

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapiscan 400 mikrogramų injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone (5 ml tirpalo) yra 400 mikrogramų regadenozono (80 mikrogramų/ml).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Šis vaistinis preparatas vartojamas tik diagnostikai.

Rapiscan yra selektyvus vainikinių kraujagyslių vazodilatatorius, vartojamas suaugusiems kaip farmakologinė stresą sukelianti medžiaga, skirta:

- miokardo perfuzijos vaizdavimo (MPV) metu pacientams, kuriems negalimas pakankamas streso sukėlimas fizine veikla.
- vienos vainikinės arterijos stenozės frakcinio srauto rezervui (FSR) išmatuoti invazinės vainikinės angiografijos metu, kai pakartotinių FSR matavimų nenumatoma (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rapiscan leidžiama vartoti tik medicinos įstaigose, kuriose yra širdies veiklos stebėjimo ir gaivinimo priemonės.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena 400 mikrogramų regadenozono (5 ml) injekcija į periferinę veną; dozės pagal kūno svorį koreguoti nereikia.

Bent 12 valandų prieš Rapiscan vartojimą pacientai turi vengti vartoti bet kokių produktų, kurių sudėtyje yra metilksantinų (pvz., kofeino), ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra teofilino (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu galima, dvi dienas prieš Rapiscan vartojimą reikia nutraukti dipiridamolio vartojimą (žr. 4.5 skyrių).

Siekiant sumažinti sunkias ir (arba) išliekančias nepageidaujamas reakcijas į regadenozoną, galima vartoti aminofiliną, tačiau jo negalima vartoti tik siekiant nutraukti Rapiscan sukeltus traukulius (žr. 4.4 skyrių).

Regadenozonas sukelia greitą širdies susitraukimų dažnio padidėjimą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Pacientai turi sėdėti arba atsigulti, juos reikia dažnai stebėti po injekcijos arba kol EKG parametrai, širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis vėl taps tokie patys, kokie buvo prieš pavartojant dozę.

Kartotinis vartojimas

Naudojimui MPV: šį preparatą galima vartoti tik kartą per 24 valandų laikotarpį. Šio preparato kartotinio vartojimo saugumas ir toleravimas per 24 valandų laikotarpį nebuvo nustatytas.

Naudojimui FSR matuoti: šį preparatą galima vartoti ne daugiau nei du kartus per 24 valandų laikotarpį su intervalu, kuris negali būti trumpesnis kaip 10 minučių. Dvikartinio pavartojimo per parą su 10 minučių intervalu atveju, išsamių duomenų apie antrosios Rapiscan injekcijos saugumą nėra.

Vaikų populiacija

Regadenozono saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti.

Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų nepakankamumas

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų nepakankamumas

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Miokardo perfuzijos vaizdavimas (MPV):

- Rapiscan injekciją reikia leisti greitai per 10 sekundžių į periferinę veną, naudojant 22 dydžio arba didesnio skersmens kateterį arba adatą.
- Po Rapiscan injekcijos reikia nedelsiant leisti 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo dozę.
- MPV atlikimo protokolas turi atitikti klinikinės praktikos gaires.

Frakcinio srauto rezervo (FSR) matavimas:

- Rapiscan injekciją reikia leisti greitai per 10 sekundžių į periferinę veną, naudojant 22 dydžio arba didesnio skersmens kateterį arba adatą.
- Po Rapiscan injekcijos reikia nedelsiant leisti 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo dozę.
- FSR būtina matuoti žemiausiame Pd/Pa lygyje nuolatinės hiperemijos metu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Antrojo ar trečiojo laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada arba sinusinio mazgo funkcijos sutrikimas, nebent pacientas turi veikiantį dirbtinį širdies stimuliatorių.
- Nestabilioji krūtinės angina, kuri nestabilizuota gydymu vaistiniais preparatais.
- Sunki hipotenzija.
- Širdies nepakankamumo dekompenсуotos stadijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Regadenozonas gali sukelti sunkias ir gyvybei pavojingas reakcijas, įskaitant žemiau išvardytas (taip pat žr. 4.8 skyrių). Reikia nuolatos stebėti EKG ir dažnai tikrinti pagrindinius organizmo būklės rodmenis arba kol EKG parametrai, širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis vėl taps tokie patys, kokie buvo prieš pavartojant dozę. Regadenozonas reikia vartoti atsargiai ir tik medicinos įstaigose,

kuriose yra širdies veiklos stebėjimo ir gaivinimo priemonės. Aminofiliną galima vartoti dozėmis nuo 50 mg iki 250 mg lėtai leidžiant injekciją į veną (nuo 50 mg iki 100 mg per 30-60 sekundžių) sunkioms ir (arba) išliekančioms nepageidaujamoms reakcijoms į regadenozonas sumažinti, tačiau jo negalima vartoti tik siekiant nutraukti regadenozonas sukeltus traukulius.

Miokardo išemija

Farmakologinių stresą sukeliančių medžiagų, tokių kaip regadenozonas, sukelta išemija gali lemti mirtiną širdies sustojimą, gyvybei pavojingus skilvelių ritmo sutrikimus ir miokardo infarktą.

Regadenozonas reikia atsargiai vartoti pacientams, neseniai persirgusiems miokardo infarktu. Į vienkartinės fotonų emisijos kompiuterinės tomografijos (angl. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) klinikinius MPV tyrimus, atliekamus su regadenozonu, nebuvo įtraukti pacientai, neseniai persirgę (per paskutinius 3 mėnesius) miokardo infarktu.

Į klinikinius FSR matavimo tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, sergantys ūminiu miokardo infarktu arba ūminiu miokardo infarktu persirgę per paskutiniąsias 5 dienas.

Sinoatrialinė ir atrioventrikulinio mazgo blokada

Adenozino receptorių agonistai, įskaitant regadenozoną, gali slopinti sinoatrialinę (SA) ir AV mazgus bei sukelti pirmojo, antrojo ar trečiojo laipsnio AV blokadą arba sinusinę bradikardiją.

Hipotenzija

Adenozino receptorių agonistai, įskaitant regadenozoną, sukelia arterijų išsiplėtimą ir hipotenziją. Sunkios hipotenzijos rizika gali būti didesnė pacientams, kuriems yra autonominės nervinės veiklos sutrikimai, kuriems pasireiškia hipovolemija, kairiosios vainikinės arterijos pagrindinio kamieno stenozė, sergantiems vožtuvine širdies liga, sukeliančia stenozę, perikarditu ar esant skysčio perikardo ertmėje, arba vainikinių arterijų liga, sukeliančia stenozę, kai pasireiškia smegenų kraujagyslių nepakankamumas.

Padidėjęs kraujospūdis

Regadenozonas gali lemti kliniškai reikšmingą kraujospūdžio padidėjimą, kuris kai kuriems pacientams gali sukelti hipertenzinę krizę (žr. 4.8 skyrių). Stipraus kraujospūdžio padidėjimo rizika gali būti didesnė pacientams, kuriems pasireiškia nekontroliuojama hipertenzija. Reikėtų apsvarstyti galimybę atidėti regadenozonas vartojimą tol, kol kraujospūdis bus gerai kontroliuojamas.

Vartojimas fizinio krūvio metu

Regadenozonas vartojimas fizinio krūvio metu buvo susijęs su sunkiomis nepageidaujamomis reakcijomis, įskaitant hipotenziją, hipertenziją, apalpinimą ir širdies sustojimą. Pacientams, kuriems anksčiau buvo bet kokių ūmios miokardo išemijos simptomų ar požymių fizinio krūvio ar sveikimo metu, tikėtina ypač didelė sunkių nepageidaujamų reakcijų rizika.

Praeinantys smegenų išemijos priepuoliai ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimas

Regadenozonas gali sukelti praeinantį smegenų išemijos priepuolį (žr. 4.8 skyrių). Vaistui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie galvos smegenų kraujotakos sutrikimo atvejus.

Traukulių rizika

Rapiscan reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba kuriems yra kitų rizikos veiksnių, galinčių sukelti traukulius, įskaitant traukulių pasireiškimo slenkstį sumažinančių vaistinių preparatų vartojimą tuo pačiu metu (pvz., antipsichotikų, antidepresantų, teofilinų, tramadolio, sisteminių steroidų ir kvinolono).

Aminofilino reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių arba kuriems yra kitų rizikos veiksnių, galinčių sukelti traukulius, nes tai gali pratęsti traukulius arba sukelti kelis priepuolius dėl jo traukulius sukeliančio poveikio, todėl nerekomenduojama aminofilino vartoti tik siekiant nutraukti regadenozono sukeltus traukulius.

Prieširdžių virpėjimas ir plazdėjimas

Regadenozonas reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatytas prieširdžių

virpėjimas arba plazdėjimas. Vaistinių preparatų pateikus į rinką, buvo gauta pranešimų apie prieširdžių virpėjimo pasunkėjimo arba pasikartojimo atvejus po regadenozonas pavartojimo.

Bronchokonstrikcija

Regadenozonas gali sukelti bronchokonstrikciją ir kvėpavimo sustojimą (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga arba yra įtariami, kad gali sirgti bronchokonstriktine liga, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba astma. Prieš vartojant regadenozonas reikia pasirūpinti tinkamais bronchus plečiančiais preparatais ir gaivinimo priemonėmis.

Ilgą QT sindromas

Regadenozonas aktyvina simpatinę nervų sistemą ir pacientams, sergantiems ilgo QT sindromu, gali padidinti skilvelinių tachiaritmijų riziką.

Perspėjimai, susiję su pagalbinėmis medžiagomis

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Tačiau 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale, kuris leidžiamas po regadenozonas, yra 45 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metilksantinai

Metilksantinai (pvz., kofeinas ir teofilinas) yra nespecifiniai adenozino receptorių antagonistai ir gali trikdyti regadenozono plečiamąjį poveikį (žr. 5.1 skyrių). Bent 12 valandų prieš regadenozonas vartojimą pacientai turi vengti vartoti bet kokių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metilksantinų, ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra teofilino (žr. 4.2 skyrių).

Dipiridamolis

Dipiridamolis padidina adenozino koncentraciją kraujyje, o atsakas į regadenozoną gali pakisti, kai adenozino koncentracija kraujyje padidėja. Jeigu galima, dvi dienas prieš regadenozonas vartojimą reikia nutraukti dipiridamolį vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Širdį veikiantys vaistiniai preparatai

Klinikinių tyrimų metu Rapiscan skirtas pacientams, kurie vartojo kitų širdį veikiančių vaistinių preparatų (pvz., β -blokatorių, kalcio kanalų blokatorių, AKF inhibitorių, nitratų, širdies glikozidų ir angiotenzino receptorių blokatorių), – jokio poveikio regadenozonas saugumui ar veiksmingumui nestebėta.

Kitokia sąveika

Regadenozonas neslopina CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4 substratų metabolizmo žmogaus kepenų mikrosomose, dėl to mažai tikėtina, kad jis gali keisti šių citochromo P450 fermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų farmakokinetiką.

Regadenozonas reikšmingai neslopina OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 ar ENT2 nešiklių esant 1 μ mol/l koncentracijai, o turimų duomenų nepakanka išvada dėl sąveikos rizikos nešiklių lygmenyje pateikti, nes dauguma atvejų buvo vertinama tik viena koncentracija.

Regadenozonas gali sukelti vidutinio intensyvumo slopinamąjį poveikį aktyviam inkstuose veikiančiam nešikliui OCT2; manoma, kad jis yra BCRP, ENT1 ar ENT2 valdomos pernašos substratas. Tačiau, atsižvelgiant į siūlomą vartojimo trukmę, nemanoma, kad vaistų nešiklių poveikis galėtų būti svarbus klinikiniu požiūriu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie regadenozonas vartojimą nėštumo metu nėra. Vaisiaus ir naujagimio

vystymosi tyrimų su gyvūnais atlikta nebuvo. Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimuose stebėtas toksinis poveikis vaisiui (žr. 5.3 skyrių), tačiau teratogeninio poveikio nestebėta. Galima rizika žmogui nėra žinoma. Rapiscan nėštumo metu vartoti negalima, nebent tai būtina.

Žindymas

Nežinoma, ar regadenozonas išsiskiria į motinos pieną. Regadenozono išsiskyrimas į pieną su gyvūnais tirtas nebuvo. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Rapiscan. Jei skiriamas regadenozonas, moteris po regadenozonas vartojimo turi nežindyti bent 10 valandų (t.y. bent 5 kartus ilgiau už plazmos pusinės eliminacijos laiką).

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su regadenozonas neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant regadenozonas netrukus po vartojimo gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip: galvos svaigimas, galvos skausmas ir dusulys (žr. 4.8 skyrių). Tačiau dauguma nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir trumpalaikės, jos praeina per 30 minučių nuo regadenozonas vartojimo. Todėl pabaigus gydymą ir šioms reakcijoms praėjus, manoma, kad regadenozonas gebėjimo vairuoti arba valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo santrauka

Klinikinių tyrimų metu daugeliui pacientų, vartojusių regadenozonas, nepageidaujamos reakcijos buvo silpnos, trumpalaikės (dažniausiai praeina per 30 minučių nuo Rapiscan vartojimo) ir jų gydyti nereikėjo. Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė maždaug 80 % pacientų.

Pačios dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė klinikinių tyrimų metu iš visų 1 651 pacientų ar tiriamųjų buvo: dusulys (29 %), galvos skausmas (27 %), paraudimas (23 %), skausmas krūtinėje (19 %), ST segmento pokyčiai elektrokardiogramoje (18 %), virškinimo trakto diskomfortas (15 %) ir galvos svaigimas (11 %).

Regadenozono vartojimas gali sukelti miokardo išemiją (galimai susijusią su mirtinu širdies sustojimu, gyvybei pavojingais skilvelių ritmo sutrikimais ir miokardo infarktu), hipotenziją, kuri lemia sinkopę ir praeinantį išemijos priepuolį, padidėjusį kraujospūdį, sukeliantį hipertenziją arba hipertenzines krizes, ir SA ir (arba) AV mazgo blokadą, dėl ko pasireiškia pirmojo, antrojo ar trečiojo laipsnio AV blokada arba sinusinė bradikardija, kurią reikia gydyti (žr. 4.4 skyrių). Padidėjusio jautrumo simptomai (bėrimas, dilgėlinė, angioedema, anafilaksija ir (arba) ankštumo pojūtis gerklėje) gali pasireikšti iš karto arba būti uždelsti. Siekiant sumažinti sunkias ar išliekančias nepageidaujamas reakcijas į regadenozoną, galima vartoti aminofiliną, tačiau jo negalima vartoti tik siekiant nutraukti regadenozono sukeltus traukulius (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų į regadenozoną įvertinimas paremtas saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu, ir pagal patirtį vaistui esant rinkoje. Visos toliau lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Dažnis yra apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir reti ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>	
Nedažni	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant: bėrimą, dilgėlinę, angioedemą, anafilaksiją
<i>Psichikos sutrikimai:</i>	
Nedažni	Nerimas, nemiga
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	
Labai dažni	Galvos skausmas, galvos svaigimas

Dažni	Parestezija, hipestezija, disgeuzija
Nedažni	Konvulsijos, sinkopė, praeinantis išemijos priepuolis, atsako į stimulą nebuvimas, prislopinta sąmonė, drebulys, mieguistumas
Reti	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas
<i>Akių sutrikimai:</i>	
Nedažni	Neryškus matymas, akies skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai:</i>	
Nedažni	Spengimas
<i>Širdies sutrikimai:</i>	
Labai dažni	ST segmento pokyčiai elektrokardiogramoje
Dažni	Krūtinės angina, atrioventrikulinė blokada, tachikardija, juntami širdies plakimai, kiti EKG sutrikimai, įskaitant pailgėjusį koreguotą QT intervalą elektrokardiogramoje
Nedažni	Širdies sustojimas, miokardo infarktas, visiška AV blokada, bradikardija, prieširdžių plazdėjimas, nauji prieširdžių virpėjimo atvejai, pasunkėjęs ar pasikartojęs prieširdžių virpėjimas
<i>Kraujagyslių sutrikimai:</i>	
Labai dažni	Paraudimas
Dažni	Hipotenzija
Nedažni	Hipertenzija, pabalimas, periferinis šaltumas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:</i>	
Labai dažni	Dusulys
Dažni	Ryklės veržimas, ryklės dirginimas, kosulys
Nedažni	Tachipnėja, švokštimas
Dažnis nežinomas	Bronchų spazmai, kvėpavimo sustojimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>	
Labai dažni	Virškinimo trakto diskomfortas
Dažni	Vėmimas, pykinimas, burnos diskomfortas
Nedažni	Pilvo tempimas, viduriavimas, išmatų nelaikymas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	
Dažni	Hiperhidrozė
Nedažni	Eritema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>	
Dažni	Nugaros, kaklo ar žandikaulio skausmas, galūnės skausmas, skeleto ir raumenų
Nedažni	Sąnarių skausmas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>	
Labai dažni	Skausmas krūtinėje
Dažni	Negalavimas, astenija
Nedažni	Skausmas injekcijos vietoje, bendras kūno skausmas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Farmakologinių stresą sukeliančių medžiagų sukelta išemija gali lemti mirtiną širdies sustojimą, gyvybei pavojingus skilvelių ritmo sutrikimus ir miokardo infarktą. Prieš vartojant regadenozoną šalia turi būti širdies gaivinimo priemonės ir apmokytas personalas (žr. 4.4 skyrių).

Sinoatrialinė ir atrioventrikulinio mazgo blokada

Regadenozonas gali slopinti SA ir AV mazgus bei sukelti pirmojo, antrojo ar trečiojo laipsnio AV blokadą arba sinusinę bradikardiją, kurią reikia gydyti. Klinikinių tyrimų metu pirmojo laipsnio AV blokada (PR pailgėjimas > 220 msec.) pasireiškė 3 % pacientų per 2 valandas po regadenozono vartojimo; praeinanti antrojo laipsnio AV blokada su vienu susitraukimo iškritimu stebėta vienam pacientui, vartojusiam regadenozoną. Pagal patirtį vaistui esant rinkoje žinoma trečiojo laipsnio širdies blokada ir asistolija, pasireiškusi per kelias minutes vartojant regadenozoną.

Hipotenzija

Adenozino receptorių agonistai, įskaitant regadenozoną, sukelia arterijų išsiplėtimą ir hipotenziją. Klinikinių tyrimų metu per 45 minutes po regadenozono vartojimo 7 % pacientų stebėtas sistolinio

kraujospūdžio sumažėjimas (> 35 mm Hg) ir 4 % pacientų diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas (> 25 mm Hg). Sunkios hipotenzijos rizika gali būti didesnė pacientams, sergantiems autonominė disfunkcija, kuriems pasireiškia hipovolemija, kairiosios pagrindinės vainikinės arterijos stenozė, sergantiems vožtuvine širdies liga, sukeliančia stenozę, perikarditu ar esant skysčio perikardo ertmėje, arba vainikinių arterijų liga, sukeliančia stenozę, kai pasireiškia smegenų kraujagyslių nepakankamumas. Pagal patirtį vaistui esant rinkoje žinoma pasireiškusi sinkopė ir praeinantys išeminiai priepuoliai.

Padidėjęs kraujospūdis

Klinikinių tyrimų metu padidėjęs sistolinis kraujospūdis (≥ 50 mm Hg) nustatytas 0,7 % pacientų, o padidėjęs diastolinis kraujospūdis (≥ 30 mm Hg) nustatytas 0,5 % pacientų. Daugeliu atveju kraujospūdžio padidėjimas truko nuo 10 iki 15 minučių, tačiau kai kuriais atvejais padidėjimas truko 45 minutes po vartojimo.

Ilgo QT sindromas

Regadenozonas padidina simpatinį tonusą, tai sukelia širdies susitraukimų dažnio padidėjimą ir QT intervalo sutrumpėjimą. Pacientams, sergantiems ilgo QT sindromu, simpatinė stimuliacija gali lemti mažesnę nei įprastai QT intervalo sutrumpėjimą ir net gali sukelti paradoksinį QT intervalo pailgėjimą. Šiems pacientams gali pasireikšti „R ant T“ sindromas, kuomet papildomas susitraukimas nutraukia ankstesnio susitraukimo T bangą ir tai padidina skilvelinės tachiaritmijos riziką.

Galvos skausmas

Klinikinių tyrimų metu 27 % asmenų, vartojusių regadenozoną, pranešė apie galvos skausmą. Stiprus galvos skausmas nustatytas 3 % asmenų.

Senyvu pacientų populiacija

Senyvo amžiaus pacientų (≥ 75 metų amžiaus; $n = 321$) nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į jaunesnių pacientų (< 65 metų amžiaus; $n = 1\,016$), tačiau dažniau pasitaikė hipotenzija (2 % palyginus su < 1 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo Sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Tyrimė, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, paraudimo, galvos svaigimo ir padidėjusio širdies susitraukimų dažnio simptomai vertinti kaip netoleruojami, kai regadenozono dozė buvo didesnė nei 0,02 mg/kg kūno svorio.

Gydymas

Siekiant sumažinti sunkias ar išliekančias nepageidaujamąs reakcijas į regadenozoną, galima vartoti aminofiliną. Nerekomenduojama aminofilino vartoti tik siekiant nutraukti regadenozono sukeltus traukulius (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – širdies gydymas, kiti širdį veikiantys preparatai, ATC kodas – C01EB21

Veikimo mechanizmas

Regadenozonas – tai mažo afiniteto A2A adenosino receptorių agonistas ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$), kurio afinitetas A1 adenosino receptoriams yra bent 10 kartų mažesnis ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$), o afinitetas A2B ir A3 adenosino receptoriams yra labai mažas, arba jo visai nėra. Aktyvuotas A2A adenosino receptorių sukelia vainikinių kraujagyslių išsiplėtimą ir padidina kraujo tėkmę vainikinėse kraujagyslėse (KTVK). Nors afinitetas A2A adenosino receptoriams yra mažas, regadenozonas gali labai stipriai padidinti vainikinių kraujagyslių pralaidumą atskirtose žiurkių ir jūros kiaulyčių širdyse, pusinėms efektyvios koncentracijos vertėms esant atitinkamai 6,4 nM ir 6,7-18,6 nM. Išmatavus AV laidumo laiką (žiurkės širdyje) arba S–H intervalą (jūrų kiaulytės širdyje) pasirodė, kad regadenozonas pasižymi selektyvumu (≥ 215 kartų) padidinti vainikinių kraujagyslių laidumą (A2A sukeltas atsakas), kuris yra susijęs su širdies AV mazgo laidumo sulėtėjimu (A1 sukeltas atsakas). Anestezuotiems šunims regadenozonas pirmiausia padidina kraujo tėkmę vainikinėse kraujagyslėse ir tai yra susiję su periferinių (viršutinių galūnių, smegenų, plaučių) arterijų kraujagyslių žiotimis.

Farmakodinaminis poveikis

Kraujo tėkmė vainikinėse kraujagyslėse

Regadenozonas sukelia greitą KTVK padidėjimą, kuris išlieka tik trumpam. Pacientams, kuriems atliekama vainikinių kraujagyslių kateterizacija, naudojant pulsinės bangos Doplerio ultrasonografiją išmatuotas KTVK vidutinis didžiausias greitis (VDG) prieš regadenozono vartojimą (400 mikrogramų leidžiant į veną) ir po 30 minučių. Vidutinis VDG per 30 sekundžių padidėjo daugiau nei du kartus nuo pradinės vertės ir per 10 minučių sumažėjo mažiau nei per pusę nuo didžiausio poveikio (žr. 5.2 skyrių).

Radioaktyviojo vaistinio preparato patekimas į miokardą yra proporcingas KTVK. Kadangi regadenozonas padidina kraujo tėkmę normaliose vainikinėse arterijose, bet nepadidina arba beveik nepadidina tėkmės arterijose, kuriose pasireiškia stenozė, regadenozonas lemia santykinai mažesnę radioaktyviojo vaistinio preparato kiekio patekimą į kraujotakos sritis, kurias aprūpina arterijos, kuriose pasireiškia stenozė. Dėl to po regadenozono vartojimo radioaktyviojo vaistinio preparato patekimo į miokardą intensyvumas yra didesnis srityse, kurias aprūpina normalios arterijos palyginus su tomis, kuriose pasireiškia stenozė. Toks pats principas būdingas ir FSR matavimui, kai didžiausioji miokardo perfuzijos reikšmė sumažėja, kai yra ryški vainikinės arterijos stenozė.

Miokardo perfuzijos vaizdavimas (MPV)

Hemodinaminis poveikis

Daugeliui pacientų pasireiškė greitas širdies susitraukimų dažnio padidėjimas. Didžiausias vidutinis pokytis nuo pradinio (21 susitraukimų per minutę) atsiranda maždaug po 1 minutės nuo regadenozono vartojimo. Tačiau literatūroje pranešama apie širdies susitraukimų dažnio padidėjimą iki 42 k./min, tai aptariama toliau Regadenozono-streso širdies magnetinio rezonanso tyrimo (ŠMRT) MPV skyriuje. Širdies susitraukimų dažnis grįžta į pradinį per 10 minučių. Sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčiai buvo skirtingi – didžiausias vidutinis sistolinio spaudimo pokytis buvo -3 mm Hg, o diastolinio spaudimo -4 mm Hg maždaug po 1 minutės nuo regadenozono vartojimo. Kai kuriems pacientams stebėtas kraujospūdžio padidėjimas (didžiausias sistolinis kraujospūdis – 240 mm Hg, o didžiausias diastolinis kraujospūdis – 138 mm Hg).

Poveikis kvėpavimo sistemai

Jautriems asmens (pvz., sergantiems astma) A2B ir A3 adenosino receptoriai yra susiję su bronchokonstrikcijos vystymosi patologine fiziologija. *In vitro* tyrimuose regadenozonas pasižymėjo mažu jungimosi afinitetu A2B ir A3 adenosino receptoriams. Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in one second* – FEV1) sumažėjimo $> 15\%$ nuo pradinės vertės pasireiškimo dažnis po regadenozono vartojimo vertintas trijuose atsitiktinėse atrankos, kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose. Pirmojo tyrimo metu 49 pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, FEV1 sumažėjimo $> 15\%$ nuo pradinės vertės pasireiškimo dažnis buvo 12 % ir 6 % atitinkamai dozuojant regadenozoną ir placebo ($p = 0,31$). Antrojo tyrimo metu 48 pacientams, sergantiems lengva ir vidutinio sunkumo astma, ir kuriems nustatytos anksčiau pasireiškusios bronchokonstrikcijos reakcijos nuo adenosino monofosfato, FEV1 sumažėjimo $> 15\%$

nuo pradinės vertės pasireiškimo dažnis buvo tas pats (4 %) tiek dozuojant regadenozoną, tiek placebo. Trečiojo tyrimo metu 1009 pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo astma ($n = 537$) ir vidutinio sunkumo ar sunkia LOPL ($n = 472$) FEV1 sumažėjimo $> 15 \%$ nuo pradinės vertės pasireiškimo dažnis buvo 1,1 % ir 2,9 % astma sergantiems pacientams ($p = 0,15$) ir 4,2 % bei 5,4 % LOPL sergantiems pacientams ($p = 0,58$) atitinkamai dozuojant regadenozoną ir placebo. Pirmojo ir antrojo tyrimų metu po regadenozono dozavimo pranešta apie dusulį, kaip nepageidaujamą reakciją (pasireiškė 61 % pacientų, sergančių LOPL; 34 % pacientų, sergančių astma), o po placebo dozavimo asmenims dusulys nepasireiškė. Trečiojo tyrimo metu apie dusulį pranešta daugiau vartojant regadenozoną (18 % LOPL sergantiems pacientams; 11 % astma sergantiems pacientams) nei placebo, tačiau dažnis buvo mažesnis, nei pranešta klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių). Ryšys tarp padidėjusio ligos sunkumo ir padidėjusio dusulio pasireiškimo dažnio buvo stebėtas astma sergantiems pacientams, tačiau nestebėtas LOPL sergantiems pacientams. Simptomų gydymas bronchus plečiančiais preparatais nesiskyrė vartojant regadenozoną ir placebo. Dusulys nekoreliavo su FEV1 sumažėjimu.

Frakcinis srauto rezervas (FSR)

Hemodinaminis poveikis

Matuojant FSR, laikas iki didžiausiosios hiperemijos piko buvo 30 ± 13 sekundžių, vidutinė hiperemijos plato fazės trukmė buvo 163 (± 169) sekundės, o didžiausia hiperemija 90% pacientų truko mažiausiai 19 sekundžių. Tačiau atskirų pacientų hiperemijos trukmė svyravo nuo 10 sekundžių iki daugiau nei 10 minučių. Hiperemija gali svyruoti tarp submaksimalios ir didžiausios, kol ji lėtai išnyks. 10 sekundžių trukmės pastoviosios hiperemijos langas gali būti per trumpas, kad būtų galima atlikti išsamų slėgio matavimą, siekiant įvertinti sudėtingą arba difuzinę vainikinių arterijų ligos būseną. Pakartotinis dozavimas per 10 minučių – išskyrus pacientus, kurių hiperemija truko ilgiau nei 10 minučių, – sukėlė panašų poveikį didžiausiosios hiperemijos piko ir didžiausios hiperemijos trukmės reikšmėms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniai tyrimai parodė regadenozono veiksmingumą ir saugumą pacientams, kuriems reikėjo atlikti farmakologinio streso vienkartinės fotonų emisijos kompiuterinės tomografijos (SPECT), pozitronų emisijos tomografijos (PET), širdies magnetinio rezonanso tyrimą (ŠMRT) ir multidetektorinį kompiuterinės tomografijos (MDKT) MPV tyrimą ar išmatuoti FSR.

Regadenozono streso SPECT MPV

Regadenozono vartojimo regadenozono streso SPECT MPV tyrimui veiksmingumas ir saugumas nustatytas palyginus su adenozinu dviejų atsitiktinės atrankos, dvigubai aklų tyrimų metu („ADVANCE MPI 1“ ir „ADVANCE MPI 2“), kuriuose dalyvavo 2 015 pacientų su žinoma arba įtariama vainikinių arterijų liga ir kurie buvo nukreipti atlikti kliniškai indikuotiną farmakologinio streso MPV tyrimą. Iš viso 1 871 šių pacientų tyrimo vaizdai nustatyti tinkami pirminio veiksmingumo vertinimui, iš jų 1 294 (69 %) vyrų ir 577 (31 %) moterų, kurių vidutinis amžius buvo 66 metai (amžiaus ribos: 26-93 metai). Kiekvienam pacientui buvo atliktas pradinis streso tyrimas vartojant adenoziną (6 minučių trukmės 0,14 mg/kg kūno svorio per minutę dozės infuzija be fizinio krūvio) pagal sinchronizuotą vienkartinės fotonų emisijos kompiuterinės tomografijos (angl. *single photon computed tomography* – SPECT) vaizdavimo protokolą. Po pradinio tyrimo pacientai atsitiktinai priskirti vartoti regadenozoną arba adenoziną ir jiems buvo atliktas antrasis streso tyrimas pagal tą patį radionuklidinio vaizdavimo protokolą SPECT, kuris buvo naudotas ir pradinio tyrimo metu. Vidutinis laiko tarpas tarp tyrimų atlikimo buvo 7 dienos (ribos: 1- 104 dienų).

Pačios dažniausios pasireiškusios širdies ir kraujagyslių būklės praeityje buvo hipertenzija (81 %), vainikinės arterijos šuntavimo (angl. *coronary artery bypass graft* – CABG), perkutaninės transluminalinės koronarinės angioplastikos (PTKA) ar stento įdėjimo operacijos (51 %), krūtinės angina (63 %) ir buvęs miokardo infarktas (41 %) ar ritmo sutrikimas (33 %), kitos medicininės būklės praeityje: diabetas (32 %) ir LOPL (5 %). Buvo atmesti tie pacientai, kuriems neseniai pasireiškė sunkus nekontroliuojamas skilvelių ritmo sutrikimas, miokardo infarktas ar nestabilioji krūtinės angina, praeityje buvo didesnio nei pirmojo laipsnio AV blokada arba ji buvo kartu su simptomine

bradikardija, sinusinio mazgo silpnumo sindromas arba atlikta širdies transplantacija. Daugelis pacientų vartojo širdį veikiančius vaistinius preparatus tyrimo dieną, įskaitant β -blokatorius (18 %), kalcio kanalo blokatorius (9 %) ir nitratus (6 %).

Vaizdų, gautų vartojant regadenozoną ir vartojant adenoziną, lyginimas buvo atliktas taip kaip nurodyta toliau. Naudojant 17 segmentų modelį, buvo suskaičiuotas segmentų kiekis, kuriuose perfuzijos defektas buvo grįžtamas, pradinio tyrimo su adenozinu ir atsitiktinės atrankos tyrimo su regadenozonu arba adenozinu metu. Surinkto tyrimo populiacijoje 68 % pacientų 0-1 segmentai rodė grįžtamus defektus pradinio tyrimo metu, 24 % turėjo 2-4 tokius segmentus ir 9 % turėjo ≥ 5 segmentus. Vaizdo, gauto su regadenozonu arba adenozinu suderinamumo santykis su vaizdu iš pradinio tyrimo su adenozinu apskaičiuotas nustačius, kaip dažnai pacientai priskirti prie kiekvienos pradinės tyrimo su adenozinu kategorijos (0-1, 2-4, 5-17 grįžtamų segmentų) buvo priskirti prie tos pačios kategorijos, atlikus atsitiktinės atrankos tyrimą. regadenozono ir adenozino suderinamumo santykis apskaičiuotas pagal vidutinius suderinamumo santykius trijose kategorijose, nustatytose pagal pradinį tyrimą. „ADVANCE MPI 1“ ir „ADVANCE MPI 2“ tyrimai atskirai ir kartu parodė, kad vartojant regadenozoną grįžtami perfuzijos sutrikimai vertinami panašiai kaip ir vartojant adenoziną:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1 113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Apibendrinti tyrimai (n = 1 871)
Adenozino-adenozino suderinamumo santykis ($\pm$ SP)	61 $\pm$ 3 %	64 $\pm$ 4 %	62 $\pm$ 3 %
Pacientų skaičius (n)	372	259	631
Adenozino-Regadenozono suderinamumo santykis ($\pm$ SP)	62 $\pm$ 2 %	63 $\pm$ 3 %	63 $\pm$ 2 %
Pacientų skaičius (n)	741	499	1 240
Santykio skirtumas (Regadenozonas-adenozinas) ($\pm$ SP)	1 $\pm$ 4 %	-1 $\pm$ 5 %	0 $\pm$ 3 %
95 % patikimumo intervalas	-7,5, 9,2 %	-11,2, 8,7 %	-6,2, 6,8 %

ADVANCE MPI 1 ir ADVANCE MPI 2 tyrimų metu, atliekant regadenozono ir adenozino tyrimus kartu, Cicchetti-Allison ir Fleiss-Cohen trijų „aklų“ analizuotojų vidutinio balo svertiniai Kappa koeficientai vertinant išemijos dydžio kategoriją (neskaičiuojant segmentų su normaliu patekimu ramybės būsenoje ir lengvu/abejotinu patekimu streso būsenoje sumažėjimu išeminiais) buvo vidutiniai, atitinkamai 0,53 ir 0,61; kaip ir dviejų iš eilės atliktų adenozino tyrimų svertiniai Kappa koeficientai, atitinkamai 0,50 ir 0,55.

Regadenozono-streso PET MPV

Individualus regadenozono (0,4 mg/5ml smūginės dozės [bolus]) ir dipiridamolio (0,57 mg/kg per 4 min) palyginimas buvo atliktas perspektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 32 tiriamieji (23 vyrai ir 9 moterys, kurių amžiaus vidurkis 62 $\pm$ 12,1 metų). Iš jų, 26 pasireiškė grįžtamasis perfuzijos defektas, kuris jau buvo nustatytas ankstesniame klinikiname dipiridamolio-streso PET tyrime su 82RbCl, o 6 tiriamiesiems, kuriems prieš tyrimą buvo nustatyta < 5 % išeminės širdies ligos (IŠL) tikimybė, dipiridamolio PET vaizduose defektų nepastebėta. Tyrime dalyvavo tiriamieji, kuriems nustatyta lengvo ar vidutinio laipsnio išemija, bei tiriamieji, kuriems nustatyta vidutinė ar sunki išemija, ir kurių kairiojo skilvelio funkcija buvo normali arba beveik normali.

Šiame tyrime 82RbCl infuzija buvo pradėta iš karto po regadenozono injekcijos (vaizdavimas pradėtas praėjus 2 minutėms po 82RbCl infuzijos). Vizualinis vaizdų vertinimas nerodė segmentų su grįžtamaisiais defektais skirtumo tarp regadenozono ir dipiridamolio 30/32 vaizdų porų.

Šio tyrimo rezultatai negali būti taikomi pacientams, kurių kraujotaka yra sulėtėjusi dėl kairės ar dešinės širdies pusės nepakankamumo, plautinės hipertenzijos ar patologinio nutukimo, nes jiems gali vėluoti indikatorius pasiskirstymas, pasiekiamas po piko fazės.

Regadenozono-streso ŠMRT MPV

Individualus regadenozono ir adenozino streso ŠMRT MPV palyginimas buvo atliktas perspektyviniame tyrime dėl sukeltos vainikinių kraujagyslių hiperemijos tarp įvairaus kūno sudėjimo

asmenų. Vaizdavimas buvo atliktas 28 tiriamiesiems (12 moterų, 16 vyrų): 43 % buvo nutukę ir 25 % turėjo vieną ar daugiau žinomų koronarinių rizikos veiksnių. Pirmiausia MR vaizdavimas ramybės būsenoje buvo atliktas po Gd-BOPTA kontrastinės medžiagos injekcijos, toliau adenoizino infuzijos metu ($140 \mu\text{g/kg/min}$) ir po 30 min. su regadenozonu ($0,4 \text{ mg per } 10 \text{ sek./5 ml bolus}$). Tyrimas parodė, kad abu vazodilatatoriai turi panašų veiksmingumą vazodilatacijai (teigiamas sutapimas tarp miokardo perfuzijos rezervo (MPR), išmatuoto naudojant adenoziną ir regadenozoną ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). Tikėtina, kad tirtoje populiacijoje nebuvo įtraukta plataus spektro kūno sudėjimo asmenų, stebimų kasdieniuose ŠMRT MPV.

Individualus palyginimas tarp regadenozono ir adenoizino, siekiant įvertinti vazodilatorių poveikį ŠMRT gautam skilvelių tūriui ir funkcijai buvo atliktas perspektyviniame tyrime su 25 sveikais tiriamaisiais. ŠMRT buvo aliekama iš karto po adenoizino ($140 \mu\text{g/kg/min}$ per 6 min.) ir regadenozono ($0,4 \text{ mg per } 10 \text{ sek.}$) intraveninių injekcijų ir toliau 5 min. intervalais iki 15 min. Didžiausias širdies susitraukimų dažnis buvo stebimas iš karto po adenoizino ir regadenozono suleidimo. Širdies susitraukimų dažnio padidėjimas nuo pradinio iki didžiausio iš karto po vazodilatoriaus suleidimo buvo nuo 64 ± 8 iki $96 \pm 13 \text{ k./min}$ adenozinui ir nuo 65 ± 13 iki $107 \pm 10 \text{ k./min}$ regadenozonui. Širdies susitraukimų dažnis grįžo į pradinį praėjus 10 min. po adenoizino injekcijos, tuo tarpu po regadenozono injekcijos dažnis buvo padidėjęs ir praėjus 15 min. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) padidėjo iš karto po abiejų vazodilatorių suleidimo ir grįžo į pradinę būseną po adenoizino injekcijos praėjus 10 min, bet po regadenozono suleidimo išliko padidėjusi praėjus 15 min. Regadenozonas lėmė panašaus masto tiek kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indekso (KSGDTI), tiek ir kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indekso (KSGSTI) sumažėjimą praėjus 15 min. po suleidimo, tuo tarpu praėjus 15 min. po adenoizino injekcijos KSGSTI normalizavosi, o KSGDTI išliko žemiau pradinių verčių.

Individualus palyginimas 15 jaunų ir sveikų savanorių buvo atliktas perspektyviniame tyrime, siekiant nustatyti santykinį regadenozono ($400 \mu\text{g bolus}$), adenoizino ($140 \mu\text{g/kg/min}$ per 5 - 6 min.) ir dipiridamolio ($0,56 \text{ mg/kg}$ per 4 min.) stiprumą, kiekybiškai įvertinant miokardo perfuziją streso ir ramybės būsenoje, taikant ŠMRT.

Šiame tyrime naudotas ramybės-streso protokolas skyrėsi nuo kitų naudotų protokolų: pradinis ramybės perfuzijos ŠMRT, o po 20 min atliktas streso vaizdavimas, atliktas esant didžiausiai vazodilatacijai. Regadenozono stresas sąlygojo didesnę miokardo kraujotaką (MK), nei dipiridamolis ir adenozinas ($3,58 \pm 0,58 \text{ plg. su } 2,81 \pm 0,67 \text{ plg. su } 2,78 \pm 0,61 \text{ ml/min/g}$, $p = 0,0009$ ir atitinkamai $p = 0,0008$). Regadenozono širdies susitraukimų dažnio atsakas buvo didesnis nei adenoizino ir dipiridamolio (atitinkamai $95 \pm 11 \text{ plg. su } 76 \pm 13 \text{ plg. su } 86 \pm 12 \text{ k. per min.}$). Kai streso sąlygota MK buvo koreguota pagal širdies susitraukimų dažnį, skirtumų tarp regadenozono ir adenoizino nebuvo ($37,8 \pm 6 \text{ plg. su } 36,6 \pm 4 \mu\text{l/sek./g.}$), tačiau skirtumai tarp regadenozono ir dipiridamolio išliko ($37,8 \pm 6 \text{ plg. su } 32,6 \pm 5 \mu\text{l/sek./g.}$, $p = 0,03$).

Regadenozono-streso MDKT MPV

2 fazės, daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, kryžminis perspektyvinis tyrimas (protokolo Nr. 3606-CL-2001) buvo remiamas siekiant nustatyti regadenozono-streso *SPECT* ir regadenozono-streso KT perfuzijos atitikimo dažnį, siekiant nustatyti išemijos buvimą (apibrėžtą kaip 2 ar daugiau grįžtamųjų defektų, matomų vizualiai) 110 pacientų su įtariama ar žinoma IŠL, kuriems vienas iš šių tyrimų buvo kliniškai indikuotinas. Tiriamiesiems atsitiktine tvarka buvo paskirta viena iš dviejų vaizdavimo procedūrų taip, kad tiriamiesiems būtų atliktos abi sekos, ramybės/streso *SPECT* ir ramybės/streso MDKT. Prieš kiekvieną streso KT ir streso *SPECT* vaizdavimą buvo į veną suleista regadenozono ($0,4 \text{ mg/5 ml bolus}$).

Regadenozono *SPECT* vaizdavimas 100 asmenų identifikavo kaip turinčius 0 – 1 grįžtamąjį defektą (nebuvo išemijos) ir 10 asmenų kaip turinčius ≥ 2 grįžtamuosius defektus (išemija), regadenozono streso kompiuterinės tomografijos (KT) vaizdavimas identifikavo atitinkamai 85 ir 25 asmenis kaip turinčius 0 – 1 ir ≥ 2 grįžtamuosius defektus. Sutapimas tarp regadenozono streso *SPECT* ir regadenozono streso MDKT MPV buvo 87 % (95 % PI (pasikliautinis intervalas): 77 %, 97 %).

Neoptimalaus fizinio krūvio streso tyrimas

EXERTT tyrime regadenozono veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas pacientams su neoptimalaus fizinio krūvio stresu, atliekant atvirą, atsitiktinių imčių, daugiacentrį, ne žemesnio lygmens tyrimą, kai regadenozonas buvo skiriamas po 3 minučių atsigavimo metu (regadenozonas su fiziniu krūviu) arba po 1 valandos ramybės metu (tik regadenozonas).

Iš pradžių visiems 1404 pacientams buvo atliktas pradinis *SPECT* MPV tyrimas ramybės metu pagal ASNC 2009 gaires.

Pacientai pradėjo mankštą, naudodami standartinį arba modifikuotą Bruce protokolą. Pacientai, kurie nepasiekė ≥ 85 % maksimalaus numatyto širdies susitraukimų dažnio (MNŠSD) ir/arba ≥ 5 MET (metabolinių ekvivalentų), perėjo į 3-5 minučių žingsniavimo atsigavimą, kur per pirmąsias 3 atsigavimo minutes pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į santykį 1:1.

Todėl 1147 pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes: 578 pacientai iš regadenozono su fiziniu krūviu grupės ir 569 pacientai tik iš regadenozono grupės arba po 3 minučių atsigavimo (regadenozono su fiziniu krūviu grupei), arba po 1 valandos poilsio (tik regadenozono grupei).

Praėjus 60 – 90 minučių po regadenozono vartojimo abiejų grupių (regadenozono su fiziniu krūviu ir tik regadenozono) pacientams buvo atliktas *SPECT* miokardo perfuzijos vaizdavimas (MPV).

Pradinis MPV tyrimas ramybės metu ir MPV tyrimas regadenozono su fiziniu krūviu ir tik regadenozono grupėms sudarė MPV 1 fazę.

Vėliau abiejų grupių pacientai po 1–14 dienų grįžo atlikti antrą MPV regadenozono streso tyrimą be fizinio krūvio.

Pradinis MPV tyrimas ramybės metu ir tiems, kurie neturėjo fizinio krūvio po 1–14 dienų iš abiejų grupių, sudarė MPV 2 fazę.

Vaizdavimai iš MPV 1 ir MPV 2 buvo palyginti, ar nėra perfuzijos defektų.

MPV 1 (regadenozonas su fiziniu krūviu) ir MPV 2 rodmenų sutapimo lygis buvo panašus kaip ir tarp MPV 1 (tik regadenozonas) ir MPV 2 rodmenų.

Dviems pacientams iš regadenozono su fiziniu krūviu grupės buvo pastebėta sunki nepageidaujama širdies reakcija. Peržiūrėjus atvejį, abu pacientai patyrė išeminius simptomus ir EKG pokyčius fizinio krūvio ar atsigavimo metu prieš regadenozono skyrimą.

Pacientams, vartojusiems regadenozoną 1 valandą po nepakankamo fizinio krūvio streso, rimtų nepageidaujamų širdies reakcijų nepasireiškė.

FSR matavimas

FSR išmatuoti buvo atlikti penki nepriklausomi tyrimai. Iš viso 249 pacientams, kuriems kliniškai buvo indikuotina vainikinių arterijų angiografija su invaziniu FSR matavimu, buvo skirta regadenozono, o 88 iš šių pacientų regadenozono skirta du kartus. FSR buvo išmatuotas po IV adenožino infuzijos ir regadenozono injekcijos į veną (400 µg). Iš pradžių buvo leidžiamas adenožinas, po to – regadenozonas, nes jo sukeliamą hiperemiją gali trukti neprognozuojamai; vėliau buvo palygintos išmatuotos FSR reikšmės.

Dažniausios pasireiškusios širdies ir kraujagyslių būklės praeityje pacientams buvo hipertenzija, dislipidemija ar hipercholesterolemija, cukrinis diabetas, rūkymas, anksčiau pasireiškę PKI ir MI.

Pagal FSR išmatavimą indukuojamos išemijos diagnozė buvo nustatyta tuomet, kai FSR rodmuo buvo 0,8 ($>0,8$ reiškia indukuojamos išemijos nebuvimą, o $\leq 0,8$ – indukuojamos išemijos buvimą). Adenožinas buvo laikomas „auksiniu standartu“, su kuriuo galima įvertinti jautrumą, specifiškumą ir tikslumą.

Tyrimas	Jautrumas	Specifiškumas	Klasifikacijos susitarimas Cohen'o kappa
Stolker ir kiti, 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen ir kiti, 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminofilinas

Asmenims, kuriems atliekama širdies kateterizacija, praėjus 1 minutei nuo 400 mikrogramų regadenozono leidimo suleistas aminofilinas (leidžiant į veną 100 mg lėtai per 60 sekundžių) sutrumpino vainikinių kraujagyslių kraujo tėkmės atsako į regadenozoną trukmę, ją pamatavus pulsinės bangos Doplerio ultrasonografijos metu. Aminofilinas vartotas sumažinti nepageidaujamas reakcijas į regadenozoną (žr. 4.4 skyrių).

Kofeino poveikis

Tyrime, kuriame dalyvavo suaugę pacientai, kuriems reikėjo atlikti farmakologinio streso *SPECT* MPV tyrimą su regadenozonu, jie buvo atsitiktinai atrinkti vartoti placebą (n = 66) arba kofeiną (200 mg, n = 70 arba 400 mg, n = 71), skiriamus 90 minučių prieš tyrimą, kofeinas iškreipė grįžtamą perfuzijos defektą ($p < 0,001$) diagnostinių duomenų tikslumą. Statistiškai reikšmingo skirtumo vartojant 200 mg ir 400 mg kofeino kartu su regadenozonu nebuvo. Taip pat nebuvo akivaizdaus poveikio regadenozono koncentracijai plazmoje vartojant 200 mg ir 400 mg kofeino.

Saugumo ir toleravimo tyrimas

„ADVANCE MPI 1“ ir „ADVANCE MPI 2“ tyrimų metu šie iš anksto nustatyti saugumo ir toleravimo rezultatai, lyginant regadenozoną su adenzinu, buvo statistiškai patikimi: (1) paraudimo, skausmo krūtinėje ir dusulio simptomų grupių tiek pasireiškimo, tiek sunkumo susumuotas balas buvo mažesnis vartojant regadenozoną ($0,9 \pm 0,03$) nei adenziną ($1,3 \pm 0,05$); ir (2) tokių simptomų grupių, kaip paraudimo (21 % palyginus su 32 %), skausmo krūtinėje (28 % palyginus su 40 %) ir „ryklės, kaklo ir žandikaulio skausmo“ (7 % palyginus su 13 %) pasireiškimo dažnis buvo mažesnis vartojant regadenozoną; galvos skausmo pasireiškimo dažnis (25 % palyginus su 16 %) buvo didesnis vartojant regadenozoną.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti regadenozono tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, kuriems yra miokardo perfuzijos sutrikimų, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Regadenozonas yra leidžiamas injekcija į veną, atliekant farmakologinio streso MPV. Regadenozono koncentracijos-laiko pobūdis sveikų savanorių plazmoje yra daugiaekspontinis ir geriausiai charakterizuojamas 3 skyrių modelio. Didžiausia regadenozono koncentracija plazmoje pasiekama per 1-4 minutes nuo regadenozono injekcijos ir tai vyksta lygiagrečiai su farmakodinaminio atsako pradžia (žr. 5.1 skyrių). Preparato pradinės fazės pusperiodis yra maždaug nuo 2 iki 4 minučių. Po jos seka vidurinioji fazė, kurios pusperiodis vidutiniškai yra 30 minučių, jis sutampa su farmakodinaminio poveikio mažėjimu. Galutinės fazės metu koncentracija plazmoje mažėja, kai pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 valandos. Sveikų savanorių organizmuose, esant preparato dozei 0,003-0,02 mg/kg kūno svorio (arba maždaug 0,18-1,2 mg) klirensas, galutinis pusinės eliminacijos laikas arba pasiskirstymo tūris manomai nuo dozės nepriklauso.

Pasiskirstymas

Regadenozonas prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia vidutiniškai (25-30 %).

Biotransformacija

Apie regadenozono metabolizmą žmonių organizmuose nėra žinoma. Žiurkių, šunų ir žmogaus kepenų

mikrosomų bei hepatocitų inkubacijos metu jokių regadenozono metabolitų nenustatyta. Po regadenozono, žymėto radioaktyviu ^{14}C , leidimo į veną žiurkėms ir šunims, didesnė dalis radioaktyvios medžiagos (85-96 %) buvo pašalinta nepakitusios regadenozono formos. Šie rezultatai rodo, kad regadenozono metabolizmas nėra labai svarbus regadenozono eliminacijai.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams 57 % regadenozono dozės pašalinta nepakitusio vaistinio preparato pavidalu formos su šlapimu (nuo 19 % iki 77 %), kai vidutinis plazmos inkstų klirensas yra apie 450 ml/min., t.y. didesnis nei glomerulų filtracijos greitis. Tai rodo, kad regadenozono eliminacijoje svarbi ir inkstų kanalėlių sekrecija.

Kelios injekcijos

Sveikiems savanoriams buvo suleista iki trijų regadenozono (100 µg ir 200 µg) injekcijų; taip pat buvo tirtos dvi dozės po 400 µg sveikiems savanoriams bei pacientams, kuriems buvo atliekamas FSR matavimas. Po kiekvienos regadenozono dozės pavartojimo pasireiškė trumpalaikis širdies susitraukimų dažnio padidėjimas, kuris priklausė nuo dozės; tuo tarpu pastovus nuo dozės priklausomas poveikis sistoliniam kraujospūdžiui nenustatytas. Vidutinė koncentracija sveikų savanorių kraujo plazmoje didėjo, priklausomai nuo dozės ir skiriant kartotines dozes.

Specialių grupių pacientai

Populiacinė farmakokinetikos analizė, įskaitant duomenis iš tiriamųjų ir pacientų, parodė, kad regadenozono klirensas mažėja lygiagrečiai mažėjant kreatinino klirensui (Kk) ir didėja – didėjant kūno svoriui. Amžius, lytis ir rasė regadenozono farmakokinetikai daro minimalų poveikį.

Inkstų nepakankamumas

Regadenozono pasiskirstymas tirtas dalyvaujant 18 asmenų su įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu ir su 6 sveikais asmenimis. Sunkėjant inkstų nepakankamumui nuo lengvo (Kk nuo 50 iki < 80 ml/min.) iki vidutinio stiprumo (Kk nuo 30 iki < 50 ml/min.) ir iki sunkaus inkstų nepakankamumo (Kk < 30 ml/min.) pašalinta su šlapimu nepakitusio regadenozono formos dalis ir inkstų klirensas mažėjo, tai lėmė padidėjusias eliminacijos pusperiodžių ir AUC vertes, jas palyginus su sveikų asmenų (Kk ≥ 80 ml/min.) vertėmis. Tačiau didžiausių stebėtų koncentracijų plazmoje bei pasiskirstymo tūrių vertinimai grupėse buvo panašūs. Koncentracijos-laiko pobūdžiai nebuvo reikšmingai pakitę ankstyvųjų stadijų metu po dozavimo, kai stebimas didžiausias farmakologinis poveikis. Pacientams sergantiems inkstų nepakankamumų dozės koreguoti nereikia.

Pacientų, kuriems taikoma dializė, organizmuose regadenozono farmakokinetika nebuvo įvertinta.

Kepenų nepakankamumas

Daugiau nei 55 % regadenozono dozės pašalinta nepakitusio vaistinio preparato pavidalu su šlapimu ir veiksniai, kurie mažina klirensą neveikia preparato koncentracijos plazmoje ankstyvųjų stadijų metu po dozavimo, kai stebimas kliniškai reikšmingas farmakologinis poveikis. Regadenozono farmakokinetikos parametrai nebuvo įvertinti konkrečiai tiriamiesiems, sergantiems įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumu. Tačiau *post-hoc* dviejų 3 fazės klinikinių tyrimų duomenų analizė parodė, kad nedideliame pogrupyje pacientų, pagal kurių laboratorinių tyrimų vertes galima įtarti kepenų funkcijos nepakankamumą (2,5 kartų padidėjusi transaminazės koncentracija arba 1,5 padidėjusi bilirubino koncentracija serume, arba 1,5 karto pailgėjęs protrombino laikas), regadenozono farmakokinetika nepakito. Pacientams turintiems kepenų nepakankamumų dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai

Pagal populiacinę farmakokinetikos analizę amžius regadenozono farmakokinetikai daro nedidelę įtaką. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje (< 18 metų) regadenozono farmakokinetikos parametrai dar netirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, vienos ir kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ar embriono ir vaisiaus vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio motinai ir vaisiui požymiai stebėti žiurkėms ir triušiams (sumažėjęs vaisiaus svoris, uždelstas kaulėjimas [žiurkėms], mažesnės vados ir gyvų vaisių skaičius [triušiams]), tačiau teratogeninio poveikio nestebėta. Toksinis poveikis vaisiui stebėtas po kartotinio regadenozono skyrimo kasdien, tačiau dozės dydis pakankamai viršijo rekomenduojamą dozę žmogui. Vaisingumo bei laikotarpio prieš ir po gimdinio tyrimai nebuvo atlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas
Natrio-divandenilio fosfatas
Propilenglikolis
Dinatrio edetatas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

5 ml flakono: 4 metai
7 ml flakono: 2,5 metų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml tirpalo vienkartiniam 5 ml arba 7 ml I tipo stiklo flakone su (butilo) gumos kamščiu ir aliuminio apvalkalu.

Kartono dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą šį vaistinį preparatą reikia apžiūrėti, ar jame nėra kietųjų dalelių ir, ar jo spalva nepakitusi.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. rugsėjo 6 d.

Paskutinio perregistravimo data 2015 m. balandžio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Str. 5
D-82515 Wolfratshausen
Vokietija

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rapiscan 400 mikrogramų injekcinis tirpalas
regadenozonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone (5 ml tirpalo) yra 400 mikrogramų regadenozono (80 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas, propilenglikolis, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo

Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vaistą leidžiama vartoti tik medicinos įstaigose, kuriose yra širdies veiklos stebėjimo ir gaivinimo priemonės.
Vartojamas tik diagnostikai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/643/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BARKODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rapiscan 400 mikrogramų injekcinis tirpalas
Regadenozonas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

400 mikrogramų

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Rapiscan 400 mikrogramų injekcinis tirpalas Regadenozonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
 - Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas) kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rapiscan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rapiscan
3. Kaip vartoti Rapiscan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rapiscan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rapiscan ir kam jis vartojamas

Rapiscan sudėtyje yra veikliosios medžiagos *regadenozono*. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „*vainikinių širdies kraujagyslių vazodiliatoriais*“. Jis išplečia širdies kraujagysles ir padidina širdies susitraukimų dažnį. Tai sukelia didesnę kraujo tėkmę į širdies raumenį.

Šis vaistas vartojamas tik diagnostikai.

Rapiscan vartojamas širdies tyrimo suaugusiems metu vadinamu „miokardo perfuzijos vaizdavimu“.

Tyrimo metu vaizdams kurti naudojamas diagnostinis reagentas. Šie vaizdai rodo, kaip gerai kraujas teka į širdies raumenį. Dažniausiai tam, kad širdžiai būtų sukeltas stresas prieš tyrimą, reikalingas fizinis krūvis ant bėgtakio. Fizinio krūvio metu į organizmą, dažnai į rankos veną, suleidžiamas nedidelis diagnostinio reagento kiekis. Tada fiksuojami širdies vaizdai. Tuomet gydytojas gali matyti, ar į širdies raumenį patenka pakankamai kraujo, kai ji patiria stresą.

Jeigu negalite atlikti pakankamai fizinių pratimų, kad būtų pasiektas tinkamas stresas širdžiai, bus suleista Rapiscan, kuris sukels panašaus dydžio stresą širdžiai ir padidins kraujo tekėjimą širdyje.

Rapiscan taip pat vartojamas širdies arterijų kateterizavimo ir vaizdavimo metu (atliekant invazinę vainikinių arterijų angiografiją), kai išplečiamos širdies arterijos, siekiant išmatuoti spaudimo skirtumą, kurį sukelia vienos arba kelių arterijų susiaurėjimas. Širdies kateterizavimo metu ilgas plonas vamzdelis, vadinamas kateteriu, įkišamas per šlaunies arba stipininę arteriją ir įvedamas per kraujagysles į Jūsų širdį. Gydytojas, atliekantis kateterizavimą, taip pat gali norėti išmatuoti spaudimo skirtumą (frakcinio srauto rezervą), susidarantį dėl siaurėjimo, nustatyto vienoje arba keliose širdies arterijose.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rapiscan

Rapiscan vartoti draudžiama:

- jeigu Jūsų širdies susitraukimų dažnis yra retas (*didelio laipsnio širdies blokada arba sinusinio mazgo liga*) ir Jums nėra įstatytas dirbtinis širdies stimulatorius;
- jeigu Jums pasitaiko netikėtai atsirandantis **krūtinės skausmas** (*nestabili krūtinės angina*),
- kuris nepagerėja po gydymo;
- jeigu yra **sumažėjęs kraujospūdis** (*hipotenzija*);

- jeigu yra **širdies nepakankamumas**;
- jeigu yra alergija regadenozonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rapiscan

Gydytojas privalo žinoti prieš skirdamas Rapiscan:

- jeigu neseniai Jums buvo **sunkus širdies veiklos sutrikimas** (*pavyzdžiui, buvo širdies priepuolis arba nenormalus širdies ritmas*);
- jeigu Jūsų širdies susitraukimų ritmas yra labai dažnas ir nevienodas (prieširdžių virpėjimas arba prieširdžių plazdėjimas);
- jeigu Jūsų kraujospūdis padidėjęs ir nekontroliuojamas, ypač jei neseniai kartu pasireiškė ir kraujavimas iš nosies, galvos skausmas arba neryškus matymas ar dvejinimasis;
- jeigu Jums pasireiškė nedideli galvos smegenų kraujotakos sutrikimai (vadinami praeinančiais smegenų išemijos priepuoliais);
- jeigu Jūs sergate širdies ritmo sutrikimu, vadinamu **ilgo QT sindromu**;
- jeigu Jums būna **širdies blokadų** (kurios gali sulėtinti širdies veiklą) atvejų arba **širdis susitraukinėja labai retai**;
- jeigu Jums yra kokia nors **širdies** arba **kraujagyslių būklė**, ypač, kuri **pablogėja**, kai sumažėja kraujospūdis. Šios būklės yra: mažas kraujo tūris (*kurį sukėlė, pavyzdžiui, sunkus viduriavimas, skyčių netekimas arba šlapimo išskyrimą didinantys vaistai*), uždegimas apie širdį (*perikarditas*) ir kai kurios širdies vožtuvų arba arterijų ligos (*pavyzdžiui, aortos arba mitralinė stenozė*);
- jeigu sergate traukulius sukeliančia liga, tokia kaip epilepsija, arba Jums kada nors buvo traukulių;
- jeigu Jūs sergate **astma** arba **plaučių liga**.

Jeigu bet kuri iš šių būklių Jums tinka, **prieš Jums suleidžiant injekciją pasakykite apie tai savo gydytojui.**

Vaikams ir paaugliams

Rapiscan negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Rapiscan

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Specialių atsargumo priemonių reikia skiriant šiuos vaistus:

- **teofilino** – vaisto, vartojamo astmai ir kitoms plaučių ligoms gydyti; **negalima vartoti bent 12 valandų prieš** Rapiscan vartojimą, nes teofilinas gali blokuoti Rapiscan poveikį;
- **dipiridamolio** – vaisto, vartojamo kraujo krešulių susidarymui išvengti; **negalima vartoti bent dvi paras prieš** Rapiscan vartojimą, nes dipiridamolis gali keisti Rapiscan poveikį.

Rapiscan vartojimas su maistu ir gėrimais

Bent 12 valandų prieš Rapiscan vartojimą nevartokite maisto ir gėrimų, turinčių kofeino (pvz., arbatos, kavos, kakavos, kolas ar šokolado). Tai yra dėl to, kad kofeinas gali trikdyti Rapiscan poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant Rapiscan, pasakykite gydytojui:

- jeigu **esate nėščia**, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Nėra pakankamai informacijos apie Rapiscan vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė kenksmingą poveikį, bet nėra žinoma, ar yra pavojus žmogui. Gydytojas skirs Jums Rapiscan tik jei tai tikrai būtina;
- jeigu **žindote**. Nėra žinoma, ar Rapiscan išsiskiria į motinos pieną ir bus skiriamas tik jeigu Jūsų gydytojas mano, kad tai būtina. Bent 10 valandų po Rapiscan vartojimo turite vengti žindyti.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Rapiscan gali svaigti galva. Tai gali sukelti kitus simptomus (galvos skausmą arba dusulį),

kurie gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Dažniausiai šis poveikis netrunka ilgiau nei 30 minučių. Kol šis poveikis nepraeina, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

Rapiscan sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Suleidus Rapiscan, Jums bus suleista 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kuriame yra 45 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Rapiscan

Rapiscan leidžia sveikatos priežiūros specialistas (gydytojas, slaugytojas arba medicinos technikas) medicinos įstaigoje, kurioje galima stebėti Jūsų širdies veiklą ir kraujo spaudimą. Jo viena 400 mikrogramų esančio 5 ml tirpalo dozė leidžiama tiesiai į veną – injekcija užtruks apie 10 sekundžių. Leidžiama dozė nepriklauso nuo Jūsų svorio.

Jums taip pat suleis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo (5 ml) ir mažą diagnostinio reagento dozę.

Suleidus Rapiscan Jūsų širdies susitraukimų dažnis greitai padidės. Jūsų širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis bus stebimi.

Po Rapiscan injekcijos turėsite atsisėsti arba atsigulti, kol Jūsų širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis vėl taps normalūs. Gydytojas, slaugytojas arba medicinos technikas Jums praneš, kada galėsite atsistoti.

Širdies tyrimas bus atliktas praėjus pakankamai laiko, reikalingo diagnostiniam reagentui pasiekti širdies raumenį.

Širdies arterijų kateterizavimo metu gydytojas gali išmatuoti spaudimo skirtumą (taip pat žinomą, kaip frakcinio srauto rezervas - FSR), susidarantį dėl susiaurėjimo vienoje arba keliose širdies arterijose.

Jeigu būtina, antrąją 400 mikrogramų dozę galima suleisti praėjus ne mažiau kaip 10 minučių po pirmosios dozės spaudimo skirtumui išmatuoti per tą pačią kateterizavimo procedūrą. Širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis bus stebimi visos procedūros metu.

Ką daryti pavartojus per didelę X dozę?

Kai kuriems žmonėms pavartojus per didelę Rapiscan dozę atsirado paraudimas, galvos svaigimas ir padidėjęs širdies susitraukimų dažnis. Jeigu gydytojas manys, kad Jums pasireiškia sunkus šalutinis poveikis arba Rapiscan poveikis trunka per ilgai, jis gali suleisti injekciją vaisto, vadinamo aminofilinu, kuris šiuos poveikius sumažina.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausiai šalutinis poveikis būna lengvas. Įprastai jis prasideda netrukus po Rapiscan injekcijos ir dažniausiai išnyksta per 30 minučių. Dažniausiai jokio gydymo nereikia.

Sunkesnis šalutinis poveikis yra:

- staigus širdies sustojimas arba širdies pakenkimas, širdies blokada (širdies elektrinio signalo sutrikimas, kai signalas negali plisti iš viršutinių širdies kamerų į apatines), dažnas širdies plakimas;
- sumažėjęs kraujospūdis, kuris gali sukelti alpulį, nedidelius galvos smegenų kraujotakos sutrikimus (įskaitant silpnumą veide arba negalėjimą kalbėti). Retais atvejais Rapiscan gali sukelti insultą (dar vadinamą galvos smegenų kraujotakos sutrikimu).
- alerginė reakcija, kuri gali sukelti bėrimą, rumbus/randus, patinimą po oda netoli akių arba gerklės, ankštumo pojūtį gerklėje ir sunkų kvėpavimą, gali pasireikšti iš karto arba vėliau po

Rapiscan injekcijos

Jeigu galvojate, kad Jums pasireiškė sunkus šalutinis poveikis, nedelsiant pasakykite gydytojui. Tuomet gydytojas gali suleisti injekciją vaisto, vadinamo aminofilinu, kuris šiuos poveikius sumažina.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai

(gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- dusulys;
- skausmas krūtinėje;
- širdies veiklos sekimo tyrimo (elektrokardiogramos) pokyčiai;
- karščio sanplūdis;
- nemalonus pojūtis pilve.

Dažnis šalutinio poveikio reiškiniai

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- širdies skausmas (angina), nenormalus širdies ritmas, dažnas širdies plakimas, praleidžiamo širdies susitraukimo jutimas, plazdėjimas arba per stiprus ar per greitas širdies susitraukimasis (palpitacijos);
- sumažėjęs kraujospūdis;
- ryklės veržimas, ryklės dirginimas, kosulys;
- šleikštulys (vėmimas), šleikštulio jausmas (pykinimas);
- bloga savijauta arba silpnumas;
- pernelyg gausus prakaitavimas;
- nugaros, rankų, kojų, kaklo ar žandikaulio skausmas;
- kaulų ir raumenų diskomfortas;
- dilgčiojimas, sumažėjęs jutimas, skonio pokytis;
- nemalonus pojūtis burnoje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- staigus širdies sustojimas arba širdies pakenkimas, širdies blokada (širdies elektrinio signalo sutrikimas, kai signalas negali plisti iš viršutinių širdies kamerų į apatines), retas širdies plakimas;
- priepuoliai, alpulys, nedideli galvos smegenų kraujotakos sutrikimai (įskaitant silpnumą veide arba negalėjimą kalbėti), susilpnėjusi reakcija į aplinką (gali būti ir komos būklė), drebulys, mieguistumas;
- alerginė reakcija, kuri gali sukelti bėrimą, rumbus/randus, patinimą po oda netoli akių arba gerklės, ankštumo pojūtį gerklėje, sunkų kvėpavimą;
- švokštimas;
- dažnas kvėpavimas;
- Padidėjęs kraujospūdis, blyškumas, šaltos galūnės;
- neryškus matymas, akies skausmas;
- nerimas, sunkumas užmigti;
- skambėjimas ausyse;
- vidurių pūtimas, viduriavimas, nevalingas pasituštinimas;
- odos paraudimas;
- sąnarių skausmas;

skausmas arba nemalonus pojūtis injekcijos srityje, kūno skausmas.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas

(negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- sunkus kvėpavimas (bronchų spazmai);
- kvėpavimo sustojimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rapiscan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pakitus spalvai arba atsiradus kietųjų dalelių, Rapiscan vartoti draudžiama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Už šio vaisto saugojimą ir išmetimą bus atsakingi sveikatos priežiūros specialistai.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rapiscan sudėtis

Veiklioji medžiaga yra regadenozonas. Kiekviename Rapiscan injekcinio tirpalo flakone (5 ml tirpalo) yra 400 mikrogramų regadenozono.

Pagalbinės medžiagos yra dinatrio edetatas, dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas, propilenglikolis, injekcinis vanduo.

Rapiscan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rapiscan injekcinis tirpalas yra skaidrus ir bespalvis, be matomų dalelių. Rapiscan tiekiamas dėžutėje, kurioje yra vienkartinis stiklinis flakonas su gumos kamščiu ir sandariu aliuminio dangteliu. Rapiscan tiekiamas 5 ml arba 7 ml stikliniuose flakonuose.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norvegija

Gamintojas:

Millmount Healthcare Limited

Block 7, City North Business Campus

Stamullen, Co Meath, K32 YD60 Airijoje

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH

Pfaffenrieder Str. 5

D-82515 Wolfratshausen

Vokietija

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norvegija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<http://www.ema.europa.eu>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Rapiscan injekciją reikia leisti greitai per 10 sekundžių į periferinę veną, naudojant 22 dydžio arba didesnio skersmens kateterį arba adatą.

Po Rapiscan injekcijos reikia nedelsiant leisti 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo dozę.

Diagnostinį reagentą miokardo perfuzijos vaizdavimo tyrimo medžiagai reikia leisti praėjus 10-20 sekundžių po 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo dozės. Diagnostinį reagentą galima leisti tiesiai į tą patį kateterį, kur buvo leistas Rapiscan.

FSR išmatuoti Rapiscan injekciją reikia suleisti greitai, per 10 sekundžių, į periferinę veną, naudojant 22 dydžio arba didesnio skersmens kateterį arba adatą. Po Rapiscan injekcijos reikia nedelsiant leisti 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo dozę. Būtina laikytis standartinių kateterizavimo ir FSR matavimo metodikų; FSR būtina matuoti žemiausiame Pd/Pa lygyje nuolatinės didžiausios hipereimijos metu.

Jeigu būtina, antrąją 400 mikrogramų dozę galima suleisti praėjus ne mažiau kaip 10 minučių po pirmosios dozės FSR išmatuoti per tą pačią kateterizavimo procedūrą.

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Prieš vartojimą šį vaistinį preparatą reikia apžiūrėti, ar jame nėra matomų dalelių ir, ar jo spalva nepakitusi.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Daugiau informacijos pateikta išsamioje Preparato charakteristikų santraukoje.