti kaasnenud ninaverejooksud, peavalu või ähmane või kahelinägemine;
- kui teil on esinenud miniinsulte (ehk mööduvaid ajuisheemiahooge);
- kui teil on südame rütmihäire, mida nimetatakse **pika QT sündroomiks**;
- kui teil esineb **südameblokaadi** episoode (mis võivad südametööd aeglustada) või **väga aeglane pulss**;
- kui teil on mis tahes **südame-** või **veresoonteprobleem**, eriti selline, mis **süveneb** vererõhu alanemisel. Siia kuuluvad väike veremaht *(mida põhjustab nt tõsine kõhulahtisus või dehüdratsioon või vett väljaajavate pillide võtmine)*, südame ümber olev põletik *(perikardiit)* ja mõned südameklapi- või arteritõve vormid *(nt aordi või mitraalklapi stenoos)*;
- kui teil on krambihoogudega kulgev haigus, näiteks epilepsia, või kui teil on kunagi esinenud krambihooge;
- kui teil on **astma** või **kopsuhaigus**.

Kui ükskõik mis nimetatust kehtib teie kohta, **rääkige sellest oma arstile enne süsti saamist**.

Lapsed ja noorukid
Rapiscani ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Rapiscan
Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriline ettevaatus on vajalik järgmiste ravimitega:
- **teofülliini**, ravimit, mida kasutatakse astma ja teiste kopsuhaiguste raviks, **ei tohi kasutada vähemalt 12 tundi enne** Rapiscani teile manustamist, sest see võib blokeerida Rapiscani toime;
- **dipüridamooli**, ravimit, mida kasutatakse verehüüvete ennetamiseks, **ei tohi kasutada vähemalt kaks päeva enne** Rapiscani teile manustamist, sest see võib muuta Rapiscani toimet.

Rapiscan koos toidu ja joogiga
Ärge sööge toitu ega jooge jooke, mis sisaldavad kofeiini (nt tee, kohv, kakao, koola või šokolaad) vähemalt 12 tundi enne Rapiscani teile manustamist. Seda seepärast, et kofeiin võib mõjutada Rapiscani toimet.

Rasedus ja imetamine
Enne Rapiscani teile manustamist öelge oma arstile
- kui **te olete rase,** arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Rapiscani kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on ilmnenud kahjulikud toimed, kuid risk inimestele ei ole teada. Arst manustab teile Rapiscani ainult ilmse vajalikkuse korral.
- kui **te imetate**. Ei ole teada, kas Rapiscan võib erituda rinnapiima ja seda manustatakse teile ainult siis, kui arst peab seda vajalikuks. Te peate imetamist vältima vähemalt 10 tundi pärast Rapiscani teile manustamist.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Rapiscan võib tekitada peapööritust. See võib põhjustada teisi sümptomeid (peavalu või õhupuudus), mis võivad kahjustada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Need toimed ei kesta tavaliselt üle 30 minuti. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kuni need toimed taanduvad.

Rapiscan sisaldab naatriumit
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta. Pärast Rapiscani süstitakse teile naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust, mis sisaldab 45 mg naatriumi. Sellega tuleb arvestada, kui olete kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil.

3. Kuidas Rapiscani manustatakse

Rapiscani süstib meditsiinipersonal (arst, meditsiiniõde või meditsiinitehnik) meditsiiniasutuses, kus on võimalik jälgida teie südant ja vererõhku. Ravim süstitakse otse veeni ühekordse 400 mikrogrammise annusena 5 ml lahuses – süstimine kestab ligikaudu 10 sekundit. Süstitav annus ei sõltu teie kehakaalust.

Teile manustatakse süstides ka naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust (5 ml) ja väike annus diagnostilist ainet.

Rapiscani manustamisel kiireneb teie pulss kiiresti. Teie pulssi ja vererõhku jälgitakse.

Pärast Rapiscani süsti, peate te istuma või lamama, kuni teie pulss ja vererõhk on jälle normaalsel tasemel. Arst, meditsiiniõde või meditsiinitehnik ütleb teile, millal te võite püsti tõusta.

Südameskaneering tehakse siis, kui on möödunud piisavalt aega, et diagnostiline aine jõuaks südamelihasesse.
Kateteriseerimise ajal võib arst mõõta rõhuerinevust (seda nimetatakse ka fraktsioneeritud voolureserviks – FFR), mis on tingitud südame ühe või mitme arteri kitsenemisest.

Vajadusel võib sama kateteriseerimisprotseduuri ajal rõhuerinevuse mõõtmiseks süstida teise annuse (400 mikrogrammi) vähemalt 10 minuti möödumisel pärast esimese annuse manustamist. Südame löögisagedust ja vererõhku jälgitakse kogu protseduuri ajal.

Kui teile manustatakse rohkem Rapiscani kui ette nähtud
Mõnedel inimestel tekib Rapiscani liiga suure annuse manustamisel nahaõhetus, pearinglus ja pulsi kiirenemine. Kui teie arst otsustab, et teil on tõsised kõrvaltoimed või kestavad Rapiscani toimed liiga kaua, võib ta teile süstida ravimit, mida nimetatakse aminofülliiniks, mis leevendab neid toimeid.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed on tavaliselt kerged. Tavaliselt algavad need varsti pärast Rapiscani süstimist ja **taanduvad tavaliselt 30 minuti jooksul**. Tavaliselt ei vaja need mingit ravi.

Kõige tõsisemate kõrvaltoimete hulka võivad kuuluda:
- südame äkiline seiskumine või südamekahjustus, südameblokaad (südame elektrisignaalihäire, kui signaali ei õnnestu saata ülemistest kambritest alumistesse), kiire pulss;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada minestamise või miniinsuldi (sh näomiimika nõrkus või kõnevõimetus). Rapiscan võib harva põhjustada insulti (ehk aju veresoonkonna häiret);
- allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada löövet, kupli/vermeid, nahaalust turset silmade või kõri piirkonnas, pitsitustunnet kõris ja hingamisraskusi, võib tekkida kohe pärast Rapiscani süsti või hiljem.

Öelge oma arstile kohe, kui arvate, et teil on tõsised kõrvaltoimed. Arst võib teile siis toimete leevendamiseks süstida ravimit, mida nimetatakse aminofülliiniks.

Väga sage
(võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st)

- peavalu, pearinglus
- õhupuudus
- valu rindkeres
- muutused südameuuringutes (elektrokardiogramm)
- nahaõhetus
- ebamugavustunne maos.

Sage
(võivad esineda kuni 1-l inimesel 10st)
- valu südames (stenokardia), ebanormaalne südamerütm, kiire pulss, südamelöögi vahele jäämise, südame laperdamise või liiga kõvasti või kiiresti löömise tunne (palpitatsioon).
- madal vererõhk
- pitsitustunne kurgus, kurguärritus, köha
- oksendamine, iiveldus
- halb või nõrk enesetunne
- ülemäärane higistamine
- valu seljas, kätes, jalgades, kaelas või lõualuudes
- ebamugavustunne luudes ja lihastes
- torkimistunne, vähenenud tundlikkus, maitsemuutused
- ebamugavustunne suus.

Aeg-ajalt
(esinevad kuni 1-l inimesel 100st)
- südame äkiline seiskumine või südamekahjustus, südameblokaad (südame elektrisignaalihäire, kui signaali ei õnnestu saata ülemistest kambritest alumistesse), aeglane pulss
- meeleolumuutused, minestamine, miniinsuldid (sh näomiimika nõrkus või kõnevõimetus), vähenenud reageerimine (mille hulka võib kuuluda komatoosne seisund), värin, unisus
- allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada löövet, kupli/vermeid, nahaalust turset silmade või kõri piirkonnas, pitsitustunnet kõris, hingamisraskusi
- vilistav hingamine
- kiire hingamine
- kõrge vererõhk, kahvatus, külmad jäsemed
- hägustunud nägemine, silmavalu
- ärevus, magamisraskus
- kõrvus vilistamine
- puhitus, kõhulahtisus, roojapidamatus
- nahapunetus
- valu liigestes
- valu või ebamugavustunne süstekoha ümber, kehavalu.

Teadmata
(sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- hingamisraskus (bronhospasm)
- hingamise seiskumine.

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rapiscani säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Rapiscani pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast ”Kõlblik kuni/EXP”. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Rapiscani, kui lahuse värvus on muutunud või kui selles esineb hõljuvaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni kaudu ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Selle ravimi säilitamise ja hävitamise eest vastutavad tervishoiutöötajad.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rapiscan sisaldab
Rapiscani toimeaine on regadenosoon. Üks Rapiscani süstelahuse viaal sisaldab 400 mikrogrammi regadenosooni 5 ml lahuses.

Teised koostisosad on dinaatriumedetaat, dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat, propüleenglükool, süstevesi.

Kuidas Rapiscan välja näeb ja pakendi sisu
Rapiscani süstelahus on selge, värvusetu nähtavate osakesteta lahus. Rapiscan on müügil karbis, mis sisaldab ühekordseks kasutamiseks klaasviaali, millel on kummikork ja alumiiniumist hermeetiline kork. Rapiscani turustatakse 5 ml või 7 ml klaasviaalis.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norra

Tootja:
Millmount Healthcare Limited,
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath, K32 YD60, Iirimaa

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norra

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Rapiscani tuleb manustada kiire, 10-sekundilise süstina perifeersesse veeni, kasutades kateetrit või nõela, mis on suurusega 22 või suurema diameetriga.

Kohe pärast Rapiscani süstimist tuleb manustada 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Müokardi perfusiooni kuvauuringu ainet aktiveerivat diagnostilist ainet tuleb manustada 10-20 sekundit pärast naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Diagnostilist ainet võib süstida otse samasse kateetrisse, mida kasutati Rapiscani süstmiseks.

Fraktsioneeritud voolureservi (FFR) mõõtmisel tuleb Rapiscani manustada kiire, 10-sekundilise süstina perifeersesse veeni, kasutades kateetrit või nõela suurusega 22 või suurem. Kohe pärast Rapiscani süstimist tuleb manustada 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Järgida tuleb standardseid kateteriseerimis- ja fraktsioneeritud voolureservi mõõtmise meetodeid ning fraktsioneeritud voolureserv tuleb mõõta kui Pd/Pa madalaim väärtus, mis saavutati püsiseisundi hüpereemia jooksul.

Vajadusel võib sama kateteriseerimisprotseduuri ajal fraktsioneeritud voolureservi mõõtmiseks süstida teise annuse (400 mikrogrammi) vähemalt 10 minuti möödumisel pärast esimese annuse manustamist.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Seda ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida hõljuvate osakeste ja värvimuutuste suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lisateavet lugege täielikust ravimi omaduste kokkuvõttest.