

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapiscan 400 mikrogramm oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mikrogramm regadenozont tartalmaz injekciós üvegenként, 5 ml oldatban (80 mikrogramm/ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

A Rapiscan szelektív koszorúér-tágító felnőttek részére, amely farmakológiai stresszorként alkalmazandó:

- myocardialis perfúziós képalkotó (*myocardial perfusion imaging, MPI*) vizsgálatokhoz olyan felnőtt betegeknél, akik a megfelelő fizikai terheléses tesztet nem képesek elvégezni.
- egyetlen coronaria stenosisa esetén a frakcionális áramlási rezerv (*fractional flow reserve, FFR*) mérésére invazív coronarográfia alatt, amikor az ismételt FFR mérések nem láthatók előre (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rapiscan-kezelés kizárólag olyan egészségügyi intézményben végezhető, ahol a megfelelő kardiális monitorozáshoz és az újraélesztéshez szükséges felszerelés rendelkezésre áll.

Adagolás

Javasolt adagja egyszeri 400 mikrogramm regadenozon (5 ml) injekció egy perifériás vénába beadva. Testsúlytól függő adagmódosítás nem szükséges.

A betegeknél a Rapiscan beadását megelőző legalább 12 órán át tartózkodniuk kell minden, metil-xantin-tartalmú készítmény (pl. koffein) fogyasztásától, valamint minden, teofillin-tartalmú gyógyszer alkalmazásától (lásd 4.5 pont).

Ha van rá lehetőség, a Rapiscan alkalmazása előtt legalább 2 napig a dipiridamolt mellőzni kell (lásd 4.5 pont).

A regadenozon súlyos és/vagy tartós mellékhatásainak enyhítésére aminofillin alkalmazható, de nem alkalmazható kizárólag a Rapiscan által kiváltott görcsroham megszüntetésére (lásd 4.4 pont).

A regadenozon a szívfrekvencia gyors emelkedését okozza (lásd 4.4 és 5.1 pont). A betegeknél ülő vagy fekvő helyzetben kell maradniuk, és gyakori időközönként monitorozni kell őket az injekció beadása után addig, amíg az EKG paraméterek, a szívfrekvencia és a vérnyomás vissza nem tér a

gyógyszer beadása előtti értékre.

Ismételt alkalmazás

MPI vizsgálatban történő alkalmazásra: Ezt a készítményt 24 óránként csak egyszer lehet alkalmazni. A készítmény 24 órán belül történő ismételt alkalmazásának biztonságosságát és tolerálhatóságát még nem vizsgálták.

FFR-ben történő alkalmazásra: Ezt a készítményt bármely 24 órás időszakban maximum kétszer lehet alkalmazni, minimum 10 perces különbséggel. Amikor egymástól 10 perces különbséggel kétszer alkalmazzák egy 24 órás időszakban, a Rapiscan második injekciójára vonatkozó teljes biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

Gyermekek

A regadenozon biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idős betegek

Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

Myocardialis perfúziós képalkotás (MPI):

- A Rapiscant gyors, 10 másodperces injekció formájában, 22G-s vagy nagyobb kanült vagy tűt használva, egy perifériás vénába kell beadni.
- Közvetlenül a Rapiscan injekció beadása után 5 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni.
- Az MPI vizsgálati protokollnak összhangban kell lennie a klinikai gyakorlati irányelvekkel.

Frakcionális áramlási rezerv (FFR):

- A Rapiscant gyors, 10 másodperces injekció formájában, 22G-s vagy nagyobb kanült vagy tűt használva, egy perifériás vénába kell beadni.
- Közvetlenül a Rapiscan injekció beadása után 10 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni.
- Az FFR-t a dinamikus egyensúlyi állapotú hyperaemia ideje alatt elért Pd/Pa legalacsonyabb értékeként kell mérni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Másod- vagy harmadfokú atrioventricularis- (AV-) blokk vagy sinuscsomó-betegség, kivéve, ha a betegnek működő beültetett pacemakere van.
- Instabil angina, amelyet még nem stabilizáltak megfelelő gyógyszeres kezeléssel.
- Súlyos hypotonia.
- Dekompenzált szívelégtelenség.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A regadenozon súlyos és életveszélyes reakciókat képes kiváltani, beleértve az alábbiakban felsoroltakat is (lásd még 4.8 pont). Folyamatos EKG monitorozás szükséges, valamint a vitális paramétereket gyakori időközönként ellenőrizni kell addig, amíg az EKG paraméterek, a szívfrekvencia és a vérnyomás vissza nem tér a gyógyszer beadása előtti értékre. A regadenozont körültekintően kell alkalmazni, és kizárólag a megfelelő kardiális monitorozáshoz és az újraélesztéshez szükséges felszereléssel ellátott egészségügyi intézményben szabad beadni. Az aminofillin 50 - 250 mg dózistartományban, lassú intravénás injekció formájában (50 - 100 mg 30-60 másodpercen át) alkalmazható a regadenozon súlyos és/vagy tartós mellékhatásainak enyhítésére, de nem alkalmazható kizárólag a regadenozon által kiváltott görcsroham megszüntetésére.

Myocardialis ischaemia

A regadenozonhoz hasonló farmakológiai stresszorok által kiváltott ischaemia következtében halálos kimenetelű szívleállás, életveszélyes kamrai arrhythmia és myocardialis infarctus alakulhat ki.

A közelmúltban szívinfarktuson átesett betegeknél a regadenozont óvatosan kell alkalmazni. A regadenozonnal végzett egyfoton emissziós computer tomográfia (SPECT) MPI klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a közelmúltban (3 hónapon belül) szívinfarktusa volt.

Az FFR mérésére végzett klinikai vizsgálatokból kizárták az akut myocardialis infarctusos betegeket, illetve azokat, akiknél egy akut myocardialis infarctus 5 napon belül zajlott le.

Sinoatrialis és atrioventricularis nodalis blokk

Az adenozin-receptor agonisták, így a regadenozon is, elnyomhatják a sinoatrialis- (SA) és az AV-csomót, és első-, másod- vagy harmadfokú AV-blokkot vagy sinus bradycardiát okozhatnak.

Hypotonia

Az adenozin-receptor agonisták, így a regadenozon, artériás vasodilatációt és hypotóniát váltanak ki. A súlyos hypotonia kockázata nagyobb lehet autonóm dysfunctio, hypovolaemia, bal főtörzsi koszorúér-szűkület, szívbillentyű stenosis, pericarditis vagy pericardialis folyadékgyülem, illetve cerebrovascularis elégtelenséggel járó carotis stenosis esetén.

Emelkedett vérnyomás

A regadenozon klinikailag jelentős vérnyomás-emelkedést válthat ki, ami egyes betegeknél hypertóniás krízishez vezethet (lásd 4.8 pont). A jelentős vérnyomás-emelkedés kockázata nagyobb lehet nem beállított hypertóniás betegek esetén. A vérnyomás megfelelő beállításáig a regadenozon alkalmazásának későbbi időpontra történő halasztása mérlegelendő.

Alkalmazás során végzett testmozgás

A regadenozon alkalmazásához kapcsolódó testmozgások során súlyos mellékhatások léphetnek fel, például hypotonia, magas vérnyomás, ájulás és szívmegállás. A testmozgás vagy a felépülés során szívinfarktusra utaló bármilyen panaszt vagy tünetet mutató betegeknél kifejezetten magas a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata.

Tranziens ischaemiás attackok és cerebrovascularis események

A regadenozon tranziens ischaemiás attackot okozhat (lásd 4.8 pont). Forgalomba hozatalt követően beszámoltak cerebrovascularis események (CVA) előfordulásáról is.

Görcsroham kockázata

Elővigyázatosság szükséges, ha a regadenozont olyan betegnél alkalmazzák, akinek a kórtörténetében már szerepel görcsroham vagy görcsrohamra hajlamosító egyéb kockázati tényező, például a görcsküszöböt csökkentő gyógyszerek (pl. antipszichotikumok, antidepresszánsok, teofilinek, tramadol, szisztémás szteroidok és kinolonok) egyidejű alkalmazása.

Konvulzióra hajlamosító hatása miatt az aminofillin elővigyázatossággal alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében görcsroham szerepel vagy görcsrohamra hajlamosító egyéb

kockázati tényező áll fenn, mivel meghosszabbíthatja a görcsrohamot vagy többszörös görcsrohamokat okozhat. Ezért az aminofillin alkalmazása kizárólag a regadenozon által kiváltott görcsroham megszüntetésére nem ajánlott.

Pitvarfibrilláció vagy flutter

A pitvarfibrilláción vagy flutteren átesett betegek esetében a regadenozont óvatosan kell alkalmazni. A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok azt mutatták, hogy egyes esetekben a regadenozon szedését követően a pitvarfibrilláció rosszabbodott vagy újra kialakult.

Bronchoconstrictio

Az adenozin-receptor agonisták, beleértve a regadenozont is, bronchoconstrictiót és légzésleállást okozhatnak (lásd 4.8 pont), főleg ismert vagy feltételezett bronchoconstrictióval járó betegségben, krónikus obstruktív tüdőbetegségben (*chronic obstructive pulmonary disease, COPD*) vagy asthmában szenvedő betegek esetén. A regadenozon beadása előtt megfelelő bronchodilatátor terápia és újraélesztéshez szükséges felszerelés elérhetőségét biztosítani kell.

Megnyúlt QT-szindróma

A regadenozon serkenti a szimpatikus aktivitást és megnyúlt QT-szindrómás betegeknél fokozhatja a kamrai tachyarrhythmiák kockázatát.

A segédanyagokkal kapcsolatos figyelmeztetések

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz. Azonban a regadenozon után beadott 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium klorid oldat 45 mg nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Metil-xantinok

A metil-xantinok (pl. a koffein és a teofillin) nem specifikus adenozin-receptor antagonisták, és befolyásolhatják a regadenozon értágító hatását (lásd 5.1 pont). A betegeknél a regadenozon beadását megelőző legalább 12 órán át tartózkodniuk kell minden, metil-xantin-tartalmú gyógyszer fogyasztásától, valamint bármely teofillin-tartalmú gyógyszer szedésétől (lásd 4.2 pont).

Dipiridamol

A dipiridamol megemeli a vér adenozinszintjét. Emelkedett adenozinszint esetén módosulhat a regadenozonra adott válaszreakció. Lehetőség szerint a regadenozon alkalmazása előtt legalább 2 napig kerülni kell a dipiridamol szedését (lásd 4.2 pont).

Szívre ható gyógyszerek

Klinikai vizsgálatokban a regadenozont olyan betegeknél alkalmazták, akik egyéb, szívre ható gyógyszereket (pl. béta-blokkolókat, kalciumcsatorna-blokkolókat, ACE-gátlókat, nitrátokat, szívglikozidokat és angiotenzin-receptor-blokkolókat) szedtek, amelyek semmilyen nyilvánvaló hatással nem voltak a regadenozon biztonságossági vagy hatásossági profiljára.

Egyéb interakciók

A regadenozon a humán máj mikroszómákban nem gátolja a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, illetve CYP3A4 szubsztrátok metabolizmusát, ami arra utal, hogy valószínűleg nem módosítja az ezen citokróm P450 enzimek által metabolizált gyógyszerek farmakokinetikáját.

A regadenozon nem gátolja jelentősen az OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 és ENT2 transzportereket 1 µM-en, és nincs elegendő adat, ami a kölcsönhatások kockázatára engedne következtetni e transzporterek szintjén, tekintve, hogy a legtöbb esetben egyetlen koncentrációt értékeltek.

A regadenozon mérsékelt inhibitorhatást gyakorolhat az OCT2 aktív vesetranszporterre, és megállapítottást nyert, hogy a BCRP, ENT1 vagy ENT2 által mediált transzport valószínű szubsztrátja. Figyelembe véve azonban az alkalmazás javasolt időtartamát, nem valószínű, hogy a

gyógyszertranszporterek hatása klinikailag jelentős lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A regadenozon terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. A pre- és posztnatális fejlődéssel kapcsolatban nem végeztek állatkísérleteket. Teratogenitást nem, de magzati toxicitást megfigyeltek az embrionális-magzati fejlődéstani vizsgálatokban (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A regadenozont a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a regadenozon kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A regadenozon anyatejbe történő kiválasztódását állatkísérletekben nem vizsgálták.

A regadenozon alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a regadenozon-kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve. Ha regadenozont alkalmaznak, akkor a regadenozon beadása után a nők legalább 10 órán át nem szoptathatnak (ez a plazma eliminációs felezési időnek legalább az ötszöröse).

Termékenység

A regadenozonnal nem végeztek termékenységi vizsgálatokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A regadenozon alkalmazása röviddel a beadás után mellékhatásokat, például szédülést, fejfájást és dyspnoét okozhat (lásd 4.8 pont). A mellékhatások többsége azonban enyhe és átmeneti, és a regadenozon beadása után 30 percen belül megszűnik. Ezért a regadenozon a kezelés befejeződése és a fenti reakciók megszűnése után várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban regadenozont kapó betegek többségénél a mellékhatások enyhék, átmenetiek voltak (általában a regadenozon beadása után 30 percen belül megszűntek), és nem igényeltek orvosi beavatkozást. Mellékhatások a betegek körülbelül 80%-ánál jelentkeztek. A klinikai fejlesztés folyamán leggyakoribb mellékhatások, amelyekről az összesen 1651 betegnél/vizsgálati alanyánál beszámoltak, a következők voltak: dyspnoe (29%), fejfájás (27%), kipirulás (23%), mellkasi fájdalom (19%), ST-szakasz elváltozások az elektrokardiogramon (18%), gastrointestinalis panaszok (15%) és szédülés (11%).

A regadenozon myocardialis ischaemiát (amely potenciálisan halálos szívleállással, életveszélyes kamrai arrhythmiákkal és myocardialis infarctussal járhat), ájuláshoz és tranziens ischaemiás attackhoz vezető hypotóniát, hypertóniához és hypertóniás krízishez vezető vérnyomás-emelkedést, első-, másod- vagy harmadfokú AV-blokkhoz vezető SA/AV-csomó blokkot, vagy beavatkozást igénylő sinus bradycardiát okozhat (lásd 4.4 pont). A túlérzékenység jelei (kiütés, urticaria, angiooedema, anaphylaxia és/vagy szorító érzés a torokban) lehetnek azonnali vagy késői megjelenésűek. A regadenozon súlyos vagy tartós mellékhatásainak enyhítésére aminofillin alkalmazható, de nem alkalmazható kizárólag a regadenozon által kiváltott görcsroham megszüntetésére (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A regadenozon mellékhatásainak értékelése a klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és forgalomba hozatal követő tapasztalatokon alapszik. Az alábbi táblázatban valamennyi mellékhatás szerepel, és szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő

súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók, köztük: kiütés, urticaria, angioedema, anaphylaxia
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	
Nem gyakori	Szorongás, álmatlanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Fejfájás, szédülés
Gyakori	Paraesthesia, hypaesthesia, dysgeusia
Nem gyakori	Görcsrohamok, ájulás, tranzienis ischaemiás attack, az ingerekre adott válasz hiánya, csökkent öntudat, tremor, aluszékonyság
Ritka	Cerebrovascularis esemény
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek:</i>	
Nem gyakori	Homályos látás, szemfájdalom
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	
Nem gyakori	Tinnitus
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	ST-szakasz elváltozások az elektrokardiogramon
Gyakori	Angina pectoris, atrioventricularis blokk, tachycardia, palpitatio, egyéb EKG-elváltozások, beleértve a QTc-szakasz megnyúlását az elektrokardiogramon
Nem gyakori	Szívleállás, myocardialis infarctus, teljes AV-blokk, bradycardia, pitvari flutter, pitvarfibrilláció kialakulása, rosszabbodása vagy ismételt előfordulása
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Kipirulás
Gyakori	Hypotonia
Nem gyakori	Hypertonia, sápadtság, hideg végtagok
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Dyspnoe
Gyakori	Szorító érzés a torokban, torok irritáció, köhögés
Nem gyakori	Tachypnoe, sípoló légzés
Nem ismert	Bronchospasmus, légzésleállás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Gastrointestinalis panaszok
Gyakori	Hányás, hányinger, orális diszkomfort
Nem gyakori	A has felfúvódása, hasmenés, széklet inkontinencia
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	Fokozott verejtékezés
Nem gyakori	Erythema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	Hát-, nyak- vagy állkapocsfájdalom, végtagfájdalom, csont- és izomrendszeri panaszok
Nem gyakori	Arthralgia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori	Mellkasi fájdalom
Gyakori	Roszcullét, asthenia
Nem gyakori	Az injekció beadása helyén jelentkező fájdalom, generalizált fájdalom a testben

Egyes mellékhatások leírása

Halálos szívleállás, életveszélyes kamrai arrythmiák és myocardialis infarctus alakulhat ki a farmakológiai stresszorok által kiváltott ischaemia következtében. A regadenozon beadása előtt rendelkezésre kell állnia kardiális újraélesztő felszerelésnek és megfelelően képzett személyzetnek (lásd 4.4 pont).

Sinoatrialis és atrioventricularis nodalis blokk

Az adenozin-receptor agonisták, így a regadenozon, deprimálhatják az SA- és az AV-csomókat, és első-

, másod- vagy harmadfokú AV-blokkot vagy beavatkozás igénylő sinus bradycardiát okozhatnak. Klinikai vizsgálatokban a regadenozon beadását követő 2 órán belül a betegek 3%-ánál alakult ki elsőfokú AV-blokk (PR megnyúlás > 220 msec). Egy regadenozont kapó betegnél pedig egy szívűtés kimaradásával járó átmeneti másodfokú AV-blokkot figyeltek meg. A forgalomba hozatalt követően a regadenozon beadása utáni percekben kialakuló harmadfokú szívblokkokról és asystoléről számoltak be.

Hypotonia

Az adenozin-receptor agonisták, így a regadenozon, artériás vasodilatációt és hypotoniát váltanak ki. Klinikai vizsgálatokban a betegek 7%-ánál csökkent systolés vérnyomást (> 35 Hgmm), 4%-nál pedig csökkent diastolés vérnyomást (> 25 Hgmm) figyeltek meg a regadenozon beadását követő 45 percen belül. A súlyos hypotonia kockázata nagyobb lehet autonóm dysfunctio, hypovolaemia, bal főtürszi koszorűér-szűkület, billentyű stenosis, pericarditis vagy pericardialis folyadékgyűlem, illetve cerebrovascularis elégtelenséggel járó carotis stenosis esetén. A forgalomba hozatalt követően ájulásról és tranziens ischaemiás attack kialakulásáról számoltak be.

Emelkedett vérnyomás

Klinikai vizsgálatokban emelkedett szisztolés vérnyomást (≥ 50 Hgmm) észleltek a betegek 0,7%-ánál, és emelkedett diasztolés vérnyomást (≥ 30 Hgmm) a betegek 0,5%-ánál. A legtöbb esetben a vérnyomásérték 10 - 15 percen belül visszaállt a normál szintre, de egyes esetekben a vérnyomás-emelkedést 45 perccel a beadást követően észlelték.

Megnyúlt QT-szindróma

A regadenozon fokozza a szimpatikus tónust, ami a szívfrekvencia növekedéséhez és a QT-szakasz lerövidüléséhez vezet. Megnyúlt QT-szindrómában szenvedő betegeknél a szimpatikus stimuláció a QT-szakasz normálisnál kisebb mértékű lerövidülését, illetve paradox módon akár a QT-szakasz megnyúlását is okozhatja. Ezeknél a betegeknél előfordulhat az „R-on-T” szindróma jelensége, ahol is az előző szívűtés T-hullámát egy extra szívűtés szakítja meg, ami megnöveli a kamrai tachyarrhythmia kockázatát.

Fejfájás

Fejfájásról a klinikai vizsgálatok keretében regadenozont kapó betegek 27%-a számolt be. A fejfájás a vizsgálati alanyok 3%-ánál súlyosnak minősült.

Idős betegek

Az idősebb betegek (≥ 75 éves kor; n = 321) esetében a mellékhatásprofil hasonló, a hypotonia előfordulási gyakorisága viszont magasabb volt (2% versus < 1%), mint a fiatalabb betegeknél (< 65 éves kor; n = 1016).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a kipirulás, szédülés és az emelkedett szívfrekvencia tüneteit 0,02 mg/ttkg-nál nagyobb regadenozon adagok esetén minősítették tolerálhatatlannak.

Kezelés

A regadenozon súlyos vagy tartós mellékhatásainak enyhítésére aminofillin alkalmazható. Az aminofillin nem alkalmazható a kizárólag a regadenozon által kiváltott görcsroham megszüntetésére (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szívre ható szerek, egyéb szívgyógyszerek, ATC kód: C01EB21

Hatásmechanizmus

A regadenozon az A2A adenosin-receptor alacsony affinitású agonistája ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$), amelynek az A1 adenosin-receptor ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) iránti affinitása legalább tízed akkora, az A2B és A3 adenosin-receptorok iránti affinitása pedig rendkívül alacsony vagy teljesen hiányzik. Az A2A adenosin-receptorok aktiválódásának hatására kitágulnak a koszorúerek, és megnövekszik a véráramlás a koszorúerekben (*coronary blood flow, CBF*). Az A2A adenosin-receptor iránti alacsony affinitása ellenére a regadenozon rendkívül hatékonyan fokozza a koszorúér vezetőképességét patkányból izolált szívben ($\text{EC}_{50} = 6,4 \text{ nM}$), illetve tengerimalacból izolált szívben ($\text{EC}_{50} = 6,7\text{-}18,6 \text{ nM}$). Az AV átvezetési idő (patkány szív), illetve az S-H szakasz (tengerimalac szív) mérései alapján a regadenozon szelektíven növeli (≥ 215 -szörös) a koszorúér vezetőképességét (A2A-mediált válasz) a kardiális AV-csomó átvezetésének lassításához képest (A1-mediált válasz). A regadenozon altatott kutyában a perifériás (mellső láb, agy, tüdő) artériás erekhez képest elsősorban a koszorúerekben fokozza a véráramlást.

Farmakodinámiás hatások

Koszorúerek véráramlása (CBF)

A regadenozon a CBF gyors, rövid ideig tartó emelkedését váltja ki. Koszorúér-katéterezéssel áteső betegeknél pulzáló Doppler-ultrahangvizsgálattal mérték a CBF átlagos csúcssebességét (*average peak velocity, APV*) a regadenozon beadása (400 mikrogramm, intravénásan) előtt, valamint maximum 30 perccel utána. Az APV átlagértéke 30 másodperc után a kiindulási érték több mint kétszeresére nőtt, majd 10 percen belül a maximális érték fele alá csökkent (lásd 5.2 pont).

A radiofarmakon myocardialis felvétele a CBF-fel arányos. Mivel a regadenozon az egészséges koszorúerekben növeli a véráramlást, a beszűkült artériákban azonban csak kismértékű növekedést okoz, vagy nem idéz elő változást, a regadenozon hatására viszonylag alacsonyabb lesz a radiofarmakon felvétel a beszűkült artériák által ellátott területeken. A regadenozon beadása után a radiofarmakon myocardialis felvétele ezért nagyobb lesz az egészséges artériák által ellátott területeken, mint a beszűkült artériák által ellátott részekben. Ugyanez vonatkozik az FFR mérésekre, ahol a maximális myocardialis véráramlás a súlyos coronaria stenosis jelenlétében csökkent.

Myocardialis perfúziós képalkotás (MPI)

Hemodinamikai hatások

A betegek többsége a szívfrekvencia gyors növekedését észleli. A kiindulási értékhez viszonyított legnagyobb átlagos változás (21 szívverés percenként) körülbelül 1 perccel a regadenozon beadása után következik be. Mindazonáltal a szakirodalomban akár percenként 42 szívverésig terjedő szívfrekvencia-növekedésről számoltak be (ezt alább, a szív mágneses rezonancia MPI vizsgálatáról szóló szakaszban tárgyaljuk). A szívfrekvencia 10 percen belül visszatér a kiindulási értékre. A systolés és a diastolés vérnyomás változásai változóak voltak. A systolés vérnyomás -3 Hgmm-es és a diastolés vérnyomás -4 Hgmm-es legnagyobb változása a regadenozon beadása után körülbelül 1 perc múlva következett be. Egyes betegeknél a vérnyomás növekedését figyelték meg (maximális systolés vérnyomás 240 Hgmm, maximális diastolés vérnyomás 138 Hgmm).

A légzésre gyakorolt hatások

Az A2B és A3 adenosin-receptorok érzékeny személyek esetében (pl. asztmásoknál) szerepet játszanak a bronchoconstrictio patofiziológiájában. *In vitro* vizsgálatokban a regadenozon alacsony affinitással kötődött az A2B és A3 adenosin-receptorokhoz. A regadenozon beadása után a kiindulási értékhez viszonyított több mint 15%-os FEV1-csökkenés előfordulási gyakoriságát három randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték. Az első, 49, közepesen súlyostól súlyos fokig terjedő

COPD-s beteg részvételével végzett vizsgálat során a kiindulási értékhez viszonyított több mint 15%-os FEV1-csökkenés aránya a regadenozon és a placebo beadása után sorrendben 12% és 6% volt ($p = 0,31$). A második, 48 olyan, közepesen súlyostól súlyos fokig terjedő asthmás beteg részvételével végzett vizsgálatban, akiknél korábban adenosin-monofoszfát hatására bronchoconstrictió reakció alakult ki, a kiindulási értékhez viszonyított több mint 15%-os FEV1-csökkenés aránya a regadenozon és a placebo beadása után egyforma (4%) volt. A harmadik vizsgálatban, amelyet 1009, enyhe vagy közepesen súlyos asthmában ($n = 537$) és közepesen súlyos vagy súlyos COPD-ben ($n = 472$) szenvedő beteg bevonásával végeztek, a kiindulási értékhez viszonyított több mint 15%-os FEV1-csökkenés előfordulási gyakorisága az asthmában szenvedő betegeknél 1,1% volt a regadenozon és 2,9% a placebo beadása után ($p = 0,15$), a COPD-s betegeknél pedig 4,2% volt a regadenozon és 5,4% a placebo beadása után ($p = 0,58$). Az első és a második vizsgálatban a regadenozon beadását követően mellékhatásként dyspnoe előfordulásáról számoltak be (a COPD-s betegek körében 61%, az asthmás betegeknél 34%), míg a placebo beadása után egyik betegnél sem lépett fel dyspnoe. A harmadik vizsgálatban gyakrabban számoltak be dyspnoéről a regadenozon alkalmazása után (COPD-s betegeknél 18%; asthmás betegeknél 11%), mint a placebo esetében, de kisebb volt az előfordulási gyakoriság, mint a klinikai fejlesztés során jelentett gyakoriság (lásd 4.8 pont). Asthmás betegeknél nyilvánvaló összefüggés mutatkozott a betegség fokozott súlyossága és a dyspnoe nagyobb előfordulási gyakorisága között, COPD-s betegeknél azonban nem. A bronchodilatátor terápia tünetekre történő alkalmazásában nem volt különbség a regadenozon és a placebo között. A dyspnoe nem függött össze a FEV1 csökkenésével.

Frakcionális áramlási rezerv (FFR)

Hemodinamikai hatások

Az FFR mérése során a maximális hyperaemia felléptéig eltelt idő átlagosan 30 ± 13 másodperc volt. A hyperaemiás plató átlagos időtartama 163 (± 169) másodperc volt, és a maximális hyperaemia a betegek 90%-ánál legalább 19 másodpercig tartott, azonban az egyes betegeknél a hyperaemia tartama 10 másodperc és több mint 10 perc között változott. A hyperaemia a szubmaximum és maximum között fluktuálhat, amíg lassan megszűnik. Lehetséges, hogy a dinamikus egyensúlyi állapotú hyperaemia 10 másodperces időablaka a komplex vagy diffúz koszorúér-betegség értékelésére szolgáló extenzív visszahúzási nyomásmérések elvégzéséhez túl rövid. A 10 percen belüli ismételt adagolás – azoknak a betegeknek a kivételével, akiknél a hyperaemia 10 percnél tovább tartott – a maximális hyperaemia csúcsára és időtartamára hasonló hatást gyakorolt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai vizsgálatok alátámasztották a regadenozon hatásosságát és biztonságosságát olyan betegeknél, akik számára farmakológiai stresszor egyfoton emissziós computer tomográfia (SPECT), pozitron emissziós tomográfia (PET), szív mágneses rezonancia (CMR) és MultiDetector komputertomográfia MPI-vizsgálat, valamint FFR-mérés javasolt.

Regadenozon terheléssel végzett SPECT MPI

A regadenozon terheléssel végzett SPECT MPI-re szolgáló regadenozon hatásosságát és biztonságosságát az adenosinhoz viszonyítva vizsgálták két randomizált, kettős vak vizsgálatban (ADVANCE MPI 1 és ADVANCE MPI 2) 2015, ismerten vagy feltételezetten koszorúér-betegségben szenvedő olyan betegen, akiknél a farmakológiai stresszor MPI klinikai javallata állt fenn. A betegek közül összesen 1871 esetben állt rendelkezésre olyan felvétel, amely alkalmas volt az elsődleges hatásosság értékelésére. Ezen belül a férfi betegek száma 1294 (69%), a női betegeké 577 (31%), az átlagéletkor pedig 66 év volt (szélső értékek: 26 év, 93 év). Minden betegnél először adenosinnal végeztek terheléses vizsgálatot (6 perces infúzió 0,14 mg/ttkg/perc adaggal, testmozgás nélkül) kapuzott SPECT (single photon emission computed tomography) képalkotó vizsgálati protokoll szerint.

Az első vizsgálat után a betegeket a regadenozon- vagy az adenosin-csoportba randomizálták, és elvégezték náluk a második terheléses vizsgálatot ugyanazon SPECT vizsgálati protokoll szerint, mint az első szkennelés alkalmával. A szkennelések között eltelt átlagos időtartam 7 nap volt (tartomány: 1 nap - 104 nap).

A betegek cardiovascularis kórtörténeteiben leggyakrabban a következők szerepeltek: hypertonia (81%), coronaria arteria bypass graft (CABG), percutan transluminális coronaria angioplastica (PTCA) vagy stent beültetés (51%), angina (63%), kórtörténetben szereplő myocardialis infarctus (41%) vagy arrhythmia (33%); a kórtörténetekben továbbá szerepelt még a diabetes (32%) és a COPD (5%). Azokat a betegeket, akiknél a közelmúltban súlyos, nem kontrollált kamrai arrhythmia, myocardialis infarctus vagy instabil angina fordult elő, vagy akiknek a kórtörténetében elsőfokú AV-blokk-nál súlyosabb AV-blokk, illetve tünetekkel járó bradycardia, sick sinus szindróma vagy szívátültetés szerepelt, kizárták. A betegek egy része a szkennelés napján szedett szívre ható gyógyszert, beleértve béta-blokkolókat (18%), kalciumcsatorna-blokkolókat (9%) és nitrátokat (6%).

A regadenozonnal és az adenozinval kapott felvételek összehasonlítása a következőképpen történt. A kiindulási adenzin vizsgálat, valamint a regadenozonnal vagy adenozinval végzett randomizált vizsgálatok esetén a 17 szegmentumos modell segítségével kiszámították a reverzibilis perfúziós hiányt mutató szegmentumok számát. Az összesített vizsgálati populációban a betegek 68%-ánál fordult elő 0-1 reverzibilis hiányt mutató szegmentum a kiindulási felvételen, 24%-ánál 2-4 szegmentum, 9%-nál pedig ≥ 5 szegmentum. A regadenozonnal, illetve adenozinval kapott felvételek és a kiindulási adenzin felvételek egyezési arányának kiszámítása annak meghatározásával történt, hogy az egyes kiindulási adenzin kategóriákba (0-1, 2-4, 5-17 reverzibilis szegmentum) sorolt betegek milyen gyakran kerültek ugyanazon kategóriába a randomizált vizsgálat során. A regadenozon és az adenzin egyezési arányát a kiindulási szkennelés alapján meghatározott három kategóriában mutatkozó egyezési arányok átlagolásával számították ki. Az ADVANCE MPI 1- és ADVANCE MPI 2-vizsgálatok külön-külön és együtt is azt igazolták, hogy a regadenozon a reverzibilis perfúziós rendellenességek meghatározása tekintetében hasonló az adenzinhez:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Összegzett vizsgálatok (n = 1871)
Adenzin – Adenzin egyezési arány ($\pm$ SE)	61 $\pm$ 3%	64 $\pm$ 4%	62 $\pm$ 3%
Betegek száma (n)	372	259	631
Adenzin- Regadenozon egyezési arány ($\pm$ SE)	62 $\pm$ 2%	63 $\pm$ 3%	63 $\pm$ 2%
Betegek száma (n)	741	499	1240
Arány különbsége (Regadenozon - Adenzin) ($\pm$ SE)	1 $\pm$ 4%	-1 $\pm$ 5%	0 $\pm$ 3%
95%-os konfidencia intervallum	-7,5; 9,2%	-11,2; 8,7%	-6,2; 6,8%

Az ADVANCE MPI 1 és az ADVANCE MPI 2-vizsgálatokban, az ischaemiás terület méretének kategóriájára [nem számolva a normál nyugalmi felvétellel (uptake), illetve enyhe/bizonytalan stressz felvétellel (mint ischaemiás) rendelkező szegmentumokat] vonatkozó, a három, a regadenozonnal vagy adenozinval végzett vizsgálat tekintetében vak értékelő által adott értékek átlagára számított Cicchetti-Allison és Fleiss-Cohen-féle súlyozott kappa arányok a regadenozon és adenzin kombinált vizsgálatban közepesek voltak (0,53 és 0,61), akárcsak a két, egymást követő adenzin vizsgálat kappa arányai (0,50 és 0,55).

Regadenozon terheléssel végzett pozitron emissziós tomográfiás (PET) MPI

A regadenozon (0,4 mg/5 ml bolus) és a dipiridamol (0,57 mg/ttkg 4 percig) egyéneken belüli összehasonlítását végezték el egy prospektív vizsgálatban, amelyben 32 alany vett részt (23 férfi és 9 nő, átlagéletkor $62 \pm 12,1$). Közülük 26-nak volt reverzibilis perfúziós defektusa, amelyet már azonosítottak egy korábbi, klinikailag indokolt, $^{82}\text{RbCl}$ -vel végzett dipiridamol terheléssel végzett PET-vizsgálat során, valamint 6 alanyból a koszorúér-betegség teszt előtti valószínűsége $<5\%$ volt, és nem azonosítottak defektust a dipiridamol terhelés során készült PET-felvételeken. A vizsgálatban enyhe-közepesen súlyos ischaemiában szenvedő betegek vettek részt, a betegek kis hányada közepesen súlyos vagy súlyos ischaemiában szenvedett, és a bal kamra működése normális vagy közel normális volt.

Ebben a vizsgálatban a $^{82}\text{RbCl}$ -infúzió beadását azonnal elkezdték a regadenozon injekció után (a képpalkotás a ^{82}Rb -infúzió beadásának kezdete után 2 perccel kezdődött). A PET-képek vizuális értelmezése nem mutatott különbséget a regadenozon és a dipiridamol között reverzibilis defektusokkal rendelkező szegmensek számában 30/32 képpár esetén.

Előfordulhat, hogy az eredmények nem általánosíthatók olyan betegekre, akiknél lelassult keringési idő bal- vagy jobbshívfél-elégtelenséghez, pulmonális hipertóniához vagy kóros elhízáshoz kapcsolódik, és akiknél előfordulhat, hogy a nyomjelző anyag lassabban szállítódik és a csúcsfázis után érkezik meg.

Regadenozon terheléssel végzett szív mágneses rezonanciás (CMR) MPI

A regadenozon és az adenozin-stressz CMR MPI egyéni belüli összehasonlítását végezték el egy prospektív vizsgálatban az okozott koszorúér-hyperémiával kapcsolatban a klinikumban előforduló testméretek tartományában. Huszonnyolc alanyról (12 nő, 16 férfi) készültek felvételek: 43%-uk elhízott volt, 25%-uk pedig egy vagy több, koszorúér-betegségre hajlamosító kockázati tényezővel rendelkezett. A Gd-BOPTA-val végzett MR képalkotás először nyugalomban, majd adenozin-infúzió beadása alatt (140 µg/ttkg/perc) és 30 perccel később regadenozonnal (0,4 mg/5 ml, 10 másodperc alatt, bolusban) történt. A vizsgálat kimutatta, hogy mindkét értágító hasonló értágító hatást fejt ki (jó egyezés az adenozinnal és a regadenozonnal mért szívizom perfúziós tartalék [MPR] között [$y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$]). A vizsgált populációban valószínűleg nem található meg a testméretek széles spektruma, mint azoknál, akiknél a napi gyakorlatban CMR-MPI-vizsgálatot végeznek.

A regadenozon és az adenozin egyéni belüli összehasonlítását végezték el egy prospektív vizsgálatban, hogy értékeljék az értágítók hatását a kamratérfogat és -funkció CMR vizsgálattal történő meghatározására 25 egészséges alanyánál. A CMR-t adenozin (140 µg/ttkg/perc, iv. 6 percig) és regadenozon (0,4 mg iv. 10 másodperc alatt) alkalmazásával végezték, a kiinduláskor, közvetlenül a beadás után, majd 5 perces időközönként 15 percig. Az adenozin és a regadenozon beadását követően korán megfigyelték a szívfrekvencia csúcsértékét. A kiindulási értékről a csúcsértékre történő emelkedés közvetlenül értágító beadása után 64 ± 8 és 96 ± 13 szívverés/perc közötti volt az adenozin esetében, míg a regadenozon esetében 65 ± 13 és 107 ± 10 szívverés/perc közötti. A szívfrekvencia az adenozin beadása után 10 perccel visszatért a kiindulási értékre, míg a regadenozon beadása után 15 perccel emelkedett maradt. A bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) közvetlenül mindkét értágító beadását követően nőtt, és az adenozin beadása után 10 perccel visszatért a kiindulási értékre, de a regadenozon beadása után 15 perccel emelkedett maradt. A regadenozon hasonló nagyságrendű csökkenést eredményezett mind a bal kamrai végdiasztolés volumenindexben (LVEDVi), mind a bal kamrai végszisztolés volumenindexben (LVESVi) beadást követő 15. percben, míg az LVESVi értékre kifejtett hatás 15 perccel az adenozin beadását követően megszűnt, és az LVEDVi a kiindulási értékek alatt maradt.

15 fiatal egészséges normál önkéntesnél egyéni belüli összehasonlítást végeztek egy prospektív vizsgálatban a regadenozon (400 µg bolusban), az adenozin (140 µg/ttkg/perc 5-6 perc alatt) és a dipiridamol (0,56 mg/ttkg 4 perc alatt) relatív hatékonyságának meghatározására a szívizom nyugalmi állapotú és terhelés alatti perfúziójának CMR-rel történő vizsgálatban. A vizsgálatban a nyugalmi és terheléses képalkotáshoz használt protokoll eltér a jelenleg használt protokolloktól: a kezdeti nyugalmi perfúziós CMR képalkotó vizsgálat húsz perccel később az értágulat csúcsán végzett terheléses képalkotás követte. A regadenozon nagyobb terheléses szívizom véráramlást (MBF) váltott ki, mint a dipiridamol és az adenozin ($3,58 \pm 0,58$ vs. $2,81 \pm 0,67$ vs. $2,78 \pm 0,61$ ml/perc/g, $p=0,0009$ és $p=0,0008$). A regadenozon által kiváltott szívritmusválasz nagyobb volt, mint az adenozin és a dipiridamol (95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 szívverés/perc) esetében. Amikor a stressz MBF-et a szívfrekvenciához igazították, nem volt különbség a regadenozon és az adenozin között ($37,8 \pm 6$ vs. $36,6 \pm 4$ µl/s/g), de a regadenozon és a dipiridamol között megmaradt a különbség ($37,8 \pm 6$ vs. $32,6 \pm 5$ µl/sec/g, $p=0,03$).

Regadenozon terheléssel végzett MultiDetector computer tomográfiás (MDCT) MPI

Egy 2. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, keresztezett, prospektív vizsgálatot végeztek (3606-CL-2001 vizsgálat), hogy meghatározzák a regadenozon terheléssel végzett SPECT és a regadenozon terheléssel végzett CT perfúzió közötti egyezési arányt az ischaemia (definíció szerint: 2 vagy több reverzibilis, vizuálisan észlelt defektus) jelenlétének meghatározásában. A klinikai állapotuk figyelembevételével 110, gyaníthatóan vagy ismertén koszorúér-betegségben szenvedő beteget utaltak be a kettő közül a megfelelő diagnosztikai eljárásra. Az alanyokat véletlen besorolással osztották be a 2 képalkotó eljárás valamelyikére, vagy mindkét vizsgálatra, tehát és nyugalmi/terheléses SPECT- és

nyugalmi/terheléses MDCT-vizsgálatot is végeztek náluk. A regadenozont 0,4 mg/5 ml-es dózisban adták be iv. bolusban minden egyes terheléses CT perfúzió és terheléses SPECT vizsgálat előtt.

Míg a regadenozon terheléses SPECT képalkotó vizsgálat 100 alanyánál 0–1 reverzibilis defektust (azaz nincs ischaemia) és 10 alanyánál ≥ 2 reverzibilis defektust (azaz ischaemiát) azonosított, addig a regadenozon terheléses MDCT képalkotás 85 alanyánál 0–1 reverzibilis defektust és 25 alanyánál ≥ 2 reverzibilis defektust azonosított. A regadenozon terheléses SPECT és a regadenozon terheléses MDCT MPI közötti egyezési arány 87% volt (95% CI: 77%, 97%).

Szuboptimális fizikai terheléses teszt

A regadenozon hatásosságát és biztonságosságát értékelték szuboptimális fizikai terhelésű betegeknek az EXERRT elnevezésű nyílt, randomizált, multicentrikus, nem alacsonyabbrendűségi vizsgálatban, mely során a betegek vagy a normalizálódási időszak 3. percében (fizikai terhelés + regadenozon) vagy legalább 1 órával később, nyugalmi állapotban (csak regadenozon) kaptak regadenozont.

Mind az 1404 beteg esetében végeztek kiindulási SPECT MPI vizsgálatot az ASNC 2009 (*American Society of Nuclear Cardiology*) iránymutatás alapján.

A betegek a standard vagy módosított Bruce-protokoll szerint kezdték meg a fizikai terhelést. Azoknak a betegeknek, akik nem érték el a maximális várható pulzusszám legalább 85%-át és/vagy legalább az 5 METS (metabolikus ekvivalens) értéket, a normálállapot visszaállítása érdekében 3-5 perces gyaloglást rendeltek, melynek első 3 perce után történt az 1:1 arányú randomizálás.

Ennélfogva 1147 beteget randomizáltak két csoportba: 578 beteget a fizikai terhelés + regadenozon csoportba 3 perces normalizálódással, és 569 beteget a csak regadenozon csoportba az 1 órával később, nyugalmi állapotban történő regadenozon alkalmazással.

Mindkét csoport betegeit SPECT miokardiális perfúziós vizsgálatnak (MPI) vetették alá a regadenozon alkalmazás után 60-90 perccel.

A nyugalmi állapotban végzett kiindulási MPI vizsgálat, a fizikai terhelés + regadenozon csoport MPI vizsgálata, valamint a csak regadenozon csoport MPI vizsgálata alkották az MPI 1 fázist.

Ezt követően, 1-14 nappal később mindkét csoport betegei újabb regadenozonnal végzett terheléses MPI vizsgálaton estek át fizikai terhelés nélkül.

A nyugalmi állapotban végzett kiindulási MPI vizsgálat és a mindkét csoport esetében 1-14 nappal később, fizikai terhelés nélkül végzett MPI vizsgálatok alkották az MPI 2 fázist.

Az MPI 1 és MPI 2 felvételeit hasonlították össze perfúziós defektusok megléte vagy hiánya alapján. Az MPI 1 (fizikai terhelés + regadenozon) és MPI 2 felvételek egyezésének mértéke hasonló volt az MPI 1 (csak regadenozon) és MPI 2 felvételek egyezésének mértékével.

A fizikai terhelés + regadenozon csoporthoz tartozó két beteg esetében súlyos szívvel kapcsolatos mellékhatást jelentettek. Az esetek felülvizsgálata során kiderült, hogy mindkét betegnél jelentkeztek ischaemiás tünetek és EKG változások a fizikai terhelés vagy a normalizálódási időszak során, a regadenozon alkalmazását megelőzően.

Nem tapasztaltak súlyos szívvel kapcsolatos mellékhatásokat azoknál a betegeknél, akik az elégtelen fizikai terhelést követően, 1 órával később kaptak regadenozont.

FFR-mérés

Az FFR mérésére öt független vizsgálatot végeztek. Összesen 249 olyan beteg kapott regadenozont, akiknél az FFR invazív mérésével kapcsolt coronarográfia elvégzése klinikailag indokolt volt. Ezek közül a betegek közül 88 kétszer kapta a regadenozont. Az FFR-t az adenzin iv. infúziója és a regadenozon iv. injekciója (400 µg) után mérték. Először az adenzint adták be, amit a regadenozon követett, mivel az általa okozott hyperaemia kiszámíthatatlan ideig tart, és a mért FFR értékeket összehasonlították.

A leggyakoribb cardiovascularis állapotok a betegek kórtörténetében szereplő hypertonia, dyslipidaemia/hypercholesterinaemia, diabetes mellitus, dohányzás, korábbi PCI és korábbi MI voltak.

Az FFR méréshez az indukálható ischaemia diagnózisát állították fel 0,8-as értékű FFR mérési eredmény alapján (0,8 feletti érték jelenti az indukálható ischaemia hiányát, ezzel szemben a 0,8 és az alatti érték jelenti az indukálható ischaemia jelenlétét). A szenzitivitás, specificitás és pontossági arány becslésére az adenozt aranystandardként kezelték.

Vizsgálat	Szenzitivitás	Specificitás	Osztályozási konszenzus Cohen-féle kapp
Stolker <i>et al.</i> 2015 (n = 149)	98%	97%	0,94
van Nunen <i>et al.</i> 2015 (n = 98)	98%	95%	0,94

Aminofillin

Pulzáló Doppler-ultrahangvizsgálattal mérve kimutatták, hogy a 400 mikrogramm regadenozon alkalmazása után 1 perccel (100 mg, lassú intravénás injekcióban 60 másodpercen át) beadott aminofillin a szívkáptérezésen áteső betegeknél lerövidítette a regadenozonra adott, a koszorúér véráramlásban kialakuló válaszreakció idejét. Az aminofillint a regadenozon mellékhatásainak enyhítésére alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

Koffein hatása

Egy vizsgálat során, amelybe regadenozonnal végzett terheléses SPECT MPI vizsgálaton áteső felnőtteket vontak be, és randomizáltak placebóra (n = 66) vagy koffeinre (200 mg, n = 70 vagy 400 mg, n = 71), amelyet a vizsgálat előtt 90 perccel adtak be, a koffein hátrányosan befolyásolta a reverzibilis perfúziós defektusok kimutatásának pontosságát (p<0,001). Nem volt statisztikai különbség a 200 mg-os és 400 mg-os koffein és a regadenozon között. A 200 mg vagy 400 mg koffeinnek a regadenozon plazmakoncentrációjára sem volt nyilvánvaló hatása.

Biztonságossági és tolerálhatósági vizsgálatok

Az ADVANCE MPI 1 és ADVANCE MPI 2-vizsgálatokban az alábbi, a regadenozont és az adenozt összehasonlító, előre meghatározott biztonságossági és tolerálhatósági végpontok érték el statisztikai szignifikanciát: (1) a kipirulás, mellkasi fájdalom és dyspnoe tünetcsoportok esetén mind a jelenlét, mind a súlyossági összpontszám alacsonyabb volt a regadenozon esetében ($0,9 \pm 0,03$), mint az adenoznál ($1,3 \pm 0,05$); (2) a kipirulás (21% vs 32%), mellkasi fájdalom (28% vs 40%), és a „torok-, nyak- vagy állkapocsfájdalom” (7% vs 13%) tünetcsoportok kevésbé gyakran fordultak elő a regadenozon esetében; a fejfájás (25% vs 16%) incidenciája nagyobb volt a regadenozon esetében.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztályban halasztást engedélyez a regadenozon vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően myocardialis perfúziós zavarokban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A regadenozont intravénás injekcióban adják be a farmakológiai terheléssel végzett MPI-hez. A regadenozon plazmakoncentráció-idő profilja egészséges önkénteseknél többszörösen exponenciális természetű, és a legjobban a 3 kompartmentes modellel jellemezhető. A regadenozon maximális plazmakoncentrációját a regadenozon injekció beadását követő 1 - 4 percen belül, a farmakodinámias válasz kialakulásával párhuzamosan éri el (lásd 5.1 pont). E kezdeti fázis felezési ideje körülbelül 2 - 4 perc. Ezt követi egy köztes, átlagosan 30 perces felezési idejű fázis, amely egybeesik a farmakodinámias hatás megszűnésével. A terminális fázis a plazmakoncentráció csökkenéséből áll, amelynek felezési ideje körülbelül 2 óra. Egészséges önkénteseknél a 0,003-0,02 mg/ttkg (vagy

körülbelül 0,18-1,2 mg) dózistartományban a clearance, a terminális felezési idő és az eloszlási térfogat láthatóan nem függ az adagtól.

Eloszlás

A regadenozon közepes mértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (25-30%).

Biotranszformáció

A regadenozon metabolizmusa emberben nem ismert. Patkány, kutya és humán máj mikroszómákkal, illetve humán hepatocyttal történő inkubálás nem vezetett kimutatható regadenozon metabolitok termeléséhez. ¹⁴C-radioaktív izotóppal jelzett regadenozon patkányoknak és kutyáknak történő intravénás beadását követően a radioaktivitás legnagyobb része (85-96%) változatlan regadenozon formájában ürült. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a regadenozon metabolizmusa nem játszik jelentős szerepet a regadenozon eliminációjában.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél a regadenozon 57%-ban változatlan formában ürül a vizelettel (tartomány 19-77%). Átlagos plazma clearance-e 450 ml/perc körüli, azaz meghaladja a glomerulus filtrációs rátát. Ez arra utal, hogy a renális tubularis szekréciónak szerepe van a regadenozon eliminációjában.

Többszörös injekciók

A regadenozon legfeljebb három, egymást követő injekcióját (100 és 200 µg) egészséges önkénteseknél, illetve egymást követően adott két, 400 µg-os dózist egészséges önkénteseknél, valamint olyan betegeknél vizsgálták, akiknél FFR-t végeztek. A szívfrekvencia átmeneti, dózisfüggő emelkedése alakult ki a regadenozon minden dózisának beadását követően, míg a szisztémás vérnyomásra gyakorolt, a dózissal összefüggő konzisztens hatást nem figyeltek meg. Az átlagos plazmakoncentráció dózisfüggő módon, és az egymást követő dózisok mellett az egészséges önkénteseknél megfigyelt módon emelkedett.

Különleges betegcsoportok

Az egészséges alanyoktól és betegektől nyert populációs farmakokinetikai adatok elemzése alapján a regadenozon clearance-e a kreatinin-clearance (ClCr) csökkenésével párhuzamosan csökken, a testsúly növekedésével párhuzamosan pedig nő. Az életkor, a nem és a rassz csak minimálisan befolyásolja a regadenozon farmakokinetikáját.

Veseelégtelenség

A regadenozon kiürülését 18, különböző veseműködésű betegnél és 6 egészséges önkéntesnél vizsgálták. A veseelégtelenség mértékének fokozódásával – enyhétől (ClCr 50 - < 80 ml/perc) a közepesen súlyoson (ClCr 30 - < 50 ml/perc) át a súlyos veseelégtelenségig (ClCr < 30 ml/perc) – a vizelettel változatlan formában ürülő regadenozon-frakció és a vese clearance csökkent, ami egészséges alanyokkal (ClCr ≥ 80 ml/perc) összehasonlítva az eliminációs felezési idők és az AUC értékek növekedését eredményezte. A megfigyelt maximális plazmakoncentrációk és a becsült eloszlási térfogatok azonban mindegyik csoportban hasonlóak voltak. A plazmakoncentráció-idő profilok az adagolást követő kezdeti szakaszokban, amikor a farmakológiai hatások nagy része megfigyelhető, nem módosultak jelentősen. Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél adagmódosítás nem szükséges.

A regadenozon farmakokinetikáját dialízis kezelés alatt álló betegeknél nem vizsgálták.

Májelégtelenség

A regadenozon több mint 55%-a változatlan formában ürül a vizelettel és a clearance-et csökkentő tényezők az adagolást követő kezdeti szakaszokban, amikor a klinikailag jelentős farmakológiai hatások megfigyelhetők, nem befolyásolják a plazmakoncentrációt. A regadenozon farmakokinetikai paramétereit nem vizsgálták külön a különböző fokú májelégtelenségben szenvedő alanyokban. Ugyanakkor a két, fázis III klinikai vizsgálat adatainak utólagos elemzése alapján a regadenozon farmakokinetikája nem módosult a betegek azon kis alcsoportjában, amelyben a laboratóriumi értékek károsodott májműködésre utaltak (a transzaminázok 2,5-szeres emelkedése, a szérumbilirubin vagy a prothrombin idő 1,5-szeres emelkedése). Májelégtelenségben szenvedő betegeknél adagmódosítás nem

szükséges.

Idős betegek

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor csekély hatással van a regadenozon farmakokinetikájára. Idős betegeknél adagmódosítás nem szükséges.

Gyermekek

A regadenozon farmakokinetikai paramétereit gyermekpopulációban (18 éves kor alatt) még nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeres és ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, vagy embrionális-magzati fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az anyai és magzati toxicitás jeleit megfigyelték patkányokban és nyulakban (csökkent magzati súly, késleltetett csontosodás [patkányok], csökkent alomméret és az élő magzatok számának csökkenése [nyulak]), azonban teratogenitást nem észleltek. A regadenozon ismételt napi alkalmazását követően az emberek számára javasolt dózist jelentősen meghaladó adagoknál magzati toxicitást figyeltek meg. Termékenységi és pre-, illetve postnatalis vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-dihidrogén-foszfát
propilénglikol
nátrium-edetát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml-es oldat egyszer használatos, 5 ml-es vagy 7 ml-es, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben (butil) gumidugóval és alumínium biztonsági zárral lezárva.

A csomagolás 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ezt a gyógyszert a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy elszíneződés.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvégia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/643/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. 09. 06.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. 04. 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvégia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rapiscan 400 mikrogramm oldatos injekció
regadenozon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mikrogramm regadenozont tartalmaz injekciós üvegenként, 5 ml oldatban (80 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát, propilénglikol, nátrium-edetát, injekcióhoz való víz.

További információért olvassa el a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A készítmény kizárólag a megfelelő kardiális monitorozáshoz és az újraélesztéshez szükséges felszereléssel ellátott egészségügyi intézményben adható be.
Kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvégia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/643/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Rapiscan 400 mikrogramm oldatos injekció
regadenozon
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

400 mikrogramm

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rapiscan 400 mikrogramm oldatos injekció regadenozon

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rapiscan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rapiscan alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Rapiscan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rapiscan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rapiscan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rapiscan hatóanyaga a **regadenozon**, amely a „*koszorúér-tágító gyógyszerek*” csoportjába tartozik. Hatására a szív verőerei kitágulnak, a szívverések száma emelkedik, ezáltal több vér áramlik a szívizomzatba.

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

A Rapiscant a szív képalkotó vizsgálatainak egyik típusánál, az úgynevezett „*miokardiális perfúziós szcintigráfia vizsgálatnál*” használják felnőttek esetében.

A képalkotó vizsgálat során egy diagnosztikai gyógyszert használnak képalkotáshoz. Ezek a képek megmutatják, milyen mértékben áramlik vér a szívizomzatba. A képalkotó vizsgálat előtt rendszerint futópadon végzett testmozgással terhelik a szívet. A testmozgás alatt kis mennyiségű diagnosztikai gyógyszert fecskendeznek be a testbe, gyakran az egyik kéz vénájába. Ezt követően képek készülnek a szívről, és az orvos látja, hogy a szívizom vérellátása megfelelő-e terhelés alatt.

Ha Ön nem képes a szív számára elegendő igénybevételt jelentő testmozgásra, Rapiscan injekciót fognak Önnek adni, hogy a szív számára hasonló nagyságú igénybevételt biztosítsanak, hogy az fokozza a véráramlást.

Rapiscan-t a szív verőereinek katéterezése és képalkotó vizsgálatai során is alkalmazzák (invazív koszorúér-festés) a szív verőereinek kitágítására, hogy megmérjék az egy vagy több artéria szűkülete által okozott nyomáskülönbséget. A szívkatéterezés során egy katéternek nevezett hosszú, vékony csövet vezetnek be az Ön comb- vagy alkari artériájába, és az erein keresztül a szívéig vezetik fel. Lehetséges, hogy a katéterezést végző orvos meg akarja mérni a szív egy vagy több verőérének szűkülete miatti nyomáskülönbséget (frakcionális áramlási rezerv).

2. Tudnivalók a Rapiscan alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rapiscan-t

- ha **alacsony a pulzusszáma** (*magasfokú szívblokk vagy szinuszcsozó-betegség*), és nincs beültetett szívritmusszabályozója.

- ha váratlanul fellépő **mellkasi fájdalom jelentkezik** (*instabil angina*), amely kezelésre nem javul.
- ha **alacsony a vérnyomása** (*hipotónia*).
- ha **szívelégtelensége** van.
- ha allergiás a regadenozonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével mielőtt Rapiscan-t kapna.

A Rapiscan alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha **nemrégiben súlyos szívbetegsége** volt (*például szívroham vagy szívritmuszavar*).
- ha olyan szívritmusa van, amikor szívverése gyors vagy szabálytalan (*pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter*)
- ha nem beállított magas vérnyomása van, különösen, ha ez az utóbbi időben orrvérzéssel, fejfájással vagy homályos-, illetve kettőslátással járó epizódokkal társult.
- ha Önnek kisebb szélütése (úgynevezett tranziens iszkémiás attackja) van
- ha **hosszú QT-szindróma** elnevezésű szívritmuszavarban szenved.
- ha előfordult Önnél **szívblokk** (amely lelassíthatja a szívet) vagy **nagyon alacsony a pulzusszáma**.
- ha bármilyen **szív- vagy érrendszeri betegsége** van, különösen, ha az a vérnyomáscsökkenés hatására **rosszabbodik**. Ezek közé tartozik az alacsony vértérfogat (*amelyet okozhat például súlyos hasmenés vagy kiszáradás vagy vízajtó tabletták szedése*), a szív körüli gyulladás (*perikarditisz*) és a szívbillentyűk vagy a szívben lévő verőerek betegségeinek egyes formái (*például az aortabillentyű vagy a kéthegyű szívbillentyű szűkülete*).
- ha olyan betegsége van, amely görcsrohamokkal jár, mint például az epilepszia, illetve ha volt már valaha görcsroham.
- ha **asztmás vagy tüdőbeteg**.

Ha a fentiek bármelyike fennáll Önnél, **az injekció beadása előtt tájékoztassa kezelőorvosát.**

Gyermekek és serdülők

A Rapiscan 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Rapiscan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különös elővigyázatosság szükséges a következő gyógyszerekkel kapcsolatban:

- **teofillin**, amely az asztma és egyéb tüdőbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer, a Rapiscan beadását **megelőző legalább 12 órában tilos alkalmazni**, mert ez blokkolhatja a Rapiscan hatását.
- **dipiridamol**, amely a vérrögök képződésének megelőzésére alkalmazott gyógyszer, a Rapiscan beadását **megelőző legalább két napban tilos alkalmazni**, mert ez módosíthatja a Rapiscan hatását.

A Rapiscan egyidejű alkalmazása étellekkel és itallal

A Rapiscan beadását megelőző legalább 12 órában ne fogyasszon koffeintartalmú ételt vagy italt (például teát, kávé, kakaót, kólát vagy csokoládét). Erre azért van szükség, mert a koffein kedvezőtlenül befolyásolhatja a Rapiscan hatását.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt Rapiscan-t alkalmaznak Önnél, tájékoztassa orvosát,

- ha Ön **terhes**, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Nem áll rendelkezésre megfelelő információ a Rapiscan terhes nőknél történő alkalmazását illetően. Állatkísérletekben káros hatásokat észleltek, az azonban nem ismert, hogy ezek veszélyt jelentenek-e az emberekre. Orvosa csak akkor fog Önnek Rapiscan-t adni, ha az kifejezetten szükséges.
- ha **szoptat**. Nem ismert, hogy a Rapiscan bekerül-e az anyatejbe. Ön csak akkor fog Rapiscan-t kapni, ha orvosa azt szükségesnek látja. A Rapiscan beadása után legalább 10 órán át kerülnie

kell a szoptatást.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene alkalmazni, beszélje meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rapiscan szédülést válthat ki. Egyéb olyan tüneteket is okozhat (fejfájás vagy légszomj), amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ezek a hatások rendszerint nem tartanak 30 percnél tovább. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, amíg ezek a hatások nem javulnak.

A Rapiscan nátriumot tartalmaz

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz. A Rapiscan beadása után 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot adnak be Önnek, amely 45 mg nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. Hogyan adják be a Rapiscan-t?

A Rapiscan injekciót egészségügyi szakember (orvos, nővér vagy szakápoló) **adja be** olyan egészségügyi intézményben, ahol szívét és vérnyomását folyamatosan ellenőrizni tudják. A 400 mikrogramm/5 ml-es oldat egyszeri adagját közvetlenül egy vénába fecskendezik be. Az injekció teljes beadása körülbelül 10 másodpercig tart. A beadott adag nem függ az Ön testsúlyától.

Emellett egy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciót (5 ml) és kis mennyiségű diagnosztikai gyógyszert tartalmazó injekciót **is kap majd**.

A Rapiscan beadásakor szívverése felgyorsul. Szívverését és vérnyomását folyamatosan figyelemmel fogják kísérni.

A Rapiscan injekció beadása után ülve vagy fekvé kell maradnia, amíg szívverése és vérnyomása visszatér a normális értékére. Az orvos, a nővér vagy a szakápoló szól majd Önnek, ha felkelhet.

Miután elegendő idő telt el ahhoz, hogy a diagnosztikai gyógyszer eljusson a szívizomba, a szívről felvételt készítenek.

A szív artériáinak katéterezése során kezelőorvosa megmérheti a szív egy vagy több artériájának szűkülete miatti nyomáskülönbséget (frakcionális áramlási rezerv/*fractional flow reserve* – FFR/ néven is ismert eljárás).

Ha szükségesnek ítélik, ugyanaz alatt a katéterezés alatt egy második 400 mikrogrammos adag is befecskendezhető az FFR-mérés céljára adott első adag után legalább 10 perccel. A teljes eljárás ideje alatt figyelemmel fogják kísérni a szívverésszámot és a vérnyomást.

Ha az előírtnál több Rapiscan-t adtak be Önnek

Néhány betegnél kipurulás, szédülés és felgyorsult szívverés fordult elő, ha az előírtnál több Rapiscan-t adtak be nekik. Ha kezelőorvosa úgy véli, hogy súlyos mellékhatások léptek fel Önénél, vagy a Rapiscan hatása túlságosan elhúzódik, akkor ezeknek a hatásoknak a csökkentése érdekében egy aminofillin nevű gyógyszert adhat be Önnek injekcióban.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások általában enyhék. Rendszerint röviddel a Rapiscan injekció beadása után jelentkeznek, és általában 30 percen belül el is múlnak. Általában semmilyen kezelést nem igényelnek.

A súlyosabb mellékhatások közé tartoznak:

- hirtelen szívéleállás vagy a szív károsodása, szívblokk (a szív elektromos ingerületvezető rendszerének a zavara, amikor a jel nem tud átjutni a felső üregekről az alsó üregekre), szapora szívverés
- alacsony vérnyomás, amely ájuláshoz vagy kisebb szélütéshez vezethet (amelyek az arcizmok erőtlenségét vagy beszédképtelenséget okozhatnak). Ritkán a Rapiscan szélütést (más néven cerebrovaszkuláris eseményt) is okozhat.
- a Rapiscan-injekció beadását követően azonnali vagy később kialakuló allergiás reakció jelentkezhet, amely bőrkiütést, csalánkiütést, a szem vagy a torok közelében kialakuló bőr alatti duzzanatot, a torokban jelentkező szorító érzést, valamint nehézlégzést okozhat.

Azonnal értesítse orvosát, ha úgy véli, hogy Önnél súlyos mellékhatások jelentkeznek. Orvosa ekkor egy aminofillin nevű gyógyszert adhat be Önnek injekcióban, amely csökkenti ezeket a hatásokat.

Nagyon gyakori

(10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás, szédülés
- légszomj
- mellkasi fájdalom
- a szív elektromos aktivitását mérő vizsgálat eredményeinek (elektrokardiogram) változásai
- kipirulás
- gyomorpanaszok

Gyakori

(10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szív táji fájdalom (angina), szívritmuszavar, szapora szívverés, egy szívverés kimaradásának érzése, szívroham, túl erős vagy gyors szívverés (palpitáció)
- alacsony vérnyomás
- szorító érzés a torokban, torok irritáció, köhögés
- hányás, hányinger
- rosszullét vagy gyengeség
- fokozott verejtékezés
- hát-, kar-, láb-, nyak- vagy állkapocsfájdalom
- kellemetlen érzés a csontokban és izmokban
- bizsergés, csökkent érzékelés, az ízérzékelés megváltozása
- kellemetlen érzés a szájban

Nem gyakori

(100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hirtelen szívéleállás vagy szív károsodás, szívblokk (a szív elektromos ingerületvezető rendszerének zavara, amikor a jel nem tud átjutni a felső üregekről az alsó üregekre), lassú szívverés
- görcsrohamok, ájulás, mini szélütések (amelyek az arcizmok erőtlenségét vagy beszédképtelenséget okozhatnak), csökkent éberség (amelyhez eszméletlen állapot is tartozhat), reszketés, álmoság,
- allergiás reakció, amely bőrkiütést, csalánkiütést, a szem vagy a torok közelében kialakuló bőr alatti duzzanatot, a torokban jelentkező szorító érzést, valamint nehézlégzést okozhat
- sípoló légzés
- szapora légzés
- magas vérnyomás, sápadtság, hideg végtagok
- homályos látás, szemfájdalom
- szorongás, alvászavar
- fülcsengés
- puffadás, hasmenés, nem szándékos székletürítés

- a bőr kivörösödése
- ízületi fájdalom
- az injekció beadási helyének környékén fellépő fájdalom vagy kellemetlen érzés, fájdalom a testben

Nem ismert

(a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- nehézlégzés (bronchospasmus)
- légzésleállítás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rapiscan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A Rapiscan-t tilos használni, ha az oldat elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét. A gyógyszer tárolásáért és ártalmatlanításáért az egészségügyi szakemberek felelősek.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rapiscan?

A készítmény hatóanyaga a regadenozon. 400 mikrogramm regadenozont tartalmaz Rapiscan injekciós üvegenként, 5 ml oldatban.

Egyéb összetevők: nátrium-edetát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát, propilénlikol, injekcióhoz való víz.

Milyen a Rapiscan készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rapiscan oldatos injekció tiszta, színtelen, látható részecskéktől mentes oldat. A Rapiscan egy darab, egyszer használatos, gumidugóval és alumínium kupakkal lezárt injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba. A Rapiscan 5 ml-es vagy 7 ml-es injekciós üvegben kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norvégia

Gyártó

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvégia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. Hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Rapiscant gyors, 10 másodperces injekció formájában, 22G-s vagy nagyobb kanült vagy tűt használva, egy perifériás vénába kell beadni.

Közvetlenül a Rapiscan injekció beadása után 5 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni.

A myocardialis perfúziós képalkotáshoz használt diagnosztikai szert 10-20 másodperccel a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció után kell beadni. A diagnosztikai szer közvetlenül ugyanabba a kanülbe is beadható, mint a Rapiscan.

A Rapiscant gyors, 10 másodperces injekció formájában, 22G-s vagy nagyobb kanült vagy tűt használva, egy perifériás vénába kell beadni. Közvetlenül a Rapiscan injekció beadása után 10 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni. Standard katéterezési és FFR-mérési technikákat kell követni, és az FFR-t a Pd/Pa állandó hyperaemia ideje alatt elért legalacsonyabb értékeként kell mérni.

Ha szükségesnek ítélik, ugyanazon katéterezési eljárás során egy 400 mikrogrammos második adag is beinjektálható az FFR-mérés céljára adott első adag után legalább 10 perccel.

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Ezt a gyógyszert a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy elszíneződés.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

További információkért kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.