

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapiscan 400 mikrogrammaa injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 400 mikrogrammaa regadenosonia 5 ml:ssa liuosta (80 mikrogrammaa/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Rapiscan on aikuisille tarkoitettu selektiivinen sepelvaltimoita laajentava lääke, jolla saadaan farmakologisesti aikaan räsituslila

- sydänlihasperfuusion kuvauksessa (MPI), jos potilas ei kykene normaaliin räsituslila
- yksittäisen sepelvaltimon ahtauman painereservin (fractional flow reserve, FFR) mittaamiseksi invasiivisen sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen aikana, kun painereserviä ei oletettavasti mitata toistuvasti (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Rapiscan-hoitoa saa käyttää ainoastaan hoitoyksiköissä, joissa on käytettävissä sydämen toiminnan seurantaan ja elvytykseen vaadittavat välineet.

Suosittelut annos on 400 mikrogrammaa regadenosonia sisältävä injektio (5 ml) perifeeriseen laskimoon. Annoksen muuttaminen painon mukaan ei ole tarpeen.

Annostus

Potilaiden on vältettävä metyyliksantiinia (esim. kofeiinia) sisältävien tuotteiden sekä teofylliiniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä vähintään 12 tuntia ennen Rapiscanin antamista (ks. kohta 4.5).

Jos mahdollista, dipyridamolin käyttö on keskeytettävä vähintään kahden vuorokauden ajaksi ennen Rapiscanin antamista (ks. kohta 4.5).

Aminofylliiniä voidaan käyttää regadenosonin vakavien ja/tai pitkittyvien haittavaikutusten lievittämiseksi, mutta sitä ei pidä käyttää pelkästään Rapiscanin aiheuttaman kouristuskohtauksen lopettamiseen (ks. kohta 4.4).

Regadenosoni nostaa sydämensykeä nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Potilaiden on pysyteltävä istuma- tai makuuasennossa, ja heidän tilaansa on seurattava säännöllisesti injektion jälkeen, kunnes EKG, sydämensyke ja verenpaine ovat palautuneet annoksen antamista edeltäneelle tasolle.

Toistuva käyttö

Sydänlihasperfuusion kuvaus: Tätä valmistetta saa antaa vain kerran 24 tunnin aikana. Tämän valmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä toistuvassa käytössä 24 tunnin aikana ei ole kuvattu.

FFR-mittaus: Valmistetta saa antaa 24 tunnin aikana enintään kaksi kertaa vähintään 10 minuutin välein. Kun valmistetta annetaan 24 tunnin aikana kaksi kertaa 10 minuutin välein, toisesta Rapiscan-injektiosta ei ole täydellisiä turvallisuutta koskevia tietoja saatavilla.

Pediatriset potilaat

Regadenosonin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Laskimoon.

Sydänlihasperfuusion kuvaus (MPI):

- Rapiscan on annettava nopeana 10 sekunnin kestoisena injektiona perifeeriseen laskimoon käyttäen halkaisijaltaan 22 gaugen (0,644 mm:n) tai sitä suurempaa katetria tai neulaa.
- Välittömästi Rapiscan-injektion jälkeen on annettava 5 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.
- Sydänlihasperfuusion kuvauksen protokollan on noudatettava hoitosuosituksia.

Painereservi (FFR):

- Rapiscan on annettava nopeana 10 sekunnin kestoisena injektiona perifeeriseen laskimoon käyttäen halkaisijaltaan 22 gaugen (0,644 mm:n) tai sitä suurempaa katetria tai neulaa.
- Välittömästi Rapiscan-injektion jälkeen on annettava 10 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.
- Painereservi pitää mitata pienimpänä Pd/Pa-arvona, joka vakaan tilan hyperemian aikana saavutetaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (AV-katkos) tai sinussolmukkeen toimintahäiriö, ellei potilaalla ole toimivaa sydämentahdistinta.
- Epästabiili *angina pectoris*, jota ei ole saatu tasapainoon lääkehoidolla.
- Vaikea hypotensio.
- Kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Regadenosoni voi aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia reaktioita, mukaan lukien alla luetellut reaktiot (ks. myös kohta 4.8). EKG:tä on seurattava jatkuvasti ja elintoimintoja on seurattava säännöllisesti, kunnes EKG, sydämensyke ja verenpaine ovat palautuneet annoksen antamista edeltäneelle tasolle. Regadenosonia on käytettävä harkiten, ja sitä saa antaa ainoastaan hoitoyksikössä, jossa on käytettävissä sydämen toiminnan seurantaan ja elvytykseen vaadittavat välineet. Aminofylliiniä saa antaa 50–250 mg hitaana injektiona laskimoon (50–100 mg 30–60 sekunnissa) regadenosonin vakavien ja/tai pitkittyvien haittavaikutusten lievittämiseksi, mutta sitä ei pidä käyttää pelkästään regadenosonin aiheuttaman kouristuskohtauksen lopettamiseen.

Sydänlihasiskemia

Kuolemaan johtava sydämenpysähdys, hengenvaaralliset kammioperäiset rytmihäiriöt ja sydäninfarkti voivat olla seurausta farmakologisesti indusoidun rasituksen aikaansaamiseksi käytettyjen aineiden, kuten regadenosonin, aiheuttamasta iskemiasta.

Regadenosonia on käytettävä varoen potilaille, joilla on äskettäin ollut sydäninfarkti. Sydänlihasperfuusion yksifotoniemissiotomografiakuvausta (SPECT) koskeneissa kliinisissä regadenosonitutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joilla oli äskettäin (viimeisten 3 kuukauden kuluessa) ollut sydäninfarkti. FFR-mittausta koskeneista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli akuutti sydäninfarkti tai joilla oli ollut akuutti sydäninfarkti edeltäneiden 5 päivän aikana.

Sinussolmuke- ja eteis-kammiosolmukekatkos

Adenosiinireseptorin agonistit, mukaan lukien regadenosoni, voivat heikentää sinussolmukkeen (SA-solmukkeen) ja AV-solmukkeen toimintaa sekä voivat aiheuttaa ensimmäisen, toisen tai kolmannen asteen AV-katkoksen tai sinusbradykardian.

Hypotensio

Adenosiinireseptorin agonistit, mukaan lukien regadenosoni, laajentavat valtimoita ja aiheuttavat hypotensiota. Vaikean hypotension riski voi olla suurempi potilailla, joilla on autonomisen säätelyn toimintahäiriö, hypovolemia, vasemman sepelvaltimon päähaaran ahtauma, sydänläpän ahtauma, perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, tai kaulavaltimon ahtauma, johon liittyy aivoverisuonten vajaatoiminta.

Kohonnut verenpaine

Regadenosoni saattaa aiheuttaa kliinisesti merkittävää verenpaineen kohoamista, joka joillakin potilailla saattaa johtaa hypertensiiviseen kriisiin (ks. kohta 4.8). Verenpaineen merkittävän kohoamisen riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on hallitsematon korkea verenpaine. Regadenosonin antamisen lykkäämistä olisi harkittava siihen asti, kunnes verenpaine on hyvin hallinnassa.

Liikunnan yhteydessä

Regadenosonin käyttöön rasituksen yhteydessä on liittynyt vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien hypotensio, hypertensio, pyörtyminen ja sydämen pysähdys. Potilailla, joilla on ilmennyt mitä tahansa akuuttiin sydänlihasiskemiaan viittaavia oireita tai merkkejä liikunnan tai toipumisen yhteydessä, on todennäköisesti hyvin suuri vakavien haittavaikutusten riski.

Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) ja aivoverenkiertohäiriö (CVA)

Regadenosoni voi aiheuttaa ohimenevän aivoverenkierron häiriön (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös aivoverenkiertohäiriöistä.

Kohtausten riski

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa regadenosonia potilaille, joilla on aikaisemmin ollut kouristuksia tai muita kouristusten riskitekijöitä, mukaan lukien kouristuskynnystä alentavien lääkevalmisteiden samanaikainen annostelu (esim. antipsykootit, masennuslääkkeet, teofylliinit, tramadoli, systeemiset steroidit ja kinolonit).

Aminofylliiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin ollut kouristuksia tai joilla on muita kouristusten riskitekijöitä, sillä se saattaa pitkittää kohtausta tai aiheuttaa useita kohtauksia sen kouristuskohtauksia lisäävän vaikutuksen vuoksi. Tästä johtuen aminofylliinin antamista pelkästään regadenosonin aiheuttaman kouristuskohtauksen lopettamiseen ei suositella.

Eteisvärinä tai -lepatus

Regadenosonia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin ollut eteisvärinä tai -lepatus. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu tapauksia eteisvärinän pahenemisesta tai uusiutumisesta regadenosonin annon jälkeen.

Keuhkoputkien supistuminen

Regadenosoni voi aiheuttaa keuhkoputkien supistumista ja hengityksen pysähtymisen (ks. kohta 4.8) erityisesti potilailla, joilla on tai epäillään olevan keuhkoputkien supistumista aiheuttava sairaus, krooninen ahtauttava keuhkosairaus tai astma. Asianmukaisen keuhkoputkia avaavan hoidon ja elvytysvälineiden on oltava saatavilla ennen regadenosonin antoa.

Pitkän QT-välin oireyhtymä

Regadenosoni stimuloi sympaattisen hermoston toimintaa ja voi lisätä kammioperäisten takyarytmioiden riskiä potilailla, joilla on pitkän QT-välin oireyhtymä.

Apuaineisiin liittyvät varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos. Regadenosonin jälkeen annettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste sisältää kuitenkin 45 mg natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyyliksantiinit

Metyyliksantiinit (esim. kofeiini ja teofylliini) ovat epäspesifisiä adenosiniinireseptorin salpaajia ja ne voivat heikentää regadenosonin verisuonia laajentavaa vaikutusta (ks. kohta 5.1). Potilaiden on vältettävä metyyliksantiinia sisältävien lääkevalmisteiden sekä teofylliiniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä vähintään 12 tuntia ennen regadenosonin antamista (ks. kohta 4.2).

Dipyridamoli

Dipyridamoli lisää adenosiniin pitoisuutta veressä ja regadenosonivaste voi muuttua veren adenosiniinipitoisuuden kohotessa. Jos mahdollista, dipyridamolin käyttö on keskeytettävä vähintään kahden vuorokauden ajaksi ennen regadenosonin antamista (ks. kohta 4.2).

Sydämen toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet

Kliinisissä tutkimuksissa regadenosonia annettiin potilaille, jotka saivat muita sydämen toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (ts. beetasalpaajia, kalsiumsalpaajia, ACE:n estäjiä, nitraatteja, sydänglykosideja ja angiotensiinireseptorin salpaajia). Näillä valmisteilla ei ollut havaittavia vaikutuksia regadenosonin turvallisuus- tai tehokkuusprofiiliin.

Muut yhteisvaikutukset

Regadenosoni ei estä CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n substraattien metaboliaa ihmisen maksan mikrosomeissa. Tämä viittaa siihen, että regadenosoni ei todennäköisesti muuta sellaisten lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat näiden sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta.

Regadenosoni ei estä merkittävästi OAT1:n, OAT3:n, OCT1:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, MATE1:n, MATE2-K:n, BCRP:n, P-gp:n, BSEP:n, ENT 1:n tai ENT2:n kuljettajia pitoisuudella 1 µM, ja tiedot eivät riitä tekemään johtopäätöstä yhteisvaikutusten riskistä näiden kuljettajien tasolla ottaen huomioon sen, että useimmissa tapauksissa arvioitiin yksi pitoisuus.

Regadenosonilla voi olla lievästi estävä vaikutus aktiiviseen munuaisten lääkeaineen kuljettajaproteiiniin, OCT2:een, ja sen on havaittu olevan todennäköinen BCRP-, ENT1- tai ENT2-välitteisen kuljetuksen substraatti. Kun otetaan huomioon ehdotetun käytön kesto, lääkeaineen kuljettajaproteiinien vaikutukset eivät kuitenkaan ole todennäköisesti oleellisia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja regadenosonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeita koskien prenataalista ja postnataalista kehitystä ei ole suoritettu. Sikiön- ja alkionkehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin sikiötoksisuutta, mutta ei teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Regadenosonia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei sen käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö regadenosoni ihmisen rintamaitoon. Regadenosonin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko regadenosonin antaminen ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Jos regadenosonia annetaan, naisen on pidättäydyttävä imettämästä vähintään 10 tunnin ajan regadenosonin annon jälkeen (tämä vastaa vähintään 5 kertaa plasmasta mitattua eliminaation puoliintumisaikaa).

Hedelmällisyys

Regadenosonilla ei ole suoritettu hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Regadenosoni voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten huimausta, päänsärkyä ja hengenahdistusta (ks. kohta 4.8) pian antamisen jälkeen. Useimmat haittavaikutukset ovat kuitenkin lieviä ja ohimeneviä, ja ne häviävät 30 minuutin kuluessa regadenosonin antamisen jälkeen. Tämän vuoksi regadenosonilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, kun hoito on päättynyt ja nämä reaktiot ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutukset olivat useimmilla regadenosonia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla lieviä ja ohimeneviä (häviävät yleensä 30 minuutin kuluessa regadenosonin antamisen jälkeen), eivätkä ne vaatineet lääkehoitoa. Haittavaikutuksia ilmeni noin 80 %:lla potilaista.

Kliinisen kehitysvaiheen aikana yhteensä 1 651 potilaalta/vapaaehtoiselta yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat hengenahdistus (29 %), päänsärky (27 %), kasvojen ja kaulan punoitus (23 %), rintakipu (19 %), ST-segmentin muutokset elektrokardiogrammissa (18 %), ruuansulatuskanavan vaivat (15 %) ja huimaus (11 %).

Regadenosoni voi aiheuttaa sydänlihaskemian (johon voi mahdollisesti liittyä kuolemaan johtava sydämenpysähdys, hengenvaarallisia kammioperäisiä rytmihäiriöitä tai sydäninfarkti), pyörtymiseen ja ohimeneviin aivoverenkiertohäiriöihin (TIA) johtavaa hypotensiota, hypertensioon ja hypertensiiviseen kriisiin johtavaa kohonnutta verenpainetta sekä SA/AV-solmukkeen katkoksen, mikä johtaa hoitoa vaativan ensimmäisen, toisen tai kolmannen asteen AV-katkoksen tai sinusbradykardian ilmenemiseen (ks. kohta 4.4). Merkkejä yliherkkyydestä (ihottumaa, urtikariaa, angioödeemaa, anafylaksiaa ja/tai kireyttä kurkussa) saattaa esiintyä välittömästi tai ne voivat alkaa myöhemmin. Aminofylliiniä voidaan käyttää regadenosonia vakavien tai pitkittyvien haittavaikutusten lievittämiseksi, mutta sitä ei pidä käyttää pelkästään regadenosonin aiheuttaman kouristuskohtauksen lopettamiseen (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Regadenosonin haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin. Kaikki haittavaikutukset esitetään alla olevassa taulukossa ja ne on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaisesti. Esiintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Immuunijärjestelmä:	
Melko harvinainen	Yliherkkyyssreaktioita, joihin sisältyy: Ihottuma, urtikaria, angioödeema, anafylaksia ja /tai kireys kurkussa
Psyykkiset häiriöt:	
Melko harvinainen	Ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto:	
Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
Yleinen	Parestesiat, hypoestesia, makuhäiriöt
Melko harvinainen	Kouristukset, pyörtyminen, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), ärsykeisiin reagoimattomuus, alentunut tajunnantaso, vapina, uneliaisuus
Harvinainen	Aivoverenkiertohäiriö (CVA)
Silmät:	
Melko harvinainen	Näkökentän sumeneminen, silmäkipu
Kuulo ja tasapainoelin:	
Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän:	
Hyvin yleinen	ST-segmentin muutokset elektrokardiogrammissa
Yleinen	Angina pectoris, eteis-kammiokatkos, takykardia, sydämentykytys, muut EKG-poikkeavuudet mukaan lukien elektrokardiogrammin korjatun QT-välin pidentyminen
Melko harvinainen	Sydämenpysähdys, sydäninfarkti, täydellinen AV-katkos, bradykardia, eteislepatus, uuden eteisvärinän ilmaantuminen, paheneminen tai uusiutuminen.
Verisuonisto:	
Hyvin yleinen	Kasvojen ja kaulan punoitus
Yleinen	Hypotensio
Melko harvinainen	Hypertensio, kalpeus, raajojen kylmyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus
Yleinen	Nielun puristus, nieluärsytys, yskä
Melko harvinainen	Takypnea, vinkuva hengitys
Tuntematon	Bronkospasmi, hengityksen pysähtyminen
Ruuansulatuselimistö:	
Hyvin yleinen	Ruuansulatuskanavan vaivat
Yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, epämiellyttävä tunne suussa
Melko harvinainen	Vatsan turvotus, ripuli, ulosteinkontinenssi
Iho ja ihonalainen kudος:	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Melko harvinainen	Eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos:	
Yleinen	Selkä-, niska- tai leukakipu, raajakipu, liikuntaelimistön vaivat
Melko harvinainen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	
Hyvin yleinen	Rintakipu
Yleinen	Huonovointisuus, voimattomuus
Melko harvinainen	Injektiokohdan kipu, yleinen kipu kehossa

Tiettyjen haittavaikutusten tarkempi kuvaus

Kuolemaan johtava sydämenpysähdys, hengenvaaralliset kammioperäiset rytmihäiriöt ja sydäninfarkti voivat olla seurausta farmakologisesti indusoidun rasituksen aikaansaamiseksi käytettyjen aineiden aiheuttamasta iskemiasta. Sydämen toiminnan elvytykseen vaadittavien välineiden ja koulutetun henkilökunnan on oltava käytettävissä ennen regadenosonin antamista (ks. kohta 4.4).

Sinussolmuke- ja eteis-kammiosolmukekatkos

Regadenosoni voi heikentää SA- ja AV-solmukkeen toimintaa sekä aiheuttaa hoitoa vaativan ensimmäisen, toisen tai kolmannen asteen AV-katkoksen tai sinusbradykardian. Kliinisissä tutkimuksissa ensimmäisen asteen AV-katkos (PR-välin pidentyminen > 220 ms) kehittyi 3 %:lle potilaista 2 tunnin kuluessa regadenosonin antamisesta. Ohimenevä toisen asteen AV-katkos, johon liittyi yksi poisjäänyt sydämenlyönti, havaittiin yhdellä regadenosonia saavalla potilaalla. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kolmannen asteen sydänkatkoksia ja asystoliaa muutaman minuutin kuluessa regadenosonin annosta.

Hypotensio

Adenosiinireseptorin agonistit, mukaan lukien regadenosoni, laajentavat valtimoita ja aiheuttavat hypotensiota. Kliinisissä tutkimuksissa todettiin alentunut systolinen verenpaine (> 35 mmHg) 7 %:lla potilaista ja alentunut diastolinen verenpaine (> 25 mmHg) 4 %:lla potilaista 45 minuutin kuluessa regadenosonin annosta. Vaikean hypotension riski voi olla suurempi potilailla, joilla on autonomisen säätelyn toimintahäiriö, hypovolemia, vasemman sepelvaltimon päähaaran ahtauma, sydänläpän ahtauma, perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, tai kaulavaltimon ahtauma, johon liittyy aivoverisuonten vajaatoiminta. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pyörtymistä ja ohimeneviä iskeemisiä kohtauksia (TIA).

Korkea verenpaine

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin kohonnut systolinen verenpaine ($\geq$ 50 mmHg) 0,7 %:lla potilaista ja kohonnut diastolinen verenpaine ($\geq$ 30 mmHg) 0,5 %:lla potilaista. Useimmissa tapauksissa kohonneet verenpaineet palautuivat normaaleiksi 10–15 minuutin sisällä, mutta joissakin tapauksissa kohoamista havaittiin vielä 45 minuutin kuluttua annon jälkeen.

Pitkän QT-välin oireyhtymä

Regadenosoni lisää sympaattista tonusta, mikä nopeuttaa sydämen sykettä ja lyhentää QT-välin pituutta. Potilailla, joilla on pitkän QT-välin oireyhtymä, sympatikusstimulaatio voi johtaa normaalia pienempään QT-välin lyhenemiseen ja jopa aiheuttaa QT-välin paradoksaalisen pidentymisen. Näillä potilailla voi ilmetä ”R-aalto T-aallon päällä -oire”, jossa lisälyönti keskeyttää edellisen lyönnin T-aallon ja tämä lisää kammioperäisen takyarytmian riskiä.

Päänsärky

Regadenosonia kliinisissä tutkimuksissa saaneista henkilöistä 27 %:lla raportoitiin päänsärkyä. Päänsärkyä pidettiin vaikeana 3 %:lla henkilöistä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla ($\geq$ 75-vuotiailla; n = 321) oli samankaltainen haittavaikutusprofiili kuin nuoremmilla potilailla (< 65-vuotiaat; n = 1 016), mutta heillä esiintyi useammin hypotensiota (2 % versus < 1 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kasvojen ja kaulan punoituksen, huimauksen ja sydämensykkeen kiihtymisen oireet arvioitiin sietämättömiksi regadenosoniannosten ollessa yli 0,02 mg/kg.

Hoito

Aminofylliiniä voidaan käyttää regadenosonin vakavien tai pitkittyvien haittavaikutusten lievittämiseksi. Aminofylliinin antamista pelkästään regadenosonin aiheuttaman kouristuskohtauksen lopettamiseen ei suositella (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: C01EB21

Vaikutusmekanismi

Regadenosoni on pienen affiniteetin omaava A_{2A}-adenosiinireseptorin agonisti ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$). Sen affiniteetti on vähintään 10 kertaa heikompi A₁-adenosiinireseptoreihin ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) ja hyvin vähäinen tai olematon A_{2B}- ja A₃-adenosiinireseptoreihin. A_{2A}-adenosiinireseptorien aktivoitumisen seurauksena sepelvaltimot laajenevat ja sepelvaltimoverenkierto lisääntyy. Vaikka regadenosonin affiniteetti A_{2A}-adenosiinireseptoriin on heikko, se lisää voimakkaasti sepelvaltimoiden kapasiteettia rottien ja marsujen eristetyissä sydämissä EC₅₀-arvojen ollessa 6,4 nM (rotilla) ja 6,7–18,6 nM (marsuilla). Regadenosoni lisää selektiivisesti (≥ 215 -kertainen) sepelvaltimoiden kapasiteettia (A_{2A}-välitteinen vaste) suhteessa AV-solmukkeen johtumisen hidastumiseen (A₁-välitteinen vaste) mitattuna AV-johtumisajalla (rotan sydän) tai S-H-välillä (marsun sydän). Regadenosoni lisää verenkiertoa pääasiassa sepelvaltimoissa verrattuna perifeerisiin (eturaajat, aivot, keuhkot) valtimoita huoltaviin verisuoniin nukutetulla koiralla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sepelvaltimoverenkierto

Regadenosoni lisää sepelvaltimoverenkiertoa nopeasti ja lyhytkestoisesti. Potilaille, joille suoritettiin sepelvaltimoiden katetrointi, käytettiin pulsoivaa dopplerkaikuvausta sepelvaltimoverenkierron keskimääräisen huippunopeuden mittaamiseksi ennen regadenosonin (400 mikrogrammaa laskimoon) antamista ja enintään 30 minuuttia sen jälkeen. Sepelvaltimoverenkierron keskimääräinen huippunopeus lisääntyi yli kaksinkertaiseksi lähtötasoon verrattuna 30 sekunnissa ja laski 10 minuutin kuluessa alle puoleen maksimaalisesta vaikutuksesta (ks. kohta 5.2).

Sydänlihakseen kertyneen radiofarmaseuttisen lääkkeen määrä on verrannollinen sepelvaltimoverenkiertoon. Regadenosoni lisää verenkiertoa normaaleissa sepelvaltimoissa, mutta lisää sitä vain vähän tai ei lainkaan ahtautuneissa valtimoissa. Tämän vuoksi regadenosoni aiheuttaa suhteellisen vähäisen radiofarmaseuttisen lääkkeen kertymisen alueille, jonne veri virtaa ahtautuneiden valtimoiden kautta. Radiofarmaseuttisen lääkkeen kertymä sydänlihakseen regadenosoninannon jälkeen on siten suurempi normaalien valtimoiden perfusioimilla alueilla kuin ahtautuneiden valtimoiden alueella. Sama koskee myös FFR-mittausta, jos sepelvaltimon vaikea-asteinen ahtaus vähentää maksimaalista verenvirtausta sydänlihaksessa.

Sydänlihasperfuusion kuvaus (MPI)

Hemodynaamiset vaikutukset

Suurella osalla potilaista sydämensyke nousee nopeasti. Suurin keskimääräinen muutos lähtötasoon nähden (21 lyöntiä minuutissa) tapahtuu noin 1 minuutissa regadenosoniannoksen jälkeen. Kirjallisuudessa on kuitenkin raportoitu sykkeen nousua jopa 42 lyöntiä minuutissa (käsitellään jäljempänä sydänlihasperfuusion magneettikuvaus -osiossa). Syke palautuu lähtötasolle 10 minuutin

kuluessa. Systolisen ja diastolisen verenpaineen muutokset vaihtelivat suurimman keskimääräisen muutoksen ollessa systolisessa paineessa -3 mmHg ja diastolisessa paineessa -4 mmHg noin 1 minuutin kuluttua regadenosonin annosta. Joillakin potilailla on havaittu verenpaineen nousua (korkein systolinen verenpaine 240 mmHg ja korkein diastolinen verenpaine 138 mmHg).

Vaikutukset hengityselimiin

A2B- ja A3-adenosiinireseptorit on liitetty keuhkoputkien supistumisen patofysiologiaan herkillä yksilöillä (esim. astmapotilailla). *In vitro* -tutkimuksissa regadenosonilla on osoitettu olevan vähäinen affiniteetti A2B- ja A3-adenosiinireseptoreihin. Kolmessa satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin FEV₁:n vähenemistä > 15 % lähtötasosta regadenosonin annon jälkeen. Ensimmäisessä tutkimuksessa oli mukana 49 kohtalaista tai vakavaa kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa FEV₁:n vähenemistä > 15 % lähtötasosta esiintyi 12 %:lla regadenosonin ja 6 %:lla lumelääkkeen annostelun jälkeen (p = 0,31). Toisessa tutkimuksessa oli mukana 48 lievää tai kohtalaista astmaa sairastavaa potilasta, joilla oli aiemmin todettu keuhkoputkien supistumista adenosiinimonofosfaatin vaikutuksesta. Tässä tutkimuksessa FEV₁:n vähenemistä > 15 % lähtötasosta esiintyi saman verran (4 %) sekä regadenosonin että lumelääkkeen annostelun jälkeen. Kolmannessa tutkimuksessa, jossa oli mukana 1009 lievää tai kohtalaista astmaa (n = 537) ja kohtalaista tai vakavaa kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta (n = 472) sairastavaa potilasta, FEV₁:n vähenemistä > 15 % lähtötasosta esiintyi 1,1 %:lla regadenosonin annon jälkeen ja 2,9 %:lla lumelääkkeen annon jälkeen astmapotilaiden (p = 0,15) ryhmässä, kun taas kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta sairastavien ryhmässä (p = 0,58) sitä esiintyi 4,2 %:lla regadenosonin annon jälkeen ja 5,4 %:lla lumelääkkeen annon jälkeen. Ensimmäisessä ja toisessa tutkimuksissa raportoitiin haittavaikutuksena hengenahdistusta regadenosonin annostelun jälkeen (61 %:lla kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta sairastavista potilaista; 34 %:lla astmapotilaista), mutta yksikään potilas ei kokenut hengenahdistusta lumelääkkeen annostelun jälkeen. Kolmannessa tutkimuksessa hengenahdistusta raportoitiin useammin regadenosonin annon jälkeen (18 %:lla kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta sairastavista potilaista; 11 %:lla astmapotilaista) kuin lumelääkkeen annon jälkeen. Tämä oli kuitenkin vähemmän kuin kliinisen kehitysvaiheen aikana raportoitu esiintyminen (ks. kohta 4.8). Yhteys sairauden vaikeutumisen ja hengenahdistuksen lisääntymisen välillä oli ilmeinen astmapotilailla, mutta ei kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta sairastavilla potilailla. Keuhkoputkia laajentavan oireenmukaisen hoidon käyttö ei eronnut regadenosonin ja lumelääkkeen ryhmässä. Hengenahdistus ei korreloinut FEV₁:n pienenemiseen.

Painereservi (Fractional Flow Reserve, FFR)

Hemodynaamiset vaikutukset

FFR-mittauksessa aika suurimpaan hyperemiahuippuun oli 30 ± 13 sekuntia. Hyperemian tasannevaiheen keskimääräinen kesto oli 163 (± 169) sekuntia, ja 90 %:lla potilaista hyperemia pysyi maksimissa vähintään 19 sekuntia. Hyperemian kesto kuitenkin vaihteli potilailla yksilöllisesti 10 sekunnista yli 10 minuuttiin. Hyperemia voi vaihdella submaksimaalisen ja maksimaalisen välillä, kunnes se häviää hitaasti. Vakaan tilan hyperemian 10 sekunnin aikaikkuna voi olla liian lyhyt, jotta voitaisiin tehdä laajoja painemittauksia (pullback-mittauksia) ja siten arvioida kompleksista tai diffuusia sepelvaltimotautia. 10 minuutin kuluessa toistettu anto (ei potilailla, joilla hyperemia kesti yli 10 minuuttia) vaikutti samalla tavoin hyperemiahuippuun ja maksimihyperemian keston.

Kliininen teho ja turvallisuus

Regadenosonin teho ja turvallisuus on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joille farmakologisesti indusoitu raskaus on tarkoituksenmukainen yksifotoniemissiotomografian (SPECT), positroniemissiotomografian (PET), sydämen magneettikuvauksen (CMR) ja monirivisen tietokonetomografian (MDCT) MPI:n ja FFR-mittauksen yhteydessä.

Regadenosonilla indusoitu raskaus sydänlihasperfuusion SPECT-kuvauksessa

Sydänlihasperfuusion SPECT-kuvausta varten raskauden induktioon annetun regadenosonin teho ja turvallisuus määritettiin suhteessa adenosiiniin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (ADVANCE MPI 1 ja ADVANCE MPI 2). Tutkimuksessa oli mukana 2 015 potilasta, joilla oli tai epäiltiin olevan sepelvaltimosairaus, ja joille farmakologisesti indusoitu raskaus oli

kliinisesti tarkoituksenmukainen MPI:n yhteydessä. Näistä potilaista yhteensä 1 871 potilaasta saatiin kuvia, joita pidettiin hyväksyttävänä primaarisen tehon arviointiin. Potilaista 1 294 (69%) oli miehiä ja 577 (31 %) naisia, ja iän mediaani oli 66 vuotta (vaihteluväli 26–93 vuotta). Jokaiselle potilaalle suoritettiin ensin SPECT-rasituskuvaus (yksifotoniemissiotomografia) adenosiniä käyttäen (6-minuuttinen infuusio annoksella 0,14 mg/kg/min, ei fyysistä kuormitusta). Ensimmäisen kuvauksen jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan joko regadenosonia tai adenosiniä, ja heille suoritettiin toinen rasituskuvaus samalla SPECT-menetelmällä kuin ensimmäisellä kerralla. Kuvausten välisen ajan mediaani oli 7 päivää (vaihteluväli 1–104 päivää).

Yleisimpiä potilailla olleita sydän- ja verisuonisairauksia olivat hypertensio (81 %), koronaariohitis, koronaariangioplastia tai stenttaus (51 %), *angina pectoris* (63 %) sydäninfarkti (41 %) tai rytmihäiriö (33 %). Muita potilailla olleita sairauksia olivat diabetes (32 %) ja krooninen ahtauttava keuhkosairaus (5 %). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli äskettäin esiintynyt vaikeita kontrolloimattomia kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sydäninfarkti tai epästabiili *angina pectoris*, vaikeampi kuin ensimmäisen asteen AV-katko tai symptomaattinen bradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sekä potilaat, joille oli tehty sydämensiirto. Monet potilaat käyttivät kuvauspäivänä sydämen toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita, kuten beetasalpaajia (18 %), kalsiumsalpaajia (9 %) ja nitraatteja (6 %).

Regadenosonin avulla otettuja kuvia verrattiin adenosinin avulla otettuihin kuviin seuraavalla tavalla. 17-segmenttistä mallia käyttäen laskettiin sellaisten segmenttien määrä, joissa näkyi korjautuva perfuusioaurio sekä ensimmäisessä adenosinitutkimuksessa että satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin regadenosonia tai adenosiniä. Yhdistetyssä tutkimusryhmässä 68 %:lla potilaista oli ensimmäisessä kuvauksessa 0–1 segmenttiä, joissa näkyy korjautuvia vaurioita, 24 %:lla oli 2–4 segmenttiä ja 9 %:lla oli ≥ 5 segmenttiä. Regadenosonilla tai adenosinilla otettujen kuvien yhtäpitävyyskerroin ensimmäisen adenosinin avulla otetun kuvan kanssa laskettiin määrittämällä, miten usein potilaat sijoittuivat samoihin luokkiin (0–1, 2–4, 5–17 korjautuvaa segmenttiä) ensimmäisessä adenosinikuvauksessa ja sitä seuranneessa satunnaistetussa kuvauksessa. Regadenosonin ja adenosinin yhtäpitävyyskertoimet laskettiin ensimmäisessä kuvauksessa määritettyjen kolmen luokan yhtäpitävyyskertoimien keskiarvona. ADVANCE MPI 1- ja ADVANCE MPI 2 -tutkimukset osoittivat sekä erikseen että yhdistettynä, että regadenosoni vastaa adenosiniä korjautuvien perfuusiopoikkeavuuksien laajuuden arvioinnissa:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1 113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Yhdistetyt tutkimukset (n = 1 871)
Adenosinin ja adenosinin yhtäpitävyyskerroin ($\pm$ keskivirhe)	61 $\pm$ 3 %	64 $\pm$ 4 %	62 $\pm$ 3 %
Potilaiden määrä (n)	372	259	631
Adenosinin ja regadenosonin yhtäpitävyyskerroin ($\pm$ keskivirhe)	62 $\pm$ 2 %	63 $\pm$ 3 %	63 $\pm$ 2 %
Potilaiden määrä (n)	741	499	1 240
Lukujen erotus (regadenosoni – adenosini) ($\pm$ keskivirhe)	1 $\pm$ 4 %	-1 $\pm$ 5 %	0 $\pm$ 3 %
Luottamusväli 95 %	-7,5; 9,2 %	-11,2; 8,7 %	-6,2; 6,8 %

ADVANCE MPI 1- ja ADVANCE MPI 2 -tutkimuksissa kolmen sokkoutetun arvioitsijan Cicchetti-Allison ja Fleiss-Cohen mediaanipisteiden painotetut kappa-luvut iskemian kokoluokasta (ottamatta huomioon segmenttejä, joissa on normaali lepokertymä ja lievä/epäselvä rasituskertymän pienenemä iskeemisenä) regadenosonin ja adenosinikuvauksen yhdistelmä-tutkimuksissa olivat kohtalaisia: 0,53 ja 0,61. Samoin olivat kahden peräkkäisen adenosinikuvauksen painotetut kappa-luvut: 0,50 ja 0,55.

Regadenosonilla indusoitu rasitus sydänlihasperfuusion PET-kuvauksessa

Regadenosonia (0,4 mg / 5 ml bolus) ja dipyridamolia (0,57 mg/kg 4 minuutin ajan) verrattiin intraindividuaalisesti prospektiivisessä tutkimuksessa, johon osallistui 32 tutkittavaa (23 miestä ja 9 naista, iän mediaani 62 $\pm$ 12,1). 26 tutkittavalla oli korjautuva perfuusioaurio, joka oli löydetty jo aiemmassa kliinisesti aiheellisessa dipyridamolilla indusoidun rasituksen PET-tutkimuksessa, jossa oli käytetty rubidium-82-kloridia. 6 tutkittavalla, joiden ennakkotodennäköisyys sepelvaltimotaudille oli

< 5 %, ei todettu vaurioita dipyridamoli-PET-kuvissa. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lievä tai kohtalainen iskemia. Pienellä osalla potilaista iskemia oli kohtalainen tai vaikea. Potilaiden vasemman kammion toiminta oli normaalia tai lähes normaalia.

Tässä tutkimuksessa rubidium-82-kloridi-infuusio aloitettiin pian regadenosoni-injektion jälkeen (eli kuvaus aloitettiin 2 minuuttia rubidium-82-kloridi-infuusion aloituksen jälkeen). PET-kuvien visuaalisessa tulkinnessa ei ollut eroa korjautuvia vaurioita sisältävien segmenttien lukumäärässä regadenosonin ja dipyridamolien välillä 30/32-kuvaparilla.

Tämän tutkimuksen tuloksia ei välttämättä voi yleistää koskemaan potilaita, joiden verenkiertoaika on hidastunut sydämen vasemman tai oikean puolen vajaatoiminnan, pulmonaalihypertension tai sairaalloisen lihavuuden takia. Näillä potilailla merkkiaineen läpikulku saattaa olla hidastunutta, ja merkkiaine saattaa saapua perille huippuvaiheen jälkeen.

Regadenosonilla indusoitu rasitus sydänlihasperfuusion magneettikuvauksessa

Regadenosonin ja adenosinin indusoimaa rasitusta sydänlihasperfuusion magneettikuvauksessa verrattiin intraindividuaalisesti prospektiivisessä tutkimuksessa. Vertailussa tutkittiin aineiden aikaansaamaa sepelvaltimoiden hyperemiaa kliinisessä työssä hoidettujen potilaiden erikokoisissa kehoissa. Kaksikymmentäkahdeksan tutkittavaa (12 naista ja 16 miestä) kuvattiin: 43 % oli ylipainoisia ja 25 %:lla oli yksi tai useampi tunnettu sepelvaltimotaudin riskitekijä. Magneettikuvaus (gadobeenihiapon kanssa) tehtiin ensin levossa, minkä jälkeen adenosini-infuusion aikana (140 mikrog/kg/min) ja 30 minuutin kuluttua regadenosonin (0,4 mg 10 sekunnin aikana / 5 ml:n bolus) kanssa. Tutkimus osoitti, että regadenosonilla ja adenosinilla on samankaltainen sepelvaltimoita laajentava vaikutus (hyvä yhtäpitävyys sydämen perfuusioreservin välillä adenosinin ja regadenosonin kanssa mitattuna ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,77$)). Tutkimuksessa tutkittu erikokoisten potilaiden populaatio ei luultavasti kata sitä potilaiden laajaa joukkoa, jota tutkitaan päivittäisessä kliinisessä työssä sydänlihasperfuusion magneettikuvauksella.

Regadenosonia ja adenosinia verrattiin intraindividuaalisesti prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin sepelvaltimoita laajentavien lääkkeiden vaikutusta sydämen magneettikuvauksella testattuihin kammion tilavuuksiin ja toimintaan 25 terveellä tutkittavalla. Sydämen magneettikuvaus tehtiin adenosinin (140 mikrog/kg/min laskimoon 6 minuutin ajan) ja regadenosonin (0,4 mg laskimoon 10 sekunnin aikana) annon yhteydessä lähtötilanteesta, hetiannon jälkeen, minkä jälkeen 5 minuutin välein 15 minuuttiin saakka. Huippusyke havaittiin pian sekä adenosinin että regadenosonin annon jälkeen. Sydämen sykkeen nousu lähtötilanteesta huippusykkeeseen heti sepelvaltimoita laajentavan lääkkeen annon jälkeen oli $64 \pm 8 - 96 \pm 13$ lyöntiä minuutissa adenosinilla ja $65 \pm 13 - 107 \pm 10$ lyöntiä minuutissa regadenosonilla. Syke palautui lähtötasolle 10 minuutin kuluessa adenosinin annosta, mutta pysyi kohonneena 15 minuutin kohdalla regadenosonin annon jälkeen. Vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) suureni välittömästi molempien sepelvaltimoita laajentavien lääkkeiden annon jälkeen ja palautui lähtötasolle adenosinin annon jälkeen 10 minuutin kuluessa, mutta säilyi regadenosonin annon jälkeen suurentuneena 15 minuutin kohdalla. Regadenosonin annon jälkeen sekä vasemman kammion loppudiasistolisen tilavuuden indeksi (LVEDVi) että vasemman kammion loppusystolisen tilavuuden indeksi (LVESVi) olivat yhtäläisesti pienentyneet 15 minuutin kohdalla, kun taas adenosinin annon jälkeen vasemman kammion loppusystolisen tilavuuden indeksi korjautui 15 minuutin kohdalla ja vasemman kammion loppudiasistolisen tilavuuden indeksi pysyi lähtötilanteen arvojen alapuolella.

Regadenosonin (400 mikrog:n bolus), adenosinin (140 mikrog/kg/min 5–6 minuutin aikana) ja dipyridamolien (0,56 mg/kg 4 minuutin aikana) suhteellista voimakkuutta verrattiin intraindividuaalisesti prospektiivisessä tutkimuksessa kvantifioimalla sydämen perfuusio rasituksessa ja levossa sydämen magneettikuvauksella 15 nuorella terveellä normaalilla vapaaehtoisella. Tässä tutkimuksessa käytetty levon ja rasituksen kuvauksen protokolla eroaa yleisesti käytössä olevista protokollista: ensin sydämen perfuusion magneettikuvaus levossa, minkä jälkeen kuvataan 20 minuutin kuluttua rasituksessa verisuonien laajenemisen huipputasolla. Regadenosoni aiheutti suuremman sydänlihaksen verenvirtauksen rasituksessa kuin dipyridamoli ja adenosini ($3,58 \pm 0,58$ vs. $2,81 \pm 0,67$ vs. $2,78 \pm 0,61$ ml/min/g, $p = 0,0009$ ja $p = 0,0008$). Regadenosonilla sydämen sykkeen vaste oli suurempi kuin adenosinilla ja dipyridamolilla (95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 lyöntiä

minuutissa). Kun sydänlihaksen verenvirtaus räsituksessa korjattiin sykkeen mukaan, regadenosonin ja adenosiniin välillä ei ollut eroja ($37,8 \pm 6$ vs. $36,6 \pm 4$ mikrol/sek/g), mutta regadenosonin ja dipyridamolin väliset erot pysyivät ennallaan ($37,8 \pm 6$ vs. $32,6 \pm 5$ mikrol/sek/g, $p = 0,03$).

Regadenosonilla indusoitu räsitus sydänlihasperfuusion kuvauksessa monirivisellä tietokonetomografialla

Vaiheen 2 avoimen, satunnaistetun, vaihtovuoroisen, prospektiivisen monikeskustutkimuksen (tutkimus 3606-CL-2001) tarkoituksena oli määrittää regadenosonilla toteutetun SPECT-räsituskuvauksen ja regadenosonilla toteutetun TT-räsituskuvauksen välinen yhtäpitävyyskerroin iskemian havaitsemisessa (määritelty kahdeksi tai useammaksi korjautuvaksi vaurioksi visuaalisesti havainnoituna). Tutkimus toteutettiin 110 potilaalla, joilla oli epäilty tai vahvistettu sepelvaltimotauti, johon yksi näistä diagnostisista testeistä oli kliinisesti indikoitu. Tutkittavat satunnaistettiin yhteen kahdesta kuvaussekvenssistä sekä SPECT-kuvaukseen levossa ja räsituksessa ja monirivisen tietokonetomografian kuvaukseen levossa ja räsituksessa. Regadenosonia annettiin 0,4 mg 5 ml:n laskimonsisäisenä boluksena ennen jokaista TT-räsitusperfuusiota ja SPECT-räsituskuvausprotokollaa.

Regadenosonilla indusoidun räsituksen SPECT-kuvauksessa 100 tutkittavalla löydettiin 0–1 korjautuvaa vauriota (eli ei iskemiaa) ja 10 tutkittavalla ≥ 2 korjautuvaa vauriota (eli iskemiaa), ja regadenosonilla indusoidun räsituksen monirivisen tietokonetomografian kuvauksessa 85 tutkittavalla löydettiin 0–1 korjautuvaa vauriota ja 25 tutkittavalla ≥ 2 korjautuvaa vauriota. Regadenosonilla indusoidun räsituksen SPECT-kuvauksen ja regadenosonilla indusoidun räsituksen, monirivisellä tietokonetomografialla toteutetun, sydänlihasperfuusion kuvauksen välinen yhtäpitävyyskerroin oli 87 % (95 %:n luottamusväli: 77 %, 97 %).

Suboptimaalinen räsituskoee

Avoimessa, satunnaistetussa, monen keskuksen EXERTT-non-inferioriteettitutkimuksessa arvioitiin regadenosonin tehoa ja turvallisuutta potilailla, jotka olivat suorittaneet suboptimaalisen räsituskokeen. Regadenosonia annettiin joko 3 minuutin kohdalla palautumisen yhteydessä (fyysinen kuormitus ja regadenosoni yhdistettyinä) tai levossa 1 tunnin kuluttua (vain regadenosoni).

Kaikille 1404 potilaalle tehtiin aluksi lähtötason sydänlihasperfuusion SPECT-kuvaus levossa ASNC 2009 -ohjeiden mukaisesti.

Potilaat aloittivat liikunnan tavanomaisen tai tarkistetun Brucen koejärjestelyn mukaisesti. Potilaat, jotka eivät saavuttaneet ≥ 85 %:a arvioidusta maksimisykkeestä (MPHR) ja/tai ≥ 5 MET:iä (metaboliset ekvivalentit), siirtyivät 3–5 minuutin kävelypalautumiseen, jonka ensimmäisten 3 minuutin aikana potilaat satunnaistettiin 1:1.

Siten 1147 potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään: 578 potilasta ryhmästä, jossa fyysinen kuormitus ja regadenosoni yhdistettiin, ja 569 potilasta ryhmästä, joka sai vain regadenosonia, joko 3 minuutin palautumiseen (ryhmä, jossa fyysinen kuormitus ja regadenosoni yhdistettiin) tai 1 tunnin lepoon (ryhmä, joka sai vain regadenosonia).

Molempien ryhmien potilaille (fyysinen kuormitus ja regadenosoni yhdistettyinä ja vain regadenosoni) tehtiin sydänlihasperfuusion SPECT-kuvaus 60–90 minuutin kohdalla regadenosonin antamisen jälkeen.

Lähtötason sydänlihasperfuusion kuvaus levossa sekä sydänlihasperfuusion kuvaukset ryhmälle, jossa fyysinen kuormitus ja regadenosoni yhdistettiin, ja ryhmälle, joka sai vain regadenosonia, muodostivat MPI 1 -vaiheen.

Molempien ryhmien potilaat palasivat 1–14 päivää myöhemmin suorittamaan toisen sydänlihasperfuusion räsituskuvauksen, jolloin he saivat regadenosonia ilman fyysistä kuormitusta. Lähtötason sydänlihasperfuusion kuvaukset levossa sekä molemmille ryhmille ilman fyysistä kuormitusta tehdyt kuvaukset 1–14 päivää myöhemmin muodostivat MPI 2 -vaiheen.

MPI 1- ja MPI 2 -vaiheiden kuvia verrattiin mahdollisten perfuusiovajausten toteamiseksi. MPI 1 (fyysinen kuormitus ja regadenosoni yhdistettyinä)- ja MPI 2 -arvioiden välinen vastaavuus oli samanlainen kuin MPI 1 (vain regadenosoni)- ja MPI 2 -arvioiden välinen vastaavuus.

Kahdella potilaalla ryhmässä, jossa fyysinen kuormitus ja regadenosoni yhdistettiin, ilmoitettiin vakava sydänhaittavaikutus. Tapauksia tarkasteltaessa huomattiin, että molemmilla potilailla ilmeni iskeemisiä oireita ja muutoksia EKG:ssä fyysisen kuormituksen tai palautumisen aikana ennen regadenosonin antoa.

Vakavia sydänhaittavaikutuksia ei ilmennyt potilailla, jotka saivat regadenosonia 1 tunnin kuluttua riittämättömäksi jääneestä rasituskokeesta.

FFR-mittaus

FFR-mittauksesta on tehty viisi itsenäistä tutkimusta. Yhteensä 249 potilasta, joille sepelvaltimon varjokuvaus ja sen yhteydessä tehtävä invasiivinen FFR-mittaus olivat kliinisesti aiheellisia, sai regadenosonia. Näistä 88 potilasta sai regadenosonia kaksi kertaa. Painereservi mitattiin sen jälkeen, kun adensiini oli annettu infuusiona laskimoon ja regadenosoni oli annettu injektiona laskimoon (400 µg). Adensiini annettiin ensin, ja regadenosoni vasta sen jälkeen, koska siitä aiheutuvan hyperemian kesto voi olla ennakoimaton. Näin mitattuja painereserviarvoja verrattiin.

Yleisimpiä potilailla olleita sydän- ja verisuonisairauksiin liittyneitä tekijöitä olivat aiempi hypertensio, dyslipidemia/hyperkolesterolemia, diabetes mellitus, tupakointi, aiempi perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja aiempi sydäninfarkti.

FFR-mittauksessa indusoitavissa olevan iskemian diagnoosi perustui FFR-mittaukseen 0,8 (> 0,8 tarkoittaa, ettei iskemia ole indusoitavissa vs ≤ 0,8 tarkoittaa indusoitavissa olevaa iskemiaa). Adensiinia käytettiin herkkyuden ja spesifisyyden estimaatin sekä tarkkuuden osuuden arvioimisperusteena.

Tutkimus	Herkkyys	Spesifisyys	Luokitusten vastaavuus, Cohenin kappa
Stolker et al. 2015 (n = 149)	98 %	97 %	0,94
van Nunen et al. 2015 (n = 98)	98 %	95 %	0,94

Aminofylliini

Kun aminofylliiniä annettiin (100 mg annettuna hitaana 60 sekunnin kestoisena laskimonsisäisenä injektiona) 1 minuutin kuluttua 400 mikrogramman regadenosoniannoksen jälkeen henkilöille, joille suoritettiin sydämen katetrointi, lyheni sepelvaltimoverenkierron regadenosonivasteen kesto pulsoivalla dopplerkaikukuvauksella mitattuna. Aminofylliiniä on käytetty regadenosonin haittavaikutusten lievittämiseksi (ks. kohta 4.4).

Kofeiinin vaikutus

Yhdessä tutkimuksessa, jossa aikuispotilaille tehtiin sydänlihasperfuusion SPECT-kuvaus, jossa kuormitus saatiin aikaan farmakologisesti regadenosonilla, potilaat satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä (n = 66) tai kofeiinia (200 mg, n = 70 tai 400 mg, n = 71) 90 minuuttia ennen tutkimusta. Kofeiini heikensi diagnostista tarkkuutta korjautuvien perfuusiovaurioiden havaitsemisessa ($p < 0,001$). Tilastollista eroa ei havaittu kofeiiniannosten 200 mg ja 400 mg välillä regadenosonia käytettäessä. Kofeiiniannokset 200 mg ja 400 mg eivät myöskään vaikuttaneet selvästi regadenosonin pitoisuuksiin plasmassa.

Turvallisuuden ja siedettävyyden testaus

ADVANCE MPI 1- ja ADVANCE MPI 2 -tutkimuksissa todettiin tilastollinen merkittävyys seuraaville regadenosonia ja adensiinia vertaileville ennalta määritetyille turvallisuuden ja siedettävyyden päätepisteille: (1) Kasvojen ja kaulan punoituksen, rintakivun ja hengenahdistuksen esiintyvyyden ja vakavuuden yhteenlaskettu pistemäärä oli pienempi regadenosonia käytettäessä ($0,9 \pm 0,03$) kuin adensiinia käytettäessä ($1,3 \pm 0,05$); ja (2) kasvojen ja kaulan punoitus (21 % vs. 32 %), rintakipu (28 % vs. 40 %) sekä ”nielu-, kaula- ja leukakipu” (7 % vs. 13 %) olivat

harvinaisempia regadenosonin käytön yhteydessä; päänsäryn esiintyvyys (25 % vs. 16 %) oli yleisempää regadenosonin käytön yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset regadenosonin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa sydänlihasperfuusion häiriöissä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sydänlihasperfuusion kuvausta varten rasituksen farmakologiseen induktioon annettava regadenosoni annetaan injektiona laskimoon. Regadenosonin pitoisuus-aikaprofiili plasmassa terveillä vapaaehtoisilla on luonteeltaan moniekspontiaalinen ja sitä kuvataan parhaiten 3-tilaisella mallilla. Regadenosonin suurin pitoisuus plasmassa saavutetaan 1–4 minuutin kuluessa regadenosoni-injektion jälkeen, joka vastaa farmakodynaamisen vasteen alkamista (ks. kohta 5.1). Tässä alkuvaiheessa puoliintumisaika on noin 2–4 minuuttia. Seuraavassa eli keskivaiheessa puoliintumisaika on keskimäärin 30 minuuttia, jolloin farmakodynaaminen vaikutus häviää. Loppuvaiheen aikana plasmapitoisuus pienenee puoliintumisaikan ollessa noin 2 tuntia. Annosalueella 0,003–0,02 mg/kg (tai noin 0,18–1,2 mg) puhdistuma, loppuvaiheen puoliintumisaika tai jakautumistilavuus eivät ole terveillä henkilöillä annoksesta riippuvaisia.

Jakautuminen

Regadenosoni sitoutuu kohtalaisesti ihmisen plasman proteiineihin (25–30 %).

Biotransformaatio

Regadenosonin metaboliaa ihmisillä ei tunneta. Inkubaatio rotan, koiran ja ihmisen maksan mikrosomeilla sekä ihmisen hepatosyyteillä ei tuottanut havaittavia regadenosonin metaboliitteja. Kun ¹⁴C-merkittyä regadenosonia annettiin rotille ja koirille injektiona laskimoon, suurin osa radioaktiivisuudesta (85–96 %) erittyi muuttumattoman regadenosonin mukana. Nämä tutkimustulokset viittaavat siihen, että regadenosonin metabolialla ei ole suurta merkitystä regadenosonin eliminaatiossa.

Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla 57 % regadenosoniannoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan (vaihteluväli 19–77 %) keskimääräisen plasman munuaispuhdistuman ollessa noin 450 ml/min, ts. suurempi kuin glomerulussuodatuksen nopeus. Tämä viittaa siihen, että munuaisten tubulaarisella erityksellä on merkitystä regadenosonin eliminaatiossa.

Toistetut injektiot

Terveillä vapaaehtoisilla on tutkittu enintään kolmea peräkkäistä regadenosoni-injektiota (100 ja 200 µg), ja kahta peräkkäistä 400 µg:n annosta on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla sekä potilailla, jotka oli arvioitu FFR-mittausta varten. Kunkin regadenosoniannoksen annon jälkeen esiintyi ohimenevää annosriippuvaista sydämen sykkeen tihenemistä, kun taas yhdenmukaisesti suhteessa annokseen olevia vaikutuksia systoliseen verenpaineeseen ei havaittu. Terveillä vapaaehtoisilla havaittiin, että keskimääräiset pitoisuudet plasmassa suurenivat suhteessa annokseen ja peräkkäisten annosten annon seurauksena.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, johon sisältyi vapaaehtoisten ja potilaiden tietoja, osoitti, että regadenosonin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman (CLcr) pienentyessä ja suurenee painon noustessa. Ikä, sukupuoli ja rotu eivät juuri vaikuta regadenosonin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Regadenosonin ominaisuuksia tutkittiin 18 henkilöllä, joilla oli eriasteinen munuaisten vajaatoiminta, ja 6 terveellä henkilöllä. Kun munuaisten vajaatoiminta lisääntyi lievästi (CLcr 50 – < 80 ml/min)

kohtalaiseen (CLcr 30 – < 50 ml/min) tai vaikeaan (CLcr < 30 ml/min), muuttumattomana virtsaan erittyvän regadenosonin osuus ja munuaispuhdistuma pienenevät. Tämän seurauksena eliminaation puoliintumisajat pitenevät ja AUC-arvot suurenevät terveisiin henkilöihin (CLcr ≥ 80 ml/min) verrattuna. Suurimmat havaitut pitoisuudet plasmassa sekä arvioitua jakautumistilavuudet olivat kuitenkin samanlaiset kaikissa ryhmissä. Pitoisuus-aikaprofiilit plasmassa eivät muuttuneet merkittävästi heti annostelun jälkeen, kun seurataan useimpia farmakologisia vaikutuksia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Regadenosonin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu dialyysihoitoa saavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Yli 55 % regadenosoniannoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Puhdistumaa pienentävät tekijät eivät vaikuta pitoisuuteen plasmassa heti annostelun jälkeen, kun seurataan kliinisesti merkittäviä farmakologisia vaikutuksia. Regadenosonin farmakokineettisiä parametreja ei ole erityisesti arvioitu henkilöillä, joilla on eriasteinen maksan vajaatoiminta. Kahden faasi 3:n kliinisen tutkimuksen päättymisen jälkeen tutkimuksen tiedoista tehdyt analyysit osoittivat kuitenkin, että regadenosonin farmakokinetiikka ei muuttunut pienellä potilasryhmällä, jossa laboratorioarvot viittasivat maksan vajaatoimintaan (2,5-kertainen transaminaasiarvon suureneminen tai 1,5-kertainen seerumin bilirubiiniarvon suureneminen tai protrombiiniajan piteneminen). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuen iällä on vähäinen vaikutus regadenosonin farmakokinetiikkaan. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Regadenosonin farmakokineettisiä parametreja ei ole vielä tutkittu pediatriisilla potilailla (< 18-vuotiailla).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta tai sikiön- ja alkionkehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Merkkejä emo- ja sikiötoksisuudesta havaittiin rotilla ja kaneilla (alentunut sikiön paino, hidastunut luutuminen [rotat], pienentynyt poikuekoko ja elävien sikiöiden määrä [kanit]). Teratogeenisyydestä ei havaittu merkkejä. Sikiötoksisuutta havaittiin, kun regadenosonia annettiin toistuvasti päivittäin, mutta annokset olivat huomattavasti ihmisille suositeltua annosta suuremmat. Hedelmällisyystutkimuksia tai pre- ja postnataalisia tutkimuksia ei ole suoritettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti
Natriumdivetyfosfaatti
Propyleeniglykoli
Dinatriumedetaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml liuos on kertakäyttöisessä 5 ml:n tai 7 ml:n injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on (butyyli-) kumitulppa ja alumiinisinetti.

Pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämän lääkevalmisteen ulkonäkö pitää tarkastaa mahdollisten hiukkasten ja poikkeavan värin varalta ennen antoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/643/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06 syyskuu 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24/04/2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapiscan 400 mikrogrammaa injektioneste, liuos
regadenosoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 400 mikrogrammaa regadenosonia 5 ml:ssa liuosta (80 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, natriumdivetyfosfaatti, propyleeniglykoli, dinatriumedetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

Ks. pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Ainoastaan kertakäyttöön
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytä tuotetta vain hoitoyksiköissä, joissa on käytettävissä sydämen toiminnan seurantaan ja elvytykseen vaadittavat välineet.
Vain diagnostiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norja

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/643/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rapiscan 400 mikrogrammaa injektioneste, liuos
Regadenosoni
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

400 mikrogrammaa

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Rapiscan 400 mikrogrammaa injektioneste, liuos Regadenosoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rapiscan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rapiscania
3. Miten Rapiscania annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rapiscanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rapiscan on ja mihin sitä käytetään

Rapiscan sisältää vaikuttavana aineena **regadenosonia**. Se kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä *sepelvaltimoita laajentavat lääkkeet*. Se laajentaa sydämen valtimoita ja nopeuttaa sydämen sykettä. Näin sydänlihakseen virtaa enemmän verta.

Tämä lääkevalmiste on ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

Rapiscania käytetään aikuisilla sydänkuvaukseen, jota kutsutaan **sydänlihasperfuusion kuvaukseksi**.

Kuvauksessa käytetään diagnostista ainetta kuvien aikaansaamiseksi. Näistä kuvista nähdään, miten hyvin veri virtaa sydänlihakseen. Sydämen rasittamiseen ennen kuvausta käytetään yleensä juoksumatolla juoksemista. Rasituksen aikana pieni määrä diagnostista ainetta ruiskutetaan elimistöön, yleensä kädessä olevaan laskimoon.

Tämän jälkeen sydäimestä otetaan kuvia. Lääkäri voi siten nähdä, virtaako sydänlihakseen tarpeeksi verta rasituksen aikana.

Jos sydämen riittävän rasituksen saavuttamiseksi tarvittava liikunta ei ole sinulle mahdollista, sinulle annetaan Rapiscan-pistos. Sen avulla sydämelle voidaan tuottaa samankaltainen rasitus verenkierron lisäämiseksi.

Rapiscan-valmistetta käytetään myös sydämen valtimoiden katetroinnin ja kuvantamisen aikana (invasiivinen sepelvaltimon varjokuvaus), jotta sydämen valtimot laajenevat yhden tai usean valtimon ahtautumisesta aiheutuvan paine-eron mittaamiseksi. Sydämen katetroinnissa katetriksi kutsuttu pitkä, ohut putki työnnetään reisi- tai varttinävaltimosta verisuoneen ja verisuonta pitkin sydämeen. Katetroinnin tekevä lääkäri saattaa päättää mitata myös yhdessä tai useassa sydämen valtimossa olevasta ahtaumasta aiheutuvan paine-eron (painereservin).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rapiscania

Älä käytä Rapiscania

- jos sinulla on **hidas sydämensyke** (*korkean asteen sydänkatkos tai sinussolmukesairaus*) eikä sinulle ole asennettu sydämentahdistinta

- jos sinulla on **rintakipua**, joka esiintyy äkillisesti (*epästabiili angina pectoris*) ja joka ei ole parantunut hoidon jälkeen
- jos sinulla on **matala verenpaine** (*hypotensio*)
- jos sinulla on **sydämen vajaatoiminta**
- jos olet allerginen regadenosonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Rapiscania

Lääkärin on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rapiscania

- jos sinulla on **äskettäin** ollut **vakava sydänsairaus** (*esimerkiksi sydäninfarkti tai poikkeava sydämen rytmi*)
- jos sinulla on hyvin nopea tai epäsäännöllinen sydämen rytmi (eteisvärinä tai eteislepatus)
- jos sinulla on korkea verenpaine, joka ei ole hallinnassa, erityisesti jos sen kanssa on äskettäin ilmennyt nenäverenvuotoepisodeja, päänsärkyä, näön sumentumista tai kahtena näkemistä.
- Jos sinulla on ollut ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä (joita kutsutaan TIA-kohtauksiksi)
- jos sinulla on **pitkän QT-välin oireyhtymäksi** kutsuttu sydämen rytmin poikkeama
- jos sinulla on **sydänkatkoksia** (johtumishäiriöitä, jotka voivat hidastaa sydämen rytmiä) tai **hyvin hidas sydämensyke**
- jos sinulla on **sydän-** tai **verisuonisairaus**, erityisesti sellainen, joka **pahenee** verenpaineesi laskiessa. Näitä ovat mm. vähentynyt veren määrä elimistössä (*jonka voi aiheuttaa esimerkiksi vakava ripuli tai elimistön kuivuminen tai virtsaneritystä lisäävien aineiden ottaminen*), sydänpussintulehdus (*perikardiitti*) ja jotkut sydänlappä- tai sepelvaltimosairaudet (*esimerkiksi aortta- tai hiippaläpän ahtauma*).
- jos sinulla on kouristuksia aiheuttava sairaus, esim. epilepsia, tai jos sinulla on milloin tahansa aikaisemmin ollut kouristuksia.
- jos sinulla on **astma** tai **keuhkosairaus**.

Jos jokin näistä koskee sinua, **kerro siitä lääkärille ennen kuin injektio annetaan.**

Lapset ja nuoret

Rapiscania ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Rapiscan

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Ole erityisen varovainen seuraavien lääkkeiden suhteen:

- **teofylliiniä**, joka on astman ja muiden keuhkosairauksien hoitoon käytetty lääke, **ei saa käyttää alle 12 tunnin aikana ennen** Rapiscanin antoa, sillä se voi estää Rapiscanin vaikutuksen.
- **dipyridamolia**, joka on verenhyytymisen ehkäisyyn käytetty lääke, **ei saa käyttää alle kahden vuorokauden aikana ennen** Rapiscanin antoa, sillä se voi muuttaa Rapiscanin vaikutusta.

Rapiscan ruuan ja juoman kanssa

Älä nauti sellaisia ruokia tai juomia, jotka sisältävät kofeiinia (esimerkiksi tee, kahvi, kaakao, kolajuomat tai suklaa) alle 12 tunnin aikana ennen Rapiscanin antoa, koska kofeiini voi haitata Rapiscanin vaikutusta.

Raskaus ja imetys

Ennen kuin sinulle annetaan Rapiscania, kerro lääkärille:

- jos **olet raskaana**, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Rapiscanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu haitallisia vaikutuksia, mutta ei tiedetä, onko lääkkeestä vaaraa ihmisille. Lääkäri antaa sinulle Rapiscania vain, jos se on selvästi tarpeen.
- jos **imetät**. Ei tiedetä, erittyykö Rapiscan rintamaitoon, ja sitä annetaan sinulle vain, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisenä. Vältä imetystä vähintään 10 tunnin ajan sen jälkeen, kun sinulle on annettu Rapiscania.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rapiscan saattaa aiheuttaa huimausta. Se saattaa aiheuttaa muita oireita (päänsärkyä tai hengenahdistusta), jotka saattavat vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Nämä vaikutukset eivät yleensä kestä yli 30 minuuttia. Älä aja tai käytä koneita, ennen kuin nämä vaikutukset ovat hävinneet.

Rapiscan sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos. Kun sinulle on annettu Rapiscania, sinulle annetaan injektiona 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta, joka sisältää 45 mg natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos sinulla on ruokavalion natriumrajoitus.

3. Miten Rapiscania annetaan

Rapiscanin antaa hoitoalan ammattilainen (lääkäri, hoitaja tai hoitohenkilökuntaan kuuluva) hoitoyksikössä, jossa sydäntäsi ja verenpainettasi voidaan tarkkailla. Rapiscan annetaan injektiona suoraan laskimoon. Kerta-annos on 400 mikrogrammaa 5 ml:n liuoksessa. Lääkkeen ruiskuttaminen kestää noin 10 sekuntia. Injektiona annettavan annoksen koko ei riipu painostasi.

Sinulle annetaan myös 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta (5 ml) sekä pieni määrä diagnostista ainetta injektiona.

Kun sinulle annetaan Rapiscania, sydämensykkeesi nousee nopeasti. Sydämensykettäsi ja verenpainettasi seurataan.

Rapiscan-injektion jälkeen sinun on pysyttävä istuma- tai makuuasennossa, kunnes sydämensykkeesi ja verenpaineesi palautuvat normaalille tasolle. Lääkäri, hoitaja tai hoitohenkilökuntaan kuuluva kertoo sinulle, kun voit nousta pystyasentoon.

Sydämesi kuvataan, kun on kulunut riittävästi aikaa, jotta diagnostinen aine ehtii saavuttaa sydänlihaksen.

Lääkäri saattaa mitata sydänvaltimoiden katetroinnin aikana myös yhden tai usean sydänvaltimon ahtaumasta aiheutuvan paine-eron (painereservin).

Saman katetrointitoimenpiteen aikana voidaan tarvittaessa antaa aikaisintaan 10 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen injektiona toinen 400 mikrogramman annos tällaisen paine-eron mittaamiseksi. Sydämen sykettä ja verenpainetta seurataan koko toimenpiteen ajan.

Jos sinulle annetaan enemmän Rapiscania kuin pitäisi

Joillekin ihmisille on tullut kasvojen ja kaulan punoitusta, huimausta ja heidän sydämensykkeensä on nopeutunut, kun heille on annettu liikaa Rapiscania. Jos sinulla on lääkärin mielestä vakavia haittavaikutuksia tai Rapiscanin vaikutukset kestävät liian pitkään, sinulle saatetaan antaa aminofylliini-nimistä lääkettä sisältävä injektio, joka vähentää näitä vaikutuksia.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä. Ne alkavat yleensä pian Rapiscanin annon jälkeen ja **häviävät 30 minuutin kuluessa.** Ne eivät yleensä vaadi hoitoa.

Vakavampia haittavaikutuksia ovat:

- äkillinen sydämenpysähdys tai sydänvauriot, sydänkatkos (sydämen johtumishäiriö, jossa signaali ei välity eteisistä kammioihin), nopea sydämensyke

- verenpaineen lasku, joka voi johtaa pyörtymiseen tai ohimeneviin aivoverenkierron häiriöihin (oireinaan esim. kasvojen lihasten heikkous tai kyvyttömyys puhua). Rapiscan voi harvoin aiheuttaa aivohalvauksen (tunnetaan myös pysyvänä aivoverenkiertohäiriönä)
- allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa ihottumaa, nokkosihottumaa, turvotusta ihon alla silmien läheisyydessä tai kurkussa, kurkun kireyttä ja hengitysvaikeuksia. Näitä voi esiintyä välittömästi Rapiscanin annon jälkeen tai ne voivat alkaa myöhemmin

Kerro heti lääkärille, jos epäilet, että sinulla on vakavia haittavaikutuksia. Lääkäri voi tällöin antaa sinulle aminofylliini-nimistä lääkettä sisältävän injektion, joka vähentää näitä vaikutuksia.

Hyvin yleiset

(saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- päänsärky, huimaus
- hengenahdistus
- rintakipu
- sydämen sykekäyrän (EKG:n eli elektrokardiogrammin) muutokset
- kasvojen ja kaulan punoitus
- vatsavaivat

Yleiset

(saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- rintakipu (*angina pectoris*), poikkeava sydämen rytmi, nopea sydämensyke, tuntemus sydämen lyönnin väliin jäämisestä, sydämen lepatuksesta, lyöntien voimistumisesta tai nopeutumisesta (sydämentykytys)
- verenpaineen lasku
- nielun puristus, nieluärsytys, yskä
- oksentelu, pahoinvointi
- sairauden tai heikkouden tunne
- voimakas hikoilu
- kipu selässä, käsivarsissa, alaraajoissa, niskassa tai leuassa
- epämiellyttävä tunne luissa ja lihaksissa
- pistely, heikentynyt tuntoaisti, makuaistin muutokset
- epämiellyttävä tunne suussa

Melko harvinaiset

(saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- äkillinen sydämenpysähdys tai sydänvauriot, sydänkatkos (sydämen johtumishäiriö, jossa signaali ei välity eteisistä kammioihin), hidastunut sydämensyke
- kouristuskohaukset, pyörtymisen, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (oireinaan esim. kasvojen lihasten heikkous tai kyvyttömyys puhua), heikentynyt reaktiokyky (johon voi liittyä kooma), vapina, uneliaisuus
- allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa ihottumaa, nokkosihottumaa, turvotusta ihon alla silmien läheisyydessä tai kurkussa, kurkun kireyttä, hengitysvaikeuksia
- vinkuva hengitys
- hengityksen nopeutuminen
- verenpaineen kohoaminen, kalpeus, raajojen kylmyys
- näkökentän sumeneminen, silmäkipu
- ahdistuneisuus, nukkumisvaikeudet
- korvien soiminen
- turvotus, ripuli, ulosteen pidätuskyvyttömyys
- ihon punoitus
- nivelkipu
- kipu tai epämiellyttävä tunne lääkkeen antopaikassa, koko kehon kipu

Tuntemattomat

(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- hengitysvaikeus (bronkospasmi)
- hengityksen pysähtyminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rapiscanin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä injektiopullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Rapiscania ei saa käyttää, jos liuoksen väri on poikkeava tai liuos sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa. Hoitoalan ammattilaiset ovat vastuussa tämän lääkevalmisteen säilytyksestä ja hävittämisestä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rapiscan sisältää

- Vaikuttava aine on regadenosoni. Yksi Rapiscan-injektiopullo sisältää 400 mikrogrammaa regadenosonia 5 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat: dinatriumedetaatti, dinatriumfosfaatti, natriumdivetyfosfaatti, propyleeniglykoli, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rapiscan injektioneste, liuos on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Rapiscan toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää kertakäyttöisen lasisen injektiopullon, jossa on kumitulppa ja alumiinilla sinetöity korkki. Rapiscan toimitetaan 5 ml:n tai 7 ml:n lasisessa injektiopullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norja

Valmistaja:

Millmount Healthcare Limited,

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath, K32 YD60, Irlanti

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH

Pfaffenrieder Str. 5

D-82515 Wolfratshausen,

Saksa

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norja

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Rapiscan on annettava nopeana 10 sekunnin kestoisena injektiona perifeeriseen laskimoon käyttäen halkaisijaltaan 22 gaugen (0,644 mm:n) tai sitä suurempaa katetria tai neulaa.

Välittömästi Rapiscan-injektion jälkeen on annettava 5 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.

Sydänlihasperfuusion kuvausta varten annettava diagnostinen aine on annettava 10–20 sekunnin kuluttua 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteen annon jälkeen. Diagnostinen aine voidaan antaa saman katetrin kautta kuin Rapiscan.

FFR-mittaukseen Rapiscan on annettava nopeana 10 sekunnin kestoisena injektiona perifeeriseen laskimoon käyttäen halkaisijaltaan 22 gaugen (0,644 mm:n) tai sitä suurempaa katetria tai neulaa. Välittömästi Rapiscan-injektion jälkeen on annettava 10 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä. Tavanomaisia katetrointitekniikoita ja FFR-mittaustekniikoita on noudatettava, ja painereservi pitää mitata pienimpänä Pd/Pa-arvona, joka vakaan tilan hyperemian aikana saavutetaan.

Saman katetrointitoimenpiteen aikana voidaan tarvittaessa antaa aikaisintaan 10 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen injektiona toinen 400 mikrogramman annos.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Tämän lääkevalmisteen ulkonäkö pitää tarkastaa mahdollisten hiukkasten ja poikkeavan värin varalta ennen antoa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Katso täydelliset tuotetiedot valmisteyhteenvedosta.