

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapiscan 400 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 400 microgram regadenoson in 5 ml oplossing (80 microgram/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Rapiscan is een selectieve coronaire vaatverwijder die wordt gebruikt bij volwassenen als farmacologische stressor bij:

- afbeelding van de myocardperfusie (*myocardial perfusion imaging, MPI*) bij patiënten die niet tot adequate lichamelijke inspanning in staat zijn.
- de 'fractional flow reserve'-meting (FFR) van een enkele kransslagaderstenose tijdens invasieve coronaire angiografie, wanneer herhaalde FFR-metingen niet worden verwacht (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Rapiscan mag uitsluitend plaatsvinden in een medische instelling waar faciliteiten voor hartbewaking en -reanimatie beschikbaar zijn.

Dosering

De aanbevolen dosis is een enkele injectie van 400 microgram regadenoson (5 ml) in een perifere ader, waarbij geen dosisaanpassing op basis van lichaamsgewicht noodzakelijk is.

Gedurende ten minste 12 uur voorafgaand aan de toediening van Rapiscan dienen patiënten de consumptie van producten die methylxanthinen (bv. cafeïne) bevatten en het gebruik van geneesmiddelen die theofylline bevatten, te vermijden (zie rubriek 4.5).

Indien mogelijk dient het gebruik van dipyridamol gedurende ten minste twee dagen voorafgaand aan de toediening van Rapiscan te worden gestaakt (zie rubriek 4.5).

Aminofylline kan worden gebruikt om ernstige en/of aanhoudende bijwerkingen van regadenoson te verlichten, maar mag niet worden gebruikt enkel om een door Rapiscan geïnduceerde aanval te stoppen (zie rubriek 4.4).

Regadenoson veroorzaakt een snelle verhoging van de hartfrequentie (zie rubriek 4.4 en 5.1). Patiënten dienen te blijven zitten of liggen en moeten veelvuldig worden bewaakt na de injectie totdat de

ECG-parameters, hartfrequentie en bloeddruk weer de waarden van vóór toediening van de dosis hebben bereikt.

Herhaald gebruik

Voor gebruik in afbeelding van de myocardperfusie: Dit product mag slechts éénmaal binnen een periode van 24 uur worden toegediend. De veiligheid en verdraagbaarheid van herhaald gebruik van dit product binnen 24 uur werden niet gekarakteriseerd.

Voor gebruik in FFR: dit product mag niet vaker dan tweemaal, niet minder dan 10 minuten van elkaar worden toegediend, gedurende een periode van 24 uur. Wanneer het tweemaal per 10 minuten na elkaar wordt toegediend in een periode van 24 uur, zijn de volledige veiligheidsgegevens voor de tweede injectie met Rapiscan niet beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van regadenoson bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Afbeelding van de myocardperfusie (MPI):

- Rapiscan moet worden toegediend als een snelle injectie gedurende 10 seconden in een perifere ader met behulp van een katheter of naald van 22 gauge of met een grotere diameter.
- Onmiddellijk na de injectie met Rapiscan moet 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden toegediend.
Het MPI-acquisitieprotocol moet in overeenstemming zijn met de klinische praktijkrichtlijnen.

Fractional flow reserve (FFR):

- Rapiscan moet worden toegediend als een snelle injectie van 10 seconden in een perifere ader, met behulp van een katheter of naald van 22 gauge of groter.
- 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie moet onmiddellijk na de injectie met Rapiscan worden toegediend.
- FFR moet worden gemeten als de laagste waarde van Pd/Pa bereikt tijdens steady-state hyperemie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (AV-blok) of disfunctie van de sinusknoop, tenzij deze patiënten een functionerende kunstmatige pacemaker hebben.
- Instabiele angina die niet met farmacotherapie gestabiliseerd is.
- Ernstige hypotensie.
- Stadia van gedecompenseerd hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regadenoson kan ernstige en levensbedreigende reacties veroorzaken, met inbegrip van de hieronder vermelde (zie ook rubriek 4.8). Continue ECG-bewaking en veelvuldige controle van de vitale functies moet uitgevoerd worden totdat de ECG-parameters, hartfrequentie en bloeddruk weer de waarden van vóór toediening van de dosis hebben bereikt. Regadenoson moet met voorzichtigheid worden gebruikt en mag alleen worden toegediend in een medische instelling met faciliteiten voor hartbewaking en -reanimatie. Aminofylline kan in doseringen van 50 mg tot 250 mg worden toegediend als langzame intraveneuze injectie (50 mg tot 100 mg gedurende 30-60 seconden) om ernstige en/of aanhoudende bijwerkingen van regadenoson te verlichten, maar mag niet worden gebruikt enkel om een door regadenoson geïnduceerde aanval te stoppen.

Myocard-ischemie

Fatale hartstilstand, levensbedreigende ventriculaire aritmieën en myocardiinfarct kunnen het gevolg zijn van de ischemie die wordt geïnduceerd door farmacologische stressoren zoals regadenoson.

Regadenoson dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met recent myocardiinfarct. Patiënten met recent myocardiinfarct (binnen de 3 maanden) werden uitgesloten van de *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)-MPI klinische studies met regadenoson. Patiënten met een acuut myocardiaal infarct of binnen 5 dagen na een acuut myocardiinfarct werden uitgesloten van de klinische studies voor het meten van FFR.

Sinoatriaal en atrioventriculair blok

Adenosinereceptor-agonisten, waaronder regadenoson, kunnen de sinoatriale (SA-) knoop en de AV-knoop onderdrukken en eerste-, tweede- of derdegraads AV-blok of sinusbradycardie veroorzaken.

Hypotensie

Adenosinereceptor-agonisten, waaronder regadenoson, induceren arteriële vaatverwijding en hypotensie. Het risico op ernstige hypotensie kan hoger zijn bij patiënten met autonome disfunctie, hypovolemie, stenose van de hoofdstam van de linker coronaire arterie, hartklepstenose, pericarditis of pericard-effusie of arteria-carotisstenose met cerebrovasculaire insufficiëntie.

Verhoogde bloeddruk

Regadenoson kan klinisch significante verhogingen van de bloeddruk veroorzaken, wat bij sommige patiënten tot een hypertensieve crisis kan leiden (zie rubriek 4.8). Het risico op significante verhogingen van de bloeddruk is mogelijk groter bij patiënten met hypertensie die niet onder controle is. Men dient te overwegen om de toediening van regadenoson uit te stellen totdat de bloeddruk goed onder controle is.

Combinatie met lichamelijke inspanning

Het gebruik van regadenoson in combinatie met lichamelijke inspanning is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen, waaronder hypotensie, hypertensie, syncope en hartstilstand. Patiënten die tijdens lichamelijk inspanning of erna reeds symptomen of klachten van acuut myocardischemie hebben vertoond, lopen kans op een extra verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen.

Transient ischaemic attacks en cerebrovasculair accident

Regadenoson kan een *transient ischaemic attack* veroorzaken (zie rubriek 4.8). In het kader van postmarketingervaring zijn er ook meldingen geweest van cerebrovasculair accident (CVA).

Risico op insulten

Voorzichtigheid is geboden wanneer regadenoson wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van insulten of aan patiënten met andere risicofactoren voor insulten, zoals gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de drempel voor insulten verlagen (bijv. antipsychotica, antidepressiva, theofyllinen, tramadol, systemische steroïden en chinolonen).

Door het proconvulsieve effect van aminophylline moet dit middel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van aanvallen of die andere risicofactoren op aanvallen hebben want dit kan een aanval verlengen of meerdere aanvallen kan veroorzaken. Het is daarom niet aanbevolen om aminophylline toe te dienen enkel om een door regadenoson geïnduceerde aanval te stoppen.

Atriumfibrilleren of -fladder

Regadenoson dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren of -fladder. Sinds het in de handel brengen van het geneesmiddel zijn er gevallen gemeld van verergering of relaps van atriumfibrilleren na toediening van regadenoson.

Bronchusvernauwing

Regadenoson, kan bronchusvernauwing en ademstilstand veroorzaken (zie rubriek 4.8), vooral bij patiënten met bekende of vermoede bronchusvernauwende aandoeningen, COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) of astma. Een geschikte behandeling met een bronchusverwijder en reanimatie-faciliteiten dienen beschikbaar te zijn voordat regadenoson wordt toegediend.

Lang-QT-syndroom

Regadenoson stimuleert de sympathische activiteit en kan het risico op ventriculaire tachyarritmieën verhogen bij patiënten met een lang-QT-syndroom.

Waarschuwingen met betrekking tot de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. De injectie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing die na regadenoson wordt gegeven, bevat echter 45 mg natrium. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylxanthinen

Methylxanthinen (bv. cafeïne en theofylline) zijn niet-specifieke adenosinereceptor-antagonisten en kunnen de vaatverwijdende werking van regadenoson beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Gedurende ten minste 12 uur voorafgaand aan de toediening van regadenoson dienen patiënten de consumptie van geneesmiddelen die methylxanthinen bevatten en het gebruik van geneesmiddelen die theofylline bevatten, te vermijden (zie rubriek 4.2).

Dipyridamol

Dipyrimadol verhoogt de adenosinespiegels in het bloed en de respons op regadenoson kan bij stijging van de adenosinespiegels in het bloed worden veranderd. Indien mogelijk dient het gebruik van dipyridamol gedurende ten minste twee dagen voorafgaand aan de toediening van regadenoson te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Cardio-actieve geneesmiddelen

In klinisch onderzoek is regadenoson toegediend aan patiënten die andere cardio-actieve geneesmiddelen gebruikten (bijv. betablokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers, nitraten, hartglycosiden en angiotensinereceptorblokkers), zonder dat duidelijke effecten op het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van regadenoson opgetreden zijn.

Overige interacties

Regadenoson remt het metabolisme van substraten van CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 in humane levermicrosomen niet. Dit duidt erop dat regadenoson waarschijnlijk geen invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die door deze cytochroom P450-enzymen worden gemetaboliseerd.

Regadenoson remt de transporteiwitten OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2- K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 of ENT2 bij 1 μ M niet substantieel en de gegevens zijn onvoldoende om een conclusie te trekken over het risico van interacties op het niveau van deze transporteiwitten, aangezien er in de meeste gevallen een enkele concentratie werd beoordeeld.

Regadenoson kan een bescheiden remmend effect hebben op het actieve niertransporteiwit OCT2, en is volgens de bevindingen waarschijnlijk een substraat voor door BCRP, ENT1 of ENT2 gemedieerd transport. Maar gezien de voorgestelde gebruiksduur, zijn de effecten van de geneesmiddeltransporteiwitten waarschijnlijk niet klinisch relevant.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van regadenoson bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling is niet uitgevoerd. Foetotoxiciteit, maar geen teratogeniciteit, is waargenomen in onderzoek naar embryofetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Regadenoson mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij absoluut noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of regadenoson in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van regadenoson in de moedermelk is niet bij dieren onderzocht. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met regadenoson moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Als regadenoson wordt toegediend, mag de vrouw na toediening van regadenoson gedurende ten minste 10 uur (d.w.z. ten minste 5 maal de plasma-eliminatiehalfwaardetijd) geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met regadenoson (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gebruik van regadenoson kan kort na toediening leiden tot bijwerkingen zoals duizeligheid, hoofdpijn en dyspneu (zie rubriek 4.8). De meeste bijwerkingen zijn echter mild en van voorbijgaande aard en verdwijnen binnen 30 minuten na toediening van regadenoson. Daarom kan worden verwacht dat regadenoson geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, zodra de behandeling is voltooid en deze bijwerkingen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij de meeste patiënten die in klinisch onderzoek regadenoson ontvingen, waren de bijwerkingen mild en van voorbijgaande aard (ze verdwenen doorgaans binnen 30 minuten na toediening van regadenoson) en vereisten geen medische interventie. Bijwerkingen traden op bij ongeveer 80% van de patiënten. De meest gemelde bijwerkingen tijdens de klinische ontwikkeling in een groep van in totaal 1.651 patiënten/proefpersonen waren: dyspneu (29%), hoofdpijn (27%), opvliegers (23%), pijn op de borst (19%), ST-segmentveranderingen in het electrocardiogram (18%), maagdarmklachten (15%) en duizeligheid (11%).

Regadenoson kan myocard-ischemie veroorzaken (potentieel geassocieerd met fatale hartstilstand, levensbedreigende ventriculaire aritmieën en myocardinfarct), hypotensie die leidt tot syncope en *transient ischemic attacks* (TIA's), verhoogde bloeddruk die leidt tot hypertensie en hypertensieve crises, alsook blokkade van de SA-/AV-knoop die leidt tot eerste-, tweede- of derdegraads AV-blok of sinusbradycardie, waarvoor interventie vereist is (zie rubriek 4.4). Aanwijzingen voor overgevoeligheid (huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, anafylaxie en/of opgezette keel) kunnen zich onmiddellijk of met vertraging voordoen. Aminofylline kan worden gebruikt om ernstige of aanhoudende bijwerkingen van regadenoson te verlichten, maar mag niet worden gebruikt enkel om een door regadenoson geïnduceerde aanval te stoppen (zie rubriek 4.4).

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen van regadenoson is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit klinisch onderzoek en post-marketing ervaring. Alle bijwerkingen worden in de onderstaande tabel weergegeven naar lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen:	
Soms	Overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, anafylaxie en/of opgezette keel
Psychische stoornissen:	
Soms	Angst, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen:	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie
Soms	Convulsies, syncope, TIA, geen reactie op stimuli, verlaagd bewustzijnsniveau, tremor, slaperigheid
Zelden	Cerebrovasculair accident
Oogaandoeningen:	
Soms	Wazig zien, pijn in de ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	
Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen:	
Zeer vaak	ST-segmentveranderingen in elektrocardiogram
Vaak	Angina pectoris, atrioventriculair blok, tachycardie, palpitaties, overige afwijkingen in het ECG, waaronder verlengd gecorrigeerd QT-interval in het
Soms	Hartstilstand, myocardinfarct, volledig AV-blok, bradycardie, atriumfladderen, ontstaan, verergering of relaps van atriumfibrilleren
Bloedvataandoeningen:	
Zeer vaak	Opvliegers
Vaak	Hypotensie
Soms	Hypertensie, pallor, perifere koudheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
Zeer vaak	Dyspneu
Vaak	Druk op de keel, irritatie van de keel, hoesten
Soms	Tachypnoe, piepen
Niet bekend	Bronchospasme, ademstilstand
Maagdarmsstelselaandoeningen:	
Zeer vaak	Maagdarmklachten
Vaak	Braken, misselijkheid, mondklachten
Soms	Opgezette buik, diarree, incontinentie van ontlasting
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Vaak	Hyperhidrose
Soms	Erythema
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Vaak	Pijn in de rug, nek of kaken, pijn in de ledematen, musculoskeletale klachten
Soms	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Zeer vaak	Pijn op de borst
Vaak	Malaise, asthenie
Soms	Pijn op de plaats van de injectie, pijn in het hele lichaam

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Fatale hartstilstand, levensbedreigende ventriculaire aritmieën en myocardinfarct kunnen het gevolg zijn van de ischemie die wordt geïnduceerd door farmacologische stressoren. Faciliteiten voor cardiale reanimatie en getraind personeel moeten beschikbaar zijn voordat regadenoson wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Sinoatriaal en atrioventriculair nodaal blok

Regadenoson kan de SA- en AV-knoop onderdrukken en eerste-, tweede- of derdegraads AV-blok of sinusbradycardie veroorzaken, waarvoor interventie vereist is. In klinisch onderzoek ontwikkelde 3% van de patiënten een eerstegraads AV-blok (verlenging van het PR-interval >220 msec) binnen 2 uur na toediening van regadenoson; een voorbijgaand tweedegraads AV-blok met één niet voortgeleide slag is waargenomen bij één patiënt die regadenoson had gekregen. In het kader van post-marketing ervaring zijn derdegraads hartblok en asystolie gemeld binnen enkele minuten na toediening van regadenoson.

Hypotensie

Adenosinereceptor-agonisten, waaronder regadenoson, induceren arteriële vaatverwijding en hypotensie. In klinisch onderzoek is binnen 45 minuten na toediening van regadenoson een gedaalde systolische bloeddruk (>35 mm Hg) waargenomen bij 7% van de patiënten en een gedaalde diastolische bloeddruk (>25 mm Hg) bij 4% van de patiënten. Het risico op ernstige hypotensie kan hoger zijn bij patiënten met autonome disfunctie, hypovolemie, stenose van de hoofdstam van de linker coronaire arterie, hartklepstenose, pericarditis of pericard-effusie of arteria-carotisstenose met cerebrovasculaire insufficiëntie. In het kader van post-marketing ervaring zijn syncope en TIA's gemeld.

Verhoogde bloeddruk

In klinisch onderzoek werd bij 0,7% van de patiënten een verhoogde systolische bloeddruk (≥ 50 mmHg) en bij 0,5% van de patiënten een verhoogde diastolische bloeddruk (≥ 30 mmHg) waargenomen. De meeste verhogingen verdwenen na 10 tot 15 minuten, maar in sommige gevallen werden deze verhogingen tot 45 minuten na de toediening waargenomen.

Lang-QT-syndroom

Regadenoson verhoogt de sympathische tonus, wat tot een stijging van de hartfrequentie en verkorting van het QT-interval leidt. Bij een patiënt met lang-QT-syndroom kan sympathische stimulatie resulteren in een geringere verkorting van het QT-interval dan normaal en zelfs een paradoxale verlenging van het QT-interval veroorzaken. Bij deze patiënten kan het R-op-T-fenomeen optreden, waarbij een extra slag de T-golf van de voorgaande slag onderbreekt; dit verhoogt het risico op een ventriculaire tachyritmie.

Hoofdpijn

Hoofdpijn werd gemeld bij 27% van de proefpersonen die in klinisch onderzoek regadenoson kregen. De hoofdpijn werd bij 3% van de proefpersonen als ernstig beoordeeld.

Oudere patiënten

Oudere patiënten (≥ 75 jaar; $n=321$) hadden een bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat van jongere patiënten (<65 jaar; $n=1.016$), maar een hogere incidentie van hypotensie (2% vs. <1%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers werden de symptomen opvliegers, duizeligheid en versnelde hartfrequentie als onverdraaglijk beoordeeld bij doses regadenoson hoger dan 0,02 mg/kg.

Behandeling

Aminophylline kan worden gebruikt om ernstige of aanhoudende bijwerkingen van regadenoson te verminderen. Toediening van aminophylline, uitsluitend om een door regadenoson geïnduceerde aanval te beëindigen, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hartpreparaten, overige hartpreparaten, ATC-code: C01EB21

Werkingsmechanisme

Regadenoson is een agonist met een lage affiniteit ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) voor de A₂A-adenosinereceptor, een ten minste 10 maal lagere affiniteit voor de A₁-adenosinereceptor ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) en een zeer lage of geen affiniteit voor de A₂B- en A₃-adenosinereceptoren. Activatie van de A₂A-adenosinereceptor leidt tot coronaire vaatverwijding en verhoogt de coronaire bloedstroom (*coronary blood flow, CBF*). Ondanks de lage affiniteit voor de A₂A-adenosinereceptor heeft regadenoson een hoge potentie voor het verhogen van de coronaire conductiviteit in geïsoleerde harten van ratten en cavia's, met EC₅₀-waarden van respectievelijk 6,4 nM en 6,7-18,6 nM. Regadenoson vertoont selectiviteit (≥ 215 -voudig) voor het verhogen van de coronaire conductiviteit (A₂A-gemedieerde respons) ten opzichte van het vertragen van de cardiale AV-knoopgeleiding (A₁-gemedieerde respons), gemeten met behulp van de AV-geleidingstijd (rattenhart) of het S-H-interval (caviahart). Regadenoson verhoogt bij honden onder narcose de bloedstroom bij voorkeur in de coronaire en minder in de perifere (voorste ledematen, hersenen, long) arteriële vaatbedden.

Farmacodynamische effecten

Coronaire bloedstroom

Regadenoson veroorzaakt een snelle verhoging van de CBF die gedurende korte tijd wordt gehandhaafd. Bij patiënten die coronaire katheterisatie ondergingen, werd met behulp van *pulsed-wave* Doppler-echografie de gemiddelde pieksnelheid (*average peak velocity, APV*) van de CBF vóór en tot maximaal 30 minuten na toediening van regadenoson (400 microgram, intraveneus) gemeten. De gemiddelde APV steeg in 30 seconden tot meer dan tweemaal de uitgangswaarde en daalde binnen 10 minuten weer tot minder dan de helft van het maximale effect (zie rubriek 5.2).

De opname van het radiofarmaceuticum door het myocard is evenredig met de CBF. Omdat regadenoson de bloedstroom in gezonde coronaire arteriën verhoogt, met weinig of geen verhoging in stenotische arteriën, veroorzaakt het een relatief geringere opname van het radiofarmaceuticum in de vasculaire gebieden die door stenotische arteriën van bloed worden voorzien. Opname van het radiofarmaceuticum door het myocard na toediening van regadenoson is daarom groter in gebieden doorbloed door gezonde arteriën dan in gebieden doorbloed door stenotische arteriën. Hetzelfde geldt voor de FFR-meting waarbij de maximale myocardiale bloedstroom afneemt in de aanwezigheid van ernstige kransslagaderstenose.

Afbeelding van de myocardperfusie (MPI)

Hemodynamische effecten

Het merendeel van de patiënten ervaart een snelle stijging van de hartfrequentie. De grootste gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (21 bpm) treedt ongeveer 1 minuut na toediening van regadenoson op. Echter, hartslagverhogingen tot 42 slagen per minuut worden gerapporteerd in de literatuur (hieronder besproken in de CMR MPI-sectie). De hartfrequentie keert binnen 10 minuten weer terug naar de uitgangswaarde. De veranderingen van de systolische en diastolische bloeddruk varieerden, met de grootste gemiddelde verandering van de systolische druk

van -3 mm Hg en van de diastolische druk van -4 mm Hg ongeveer 1 minuut na toediening van regadenoson. Bij sommige patiënten werd een stijging van de bloeddruk waargenomen (maximale systolische bloeddruk 240 mm Hg en maximale diastolische bloeddruk 138 mm Hg).

Respiratoire effecten

De A2B- en A3-adenosinereceptoren zijn bij hiervoor gevoelige personen (d.w.z. astmatici) met de pathofysiologie van bronchusvernauwing in verband gebracht. In *in vitro* onderzoeken is gebleken dat regadenoson een lage bindingsaffiniteit heeft voor de A2B- en A3-adenosinereceptoren. De incidentie van een FEV₁-afname >15% ten opzichte van de uitgangswaarde na toediening van regadenoson is beoordeeld in drie gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken. In het eerste onderzoek bij 49 patiënten met matige tot ernstige COPD bedroeg het percentage FEV₁-afname >15% ten opzichte van de uitgangswaarde na toediening van regadenoson en placebo respectievelijk 12% en 6% (p=0,31). In het tweede onderzoek bij 48 patiënten met lichte tot matige astma, die eerder bronchusvernauwende reacties op adenosinemonofosfaat hadden vertoond, was het percentage FEV₁-afname >15% ten opzichte van de uitgangswaarde hetzelfde (4%) na toediening van regadenoson en placebo. In het derde onderzoek bij 1009 patiënten met lichte of matige astma (n=537) en matige of ernstige COPD (n=472) bedroeg de incidentie van FEV₁-afname >15% ten opzichte van de uitgangswaarde na toediening van regadenoson en placebo respectievelijk 1,1% en 2,9% bij patiënten met astma (p=0,15) en 4,2% en 5,4% bij patiënten met COPD (p=0,58). In het eerste en het tweede onderzoek werd dyspneu gemeld als bijwerking na toediening van regadenoson (61% voor patiënten met COPD; 34% voor patiënten met astma), terwijl geen van de proefpersonen dyspneu kreeg na toediening van placebo. In het derde onderzoek werd dyspneu vaker gemeld na toediening van regadenoson (18% voor patiënten met COPD; 11% voor patiënten met astma) dan na toediening van placebo, maar in een lager percentage dan tijdens de klinische ontwikkeling (zie rubriek 4.8). Er is een verband gebleken tussen toegenomen ernst van de ziekte en verhoogde incidentie van dyspneu bij patiënten met astma, maar niet bij patiënten met COPD. Het gebruik van een bronchodilator voor de behandeling van symptomen verschilde niet bij regadenoson of placebo. Dyspneu was niet gecorreleerd aan een daling van het FEV₁.

Fractional Flow Reserve (FFR)

Hemodynamische effecten

Bij het meten van FFR was de piektijd van de maximale hyperemie 30 ± 13 seconden. De gemiddelde duur van het hyperemische plateau was $163 (\pm 169)$ seconden en maximale hyperemie duurde ten minste 19 seconden bij 90% van de patiënten, maar bij de individuele patiënt varieerde de duur van de hyperemie tussen 10 seconden tot meer dan 10 minuten. Hyperemie kan schommelen tussen submaximum en maximum totdat het langzaam verdwijnt. Het 10-secondenvenster van steady-state hyperemie kan te kort zijn voor het uitvoeren van uitgebreide drukmetingen tijdens het terugtrekken om een complexe of diffuse coronaire hartziekte vast te stellen. Herhaalde toediening binnen 10 minuten - behalve bij patiënten waarbij de duur van de hyperemie langer dan 10 minuten duurde - veroorzaakte een vergelijkbaar effect op de piek en de duur van de maximale hyperemie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische onderzoek zijn de werkzaamheid en veiligheid van regadenoson aangetoond bij patiënten bij wie Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), positronemissietomografie (PET), cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR) en multidetector computertomografie (MDCT)-afbeelding van de myocardperfusie na farmacologische stress is geïndiceerd en voor de meting van FFR.

Regadenoson-stress SPECT-MPI

De werkzaamheid en veiligheid van regadenoson voor SPECT-afbeelding van de myocardperfusie na regadenoson-stress werden vastgesteld in vergelijking tot adenosine in twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken (ADVANCE MPI 1 en ADVANCE MPI 2) bij 2.015 patiënten met bekende of vermoede coronaire hartziekte die waren doorverwezen voor klinisch geïndiceerde afbeelding van de myocardperfusie na farmacologische stress. In totaal hadden 1.871 van deze patiënten beelden die als geldig werden beschouwd voor de evaluatie van de primaire werkzaamheid, van wie 1.294 (69%) mannen en 577 (31%) vrouwen waren, met een mediane leeftijd van 66 jaar (leeftijdsbereik 26-93 jaar). Elke patiënt kreeg een eerste scan na stress veroorzaakt door adenosine (infusie van

6 minuten met een dosis van 0,14 mg/kg/min, zonder lichamelijke inspanning) met een *gated* SPECT-beeldvormingsprotocol (*single photon emission computed tomography*, *SPECT*). Na de eerste scan werden patiënten gerandomiseerd aan óf regadenoson óf adenosine en kregen ze een tweede scan na stress met hetzelfde SPECT-beeldvormingsprotocol als voor de eerste scan was gebruikt. De mediane tijd tussen de scans bedroeg 7 dagen (bereik 1-104 dagen).

De meest voorkomende cardiovasculaire voorgeschiedenissen waren hypertensie (81%), coronaire bypassoperatie (*coronary artery bypass graft*, *CABG*), percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) of stentplaatsing (51%), angina (63%) en een voorgeschiedenis van myocardinfarct (41%) of aritmie (33%); andere medische voorgeschiedenissen waren diabetes (32%) en COPD (5%). Patiënten met een recente voorgeschiedenis van ernstige ventriculaire aritmie die niet onder controle was, myocardinfarct of instabiele angina, een voorgeschiedenis van AV-blok van een hogere dan de eerste graad of met symptomatische bradycardie, sick sinus syndroom of een harttransplantatie waren uitgesloten. Een aantal patiënten gebruikte op de dag van de scan cardio-actieve geneesmiddelen, waaronder betablokkers (18%), calciumantagonisten (9%) en nitraten (6%).

Het vergelijken van de met regadenoson verkregen beelden met de beelden die met adenosine waren ontstaan, vond als volgt plaats. Op basis van het 17-segmentenmodel werd voor het eerste onderzoek met adenosine en voor het gerandomiseerde onderzoek waarbij regadenoson of adenosine werd gebruikt, het aantal segmenten berekend dat een reversibel perfusiedefect vertoonde. In de gepoolde onderzoekspopulatie had 68% van de patiënten 0-1 segmenten die reversibele defecten toonden op de eerste scan, 24% had 2-4 segmenten en 9% had ≥ 5 segmenten. Het percentage van overeenkomst tussen het met regadenoson of adenosine verkregen beeld en het eerste beeld verkregen met adenosine werd berekend door te bepalen hoe vaak de patiënten die in elke eerste adenosine-categorie (0-1, 2-4, 5-17 reversibele segmenten) waren ingedeeld, voor de gerandomiseerde scan in dezelfde categorie waren geplaatst. De percentages overeenkomst voor regadenoson en adenosine werden berekend als het gemiddelde van de overeenkomstpercentages in de drie categorieën die bij de eerste scan waren vastgesteld. De onderzoeken ADVANCE MPI 1 en ADVANCE MPI 2 toonden zowel afzonderlijk als gecombineerd aan dat regadenoson vergelijkbaar is met adenosine wat betreft de beoordeling van de omvang van reversibele perfusieafwijkingen:

	ADVANCE MPI 1 (n=1.113)	ADVANCE MPI 2 (n=758)	Gecombineerde onderzoeken (n=1.871)
Overeenkomstpercentage adenosine – adenosine ($\pm$ SE)	61 $\pm$ 3%	64 $\pm$ 4%	62 $\pm$ 3%
Aantal patiënten (n)	372	259	631
Overeenkomstpercentage adenosine – regadenoson ($\pm$ SE)	62 $\pm$ 2%	63 $\pm$ 3%	63 $\pm$ 2%
Aantal patiënten (n)	741	499	1.240
Percentageverschil (regadenoson – adenosine) ($\pm$ SE)	1 $\pm$ 4%	-1 $\pm$ 5%	0 $\pm$ 3%
95% betrouwbaarheidsinterval	-7,5; 9,2%	-11,2; 8,7%	-6,2; 6,8%

In ADVANCE MPI 1 en ADVANCE MPI 2 waren de Cicchetti-Allison en Fleiss-Cohen gewogen kappa's van de mediane score van drie geblindeerde lezers met betrekking tot de categorie van mate van ischemie (waarbij de segmenten met een normale opname in rusttoestand en lichte/dubieuze daling van opname na stress niet als ischemisch werden beschouwd) voor de gecombineerde onderzoeken met regadenoson en de adenosinescan matig, respectievelijk 0,53 en 0,61; dit gold ook voor de gewogen kappa's van de twee opeenvolgende adenosinescans, met respectievelijk 0,50 en 0,55.

Regadenoson-stress PET-MPI

Een intra-individuele vergelijking van regadenoson (0,4 mg/5 ml bolus) versus dipyridamol (0,57 mg/kg gedurende 4 minuten) werd uitgevoerd in een prospectieve studie waarbij 32 proefpersonen werden gerekruteerd (23 mannen en 9 vrouwen, gemiddelde leeftijd 62 $\pm$ 12,1). Daarvan hadden 26 een reversibel perfusiedefect dat al was vastgesteld in een eerder klinisch geïndiceerd dipyridamol-stress-PET-onderzoek met 82RbCl en 6 proefpersonen met <5% pre-

testwaarschijnlijkheid voor CAD vertoonden geen defecten op dipyridamol-PET-afbeeldingen. De studie omvatte patiënten met een milde tot matige graad van ischemie, waarbij een klein deel van de patiënten matige tot ernstige ischemie had, en zij hadden een normale of bijna normale linkerventrikelfunctie.

In deze studie startte de $^{82}\text{RbCl}$ -infusie onmiddellijk na de regadenoson-injectie (dat wil zeggen, de beeldvorming begon 2 minuten na de start van de ^{82}Rb -infusie). Visuele interpretatie van PET-beelden gaf geen verschil aan in het aantal segmenten met omkeerbare defecten tussen regadenoson en dipyridamol voor 30/32 beeldparen.

De resultaten zijn mogelijk niet generaliseerbaar voor patiënten met vertraagde circulatietijden geassocieerd met linker- of rechterhartfalen, pulmonale hypertensie of morbide obesitas, die mogelijk een vertraging hebben in de transit van de tracer die na de piekfase arriveert.

Regadenoson-stress CMR-MPI

Intra-individuele vergelijking van regadenoson- versus adenosine-stress CMR-MPI werd uitgevoerd in een prospectieve studie met betrekking tot de veroorzaakte coronaire hyperemie bij alle lichaamsgroottes die in een klinische setting worden gezien. Beeldvorming vond plaats bij 28 proefpersonen (12 vrouwen, 16 mannen): 43% was obees en 25% had een of meer bekende coronaire risicofactoren. MR-beeldvorming met Gd-BOPTA werd eerst in rust gedaan, daarna tijdens adenosine-infusie ($140\text{ }\mu\text{g/kg/min}$) en 30 min later met regadenoson ($0,4\text{ mg}$ over 10 s /5 ml bolus). De studie toonde aan dat beide vasodilatoren een vergelijkbare werkzaamheid hebben op vasodilatatie (goede overeenkomst tussen myocardiale perfusiereserve (MPR) gemeten met adenosine en regadenoson ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). De onderzochte populatie zou waarschijnlijk niet het brede spectrum van lichaamsgroottes omvatten zoals zou kunnen worden gezien bij patiënten in dagelijkse CMR-MPI.

Een intra-individuele vergelijking van regadenoson versus adenosine werd uitgevoerd in een prospectieve studie om de effecten van vasodilatoren op CMR-afgeleide ventriculaire volumes en functie bij 25 gezonde proefpersonen te evalueren. CMR werd uitgevoerd na adenosine ($140\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ IV gedurende 6 min) en regadenoson ($0,4\text{ mg}$ IV gedurende 10 s) bij baseline, onmiddellijk na toediening, daarna met tussenpozen van 5 min tot 15 min. De piekhartslag werd vroeg na toediening van zowel adenosine als regadenoson waargenomen. De toename vanaf baseline tot piekhartslag onmiddellijk na toediening van vasodilatoren was 64 ± 8 tot 96 ± 13 bpm voor adenosine versus 65 ± 13 tot 107 ± 10 bpm voor regadenoson. De hartslag was 10 minuten na adenosine teruggekeerd naar de uitgangswaarde, terwijl deze 15 minuten na regadenoson verhoogd bleef. De linkerventrikelejectiefractie (LVEF) nam onmiddellijk toe na beide vaatverwijders en was 10 minuten na adenosine teruggekeerd naar de uitgangswaarde, maar bleef verhoogd 15 minuten na regadenoson. Regadenoson resulteerde in een afname van vergelijkbare grootte in zowel de LV eind-diastolische volume-index (LVEDVi) als de LV eind-systolische volume-index (LVESVi) na 15 min, terwijl LVESVi na 15 min na adenosine verdween en LVEDVi onder de basislijn bleef.

In een prospectieve studie werd een intra-individuele vergelijking uitgevoerd om de relatieve potentie van regadenoson ($400\text{ }\mu\text{g}$ in bolus), adenosine ($140\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ gedurende 5 tot 6 minuten) en dipyridamol ($0,56\text{ mg/kg}$ gedurende 4 minuten) te bepalen door myocardiale perfusie bij stress en rust te kwantificeren met behulp van CMR bij 15 jonge, gezonde normale vrijwilligers. Het protocol dat in deze studie als rust-stressbeeldvorming wordt gebruikt, verschilt van de momenteel gebruikte protocollen: initiële rustperfusie-CMR-beeldvorming, twintig minuten later gevolgd door stressbeeldvorming uitgevoerd bij piekvasodilatatie. Regadenoson produceerde een hogere myocardiale bloedstroom bij stress (stress-MBF) dan dipyridamol en adenosine (respectievelijk $3,58 \pm 0,58$ vs. $2,81 \pm 0,67$ vs. $2,78 \pm 0,61\text{ ml/min/g}$, $p = 0,0009$ en $p = 0,0008$). Regadenoson had een hogere hartslagrespons dan adenosine en dipyridamol (respectievelijk 95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 slagen/minuut).

Wanneer stress-MBF werd aangepast voor hartslag, waren er geen verschillen tussen regadenoson en adenosine ($37,8 \pm 6$ vs. $36,6 \pm 4\text{ l/sec/g}$), maar de verschillen tussen regadenoson en dipyridamol bleven bestaan ($37,8 \pm 6$ vs. $32,6 \pm 5\text{ }\mu\text{l/sec/g}$, $p = 0,03$).

Regadenoson-stress-MDCT-MPI

Een fase 2, multicenter, open-label, gerandomiseerde, prospectieve cross-overstudie werd gesponsord (Studie 3606-CL-2001) om de mate van overeenstemming tussen regadenoson-stress-SPECT en regadenoson-stress-CT-perfusie te bepalen voor het detecteren van de aanwezigheid van ischemie (gedefinieerd als 2 of meer reversibele defecten die visueel worden waargenomen) bij 110 patiënten met vermoede of bekende CAD die voor een van deze diagnostische tests klinisch geïndiceerd waren. De proefpersonen werden gerandomiseerd naar 1 van de 2 beeldvormingsprocedures en moesten zowel een rust/stress-SPECT als een rust/stress-MDCT ondergaan. Regadenoson werd toegediend als 0,4 mg in een IV-bolus van 5 ml voorafgaand aan elke stress-CT-perfusie en stress-SPECT-procedure.

Terwijl regadenoson-stress-SPECT-beeldvorming 100 proefpersonen identificeerde met 0–1 omkeerbare defecten (d.w.z. geen ischemie) en 10 proefpersonen met ≥ 2 omkeerbare defecten (d.w.z. ischemie), identificeerde regadenoson-stress-MDCT-beeldvorming 85 en 25 proefpersonen met respectievelijk 0–1 of ≥ 2 omkeerbare defecten. Het overeenkomstpercentage tussen regadenosonstress SPECT en regadenosonstress-MDCT-MPI was 87% (95%-BI: 77%, 97%).

Suboptimale inspanningsstress-test

In de EXERT-studie werd de werkzaamheid en veiligheid van regadenoson geëvalueerd bij patiënten met suboptimale inspanningsstress in een open-label gerandomiseerd, multi-center, niet-inferioriteitsonderzoek wanneer regadenoson gedurende 3 minuten tijdens herstel (oefening met regadenoson) of 1 uur laten tijdens rust werd toegediend (alleen regadenoson). Alle 1404 patiënten hadden aanvankelijk een baseline SPECT-MPI-scan in rust in overeenstemming met de ASNC 2009-richtlijnen.

Patiënten begonnen met lichaamsbeweging met behulp van een standaard of aangepast Bruce-protocol. Patiënten die niet $\geq 85\%$ maximaal voorspelde hartslag (MPHR) en/of ≥ 5 METS (metabole equivalenten) bereikten, gingen over in een 3-5 minuten lopend herstel waarbij de patiënten gedurende de eerste 3 minuten van herstel 1:1 werden gerandomiseerd.

Daarom werden 1147 patiënten gerandomiseerd in twee groepen: 578 patiënten uit de lichaamsbeweging met regadenoson-groep en 569 uit de alleen regadenoson-groep tot of 3 minuten herstel (voor de lichaamsbeweging met regadenoson-groep) of in rust 1 uur later (voor de alleen regadenoson-groep).

Patiënten uit beide groepen (lichaamsbeweging met regadenoson en alleen regadenoson) ondergingen een SPECT Myocardial Perfusion Imaging (MPI) 60-90 minuten na toediening van regadenoson.

De baseline MPI-scan in rust en de MPI-scans voor de lichaamsbeweging met regadenoson-groepen en de alleen regadenoson-groepen vormden de MPI 1-fase.

Vervolgens keerden patiënten uit beide groepen 1-14 dagen later terug om een tweede stress-MPI-regadenosononderzoek zonder inspanning te ondergaan.

De baseline MPI-scans in rust en die zonder inspanning na 1-14 dagen later uit beide groepen vormden de MPI 2-fase.

De beelden van MPI 1 en MPI 2 werden vergeleken op aanwezigheid of afwezigheid van perfusiedefecten.

Het niveau van overeenstemming tussen de MPI 1 (lichaamsbeweging met regadenoson) en de gelezen MPI 2 was vergelijkbaar met het niveau van overeenstemming tussen MPI 1 (alleen regadenoson) en de gelezen MPI 2.

Voor twee patiënten uit de lichaamsbeweging met de regadenoson-groep werd een ernstige cardiale bijwerking gemeld. Uit beoordeling van de casus ervoeren beide patiënten ischemische symptomen en ECG-veranderingen tijdens inspanning of herstel voorafgaand aan toediening van regadenoson. Er zijn geen ernstige cardiale bijwerkingen opgetreden bij patiënten die 1 uur na onvoldoende inspanningsstress werden behandeld met regadenoson.

Meting van FFR

Voor de meting van FFR zijn vijf onafhankelijke studies uitgevoerd. In totaal ontvingen 249 patiënten, met klinische indicatie voor coronaire angiografie met invasieve FFR-metingen, regadenoson, waarbij 88 van die patiënten tweemaal regadenoson kregen. FFR werd gemeten met behulp van IV-infusie van adenosine en IV-injectie van regadenoson (400 µg). Adenosine werd als eerste toegediend, gevolgd door regadenoson omdat de duur van de hyperemie onvoorspelbaar kon zijn, en de gemeten FFR-waarden werden vergeleken.

De meest voorkomende cardiovasculaire aandoeningen waren patiënten met een medische voorgeschiedenis van hypertensie, dyslipidemie/hypercholesterolemie, diabetes mellitus, roken, eerdere PCI en voorafgaand MI.

Voor FFR-meting werd een diagnose van induceerbare ischemie gesteld volgens de FFR-meting 0,8 (waarbij > 0,8 staat voor afwezigheid van induceerbare ischemie en <0,8 voor aanwezigheid van induceerbare ischemie). Adenosine werd behandeld als een gouden standaard om gevoeligheid, specificiteit en de mate van nauwkeurigheid te schatten.

Studie	Gevoeligheid	Specificiteit	Classificatie overeenkomst Cohen's kappa
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminophylline

Aminophylline (100 mg, toegediend door langzame intraveneuze injectie gedurende 60 seconden), 1 minuut geïnjecteerd na 400 microgram regadenoson bij personen die hartkatheterisatie ondergingen, bleek de duur van de coronaire bloedstroomrespons op regadenoson te verkorten, zoals gemeten met pulsed-wave Doppler-echografie. Aminophylline is gebruikt om bijwerkingen op regadenoson te verminderen (zie rubriek 4.4).

Effect van cafeïne

In een onderzoek met volwassen patiënten bij wie SPECT-MPI na farmacologische stress werd uitgevoerd met regadenoson en die gerandomiseerd werden naar placebo (n=66) of cafeïne (200 mg, n=70 of 400 mg, n=71) toegediend 90 minuten vóór de test, verstoort cafeïne de diagnostische nauwkeurigheid bij het detecteren van reversibele perfusiedefecten ($p < 0,001$). Er was geen statistisch verschil tussen 200 mg en 400 mg cafeïne met regadenoson. Er was ook geen duidelijk effect van 200 mg of 400 mg cafeïne op de plasmaconcentratie van regadenoson.

Testen met betrekking tot veiligheid en verdraagbaarheid

In ADVANCE MPI 1 en ADVANCE MPI 2 bereikten de volgende vooraf gedefinieerde eindpunten met betrekking tot de veiligheid en verdraagbaarheid bij het vergelijken van regadenoson met adenosine statistische significantie: (1) een gesommeerde score van zowel voorkomen als ernst van de symptoomgroepen opvliegers, pijn op de borst en dyspneu was lager met regadenoson ($0,9 \pm 0,03$) dan met adenosine ($1,3 \pm 0,05$); en (2) de symptoomgroepen opvliegers (21% vs. 32%), pijn op de borst (28% vs. 40%) en pijn in de keel, nek of kaken (7% vs. 13%) kwamen minder vaak voor met regadenoson; de incidentie van hoofdpijn (25% vs. 16%) was hoger met regadenoson.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met regadenoson in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met myocardperfusiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Regadenoson wordt via intraveneuze injectie toegediend voor afbeelding van de myocardperfusie na farmacologische stress. Het plasmaconcentratie-tijdprofiel van regadenoson is bij gezonde vrijwilligers multi-exponentieel van aard en wordt het best gekarakteriseerd door een model met 3 compartimenten. De maximale plasmaconcentratie van regadenoson wordt binnen 1 tot 4 minuten na injectie van regadenoson bereikt en loopt parallel met het begin van de farmacodynamische respons (zie rubriek 5.1). De halfwaardetijd van deze initiële fase bedraagt ongeveer 2 tot 4 minuten. Dan volgt een intermediaire fase met een halfwaardetijd van gemiddeld 30 minuten, die samenvalt met verlies van het farmacodynamische effect. De terminale fase bestaat uit een afname van de plasmaconcentratie met een halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Binnen het dosisbereik van 0,003-0,02 mg/kg (of ongeveer 0,18-1,2 mg) lijken de klaring, de terminale halfwaardetijd en het distributievolume bij gezonde proefpersonen niet dosisafhankelijk te zijn.

Distributie

Regadenoson wordt matig gebonden aan humane plasma-eiwitten (25-30%).

Biotransformatie

Het metabolisme van regadenoson in mensen is onbekend. Incubatie met levermicrosomen van ratten, honden en mensen en met humane hepatocyten leverde geen detecteerbare metabolieten van regadenoson. Na intraveneuze toediening van ^{14}C -gelabeld regadenoson aan ratten en honden werd de meeste radioactiviteit (85-96%) uitgescheiden in de vorm van onveranderd regadenoson. Deze bevindingen duiden erop dat metabolisering van regadenoson geen belangrijke rol speelt bij de eliminatie van regadenoson.

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers wordt 57% van de dosis regadenoson onveranderd uitgescheiden in de urine (bereik 19-77%), met een gemiddelde renale plasmaklaring van ongeveer 450 ml/min; dit is hoger dan de glomerulaire filtratiesnelheid. Dit duidt erop dat renale tubulaire secretie een rol speelt bij de eliminatie van regadenoson.

Meerdere injecties

Tot drie opeenvolgende injecties van regadenoson (100 en 200 μg) zijn getest bij gezonde vrijwilligers en twee opeenvolgende doses van 400 μg bij gezonde vrijwilligers, evenals bij patiënten die zijn beoordeeld op FFR. Voorbijgaande dosisafhankelijke verhogingen van de hartslag traden op na toediening van elke dosis regadenoson, terwijl er geen consistent dosisafhankelijk effect op de systolische bloeddruk werd waargenomen. Gemiddelde plasmaconcentraties stegen op een dosisgerelateerde manier en met opeenvolgende doses zoals waargenomen bij gezonde vrijwilligers.

Bijzondere populaties

Een farmacokinetische populatie-analyse van gegevens van proefpersonen en patiënten toonde aan dat de klaring van regadenoson parallel met een afname van de creatinineklaring (CL_{Cr}) daalt en met de toename van het lichaamsgewicht stijgt. Leeftijd, geslacht en ras hebben minimale effecten op de farmacokinetiek van regadenoson.

Nierfunctiestoornis

De dispositie van regadenoson is bestudeerd bij 18 proefpersonen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis en bij 6 gezonde proefpersonen. Bij een stijgende mate van nierfunctiestoornis, van licht (CL_{Cr} 50 tot <80 ml/min) tot matig-ernstig (CL_{Cr} 30 tot <50 ml/min) tot ernstig (CL_{Cr} <30 ml/min), namen de fractie regadenoson die onveranderd in de urine werd uitgescheiden en de renale klaring af, wat leidde tot verhoogde eliminatiehalfwaardetijden en AUC-waarden ten opzichte van die van gezonde proefpersonen ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 80$ ml/min). De maximale waargenomen plasmaconcentraties en schattingen van distributievolumes waren echter in beide groepen vergelijkbaar. De plasmaconcentratie-tijdprofielen waren niet significant veranderd in de vroege stadia na toediening waarin de meeste farmacologische effecten worden waargenomen. Bij patiënten met een

nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

De farmacokinetiek van regadenoson is niet vastgesteld bij dialysepatiënten.

Leverfunctiestoornis

Meer dan 55% van de dosis regadenoson wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Factoren die de klaring laten afnemen hebben geen effect op de plasmaconcentratie in de vroege stadia na toediening, waarin klinisch belangrijke farmacologische effecten worden waargenomen. De farmacokinetische parameters van regadenoson zijn niet specifiek geëvalueerd bij proefpersonen met een verschillende mate van leverfunctiestoornis. Post-hoc analyse van gegevens van de twee klinische fase 3-onderzoeken heeft echter aangetoond dat de farmacokinetiek van regadenoson niet werd beïnvloed in een kleine subgroep patiënten bij wie laboratoriumgegevens wezen op een leverfunctiestoornis (2,5-voudige verhoging van transaminase of 1,5-voudige verhoging van serumbilirubine of van de protrombinetijd). Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Oudere patiënten

Op basis van een farmacokinetische populatie-analyse heeft de leeftijd slechts geringe invloed op de farmacokinetiek van regadenoson. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische parameters van regadenoson zijn nog niet onderzocht in de pediatrische populatie (<18 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkele en herhaalde dosering, genotoxiciteit of embryofoetale ontwikkeling. Tekenen van maternale en foetale toxiciteit zijn waargenomen bij ratten en konijnen (verlaagd foetusgewicht, vertraagde ossificatie [ratten], kleiner aantal jongen per worp en aantal levende foetussen [konijnen], maar geen teratogeniciteit. Foetale toxiciteit is vastgesteld na herhaalde dagelijkse toediening van regadenoson, maar bij doseringen die voldoende hoger waren dan de aanbevolen dosering voor de mens. Vruchtbaarheidsonderzoek en pre- en postnataal onderzoek zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaat
Natriumdiwaterstoffosfaat
Propyleenglycol
Dinatriumedetaat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in een injectieflacon van 5 ml of 7 ml voor eenmalig gebruik van type I-glas met een (butyl)rubberen stop en een verzegeling van aluminium.

Verpakkingsgrootte van 1.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noorwegen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/643/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/09/2010

Datum van laatste verlenging: 24/04/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noorwegen

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rapiscan 400 microgram oplossing voor injectie
regadenoson

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 400 microgram regadenoson in 5 ml oplossing (80 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaat, propyleenglycol, dinatriumedetaat, water voor injectie

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Product uitsluitend gebruiken in een medische instelling met faciliteiten voor hartbewaking en reanimatie.
Uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noorwegen

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/643/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Rapiscan 400 microgram oplossing voor injectie
Regadenoson
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

400 microgram

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rapiscan 400 microgram oplossing voor injectie Regadenoson

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rapiscan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rapiscan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rapiscan bevat de werkzame stof *regadenoson*. Deze behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘*coronaire vaatverwijders*’ worden genoemd. Het zorgt ervoor dat de slagaders van het hart zich verwijden en de hartfrequentie toeneemt. Daardoor wordt de bloedstroom naar de spieren van het hart vergroot.

Dit middel wordt gebruikt om uw medische toestand te onderzoeken.

Rapiscan wordt bij volwassenen gebruikt bij een soort hartscans die ‘*beeldvorming van de myocardperfusie*’ worden genoemd.

De scan gebruikt een diagnostisch middel om afbeeldingen te maken. Deze beelden tonen hoe goed het bloed naar de spieren van het hart stroomt. Meestal wordt lichamelijke inspanning via een tredmolen gebruikt om het hart te belasten voordat een scan wordt gemaakt. Tijdens de lichamelijke inspanning wordt een kleine hoeveelheid van het diagnostische middel in het lichaam ingespoten, vaak in een ader in de hand. Daarna worden beelden gemaakt van het hart. De arts kan dan zien of de spieren van het hart onder belasting voldoende doorbloed worden.

Als u niet in staat bent om voldoende inspanning te leveren om voldoende belasting voor het hart te creëren, zal Rapiscan worden geïnjecteerd om een belasting van vergelijkbare grootte voor het hart te creëren om de bloedstroom te verhogen.

Rapiscan wordt ook gebruikt tijdens katheterisatie en beeldvorming van slagaders van het hart (invasieve coronaire angiografie) om de slagaders van het hart uit te zetten om het drukverschil te meten, veroorzaakt door een vernauwing in één of meer slagaders. Tijdens hartkatheterisatie wordt een lange dunne buis, een katheter genaamd, door uw femorale of radiale slagader gestoken en door uw bloedvaten naar uw hart gebracht. Het kan zo zijn dat de arts die de katheterisatie uitvoert ook wil meten wat het verschil in druk is (fractional flow reserve) als gevolg van een vernauwing die is opgemerkt in één of meer slagaders van het hart.

.

2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft een **lage hartfrequentie** (een hartblok van een hoge graad of een aandoening van de sinusknop) en er is geen pacemaker bij u geplaatst.
- U heeft **pijn op de borst** die onvoorspelbaar is (*instabiele angina*) en die na behandeling niet verbeterd is.
- U heeft een **lage bloeddruk** (*hypotensie*).
- U heeft **hartfalen**.
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Voordat Rapiscan bij u wordt toegediend, moet u uw arts erover inlichten:

- als u **onlangs ernstige hartklachten** heeft gehad (*bijvoorbeeld een hartaanval of een afwijkend hartritme*).
- als u een hartritme heeft met een zeer snelle of onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren of -fladderen).
- als u hoge bloeddruk heeft die niet onder controle is, vooral als dit recent gepaard is gegaan met neusbloedingen, hoofdpijn of wazig of dubbel zien.
- als u miniberoertes heeft gehad (zogenaamde *transient ischaemic attacks*)
- als u een hartritmestoornis heeft die **lang-QT-syndroom** wordt genoemd.
- als u aan episodes van **hartblok** lijdt (wat de hartslag kan vertragen) of als u een **zeer lage hartfrequentie** heeft.
- als u een **aandoening van hart** of **bloedvaten** heeft, in het bijzonder een aandoening die **verergert** wanneer uw bloeddruk daalt. Hiertoe behoren een klein bloedvolume (*veroorzaakt, bijvoorbeeld, door ernstige diarree of dehydratie of de inname van plaspillen*), ontsteking rond het hart (*pericarditis*) en bepaalde vormen van aandoeningen aan de hartkleppen of slagaders (*bijvoorbeeld aorta- of mitralisstenose*).
- als u een aandoening heeft die aanvallen (insulten) veroorzaakt, zoals epilepsie, of als u ooit een aanval heeft gehad.
- als u **astma** of een **longziekte** heeft.

Als één van deze situaties op u van toepassing is, **vertel dit dan uw arts voordat u de injectie toegediend krijgt.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Rapiscan dient niet te worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rapiscan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Extra voorzichtigheid is geboden met de volgende geneesmiddelen:

- **theofylline**, een geneesmiddel voor de behandeling van astma en andere longziekten, **mag gedurende ten minste 12 uur vóór** de toediening van Rapiscan niet worden gebruikt, omdat dit middel het effect van Rapiscan kan blokkeren.
- **dipyridamol**, een geneesmiddel ter voorkoming van bloedstolsels, **mag gedurende ten minste 2 dagen vóór** de toediening van Rapiscan niet worden gebruikt, omdat dit middel het effect van Rapiscan kan veranderen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag gedurende ten minste 12 uur vóór de toediening van Rapiscan geen cafeïnehoudende voedingsmiddelen of dranken nuttigen (bijvoorbeeld thee, koffie, chocolademelk, cola of chocolade). De reden hiervoor is dat cafeïne het effect van Rapiscan kan beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Voordat u Rapiscan krijgt toegediend, moet u het uw arts vertellen:

- als **u zwanger bent**, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden. Er is onvoldoende informatie over het gebruik van Rapiscan bij zwangere vrouwen. In dieronderzoek zijn schadelijke effecten waargenomen, maar het is niet bekend of er een risico is voor de mens. Uw arts zal Rapiscan alleen bij u toedienen, als het absoluut noodzakelijk is.
- als **u borstvoeding geeft**. Het is niet bekend of Rapiscan in de moedermelk terecht kan komen. Rapiscan zal alleen bij u worden toegediend, als uw arts dit noodzakelijk acht. Na toediening van Rapiscan dient u gedurende ten minste 10 uur geen borstvoeding te geven.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rapiscan kan duizeligheid veroorzaken. Rapiscan kan ook andere symptomen (hoofdpijn of kortademigheid) oproepen die uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. Deze effecten duren meestal niet langer dan 30 minuten. Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap totdat deze effecten zijn verbeterd.

Rapiscan bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Nadat u Rapiscan toegediend heeft gekregen, krijgt u een injectie met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing die 45 mg natrium bevat. Voorzichtigheid is geboden wanneer u een gecontroleerd natriumdiet heeft.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

Rapiscan wordt ingespoten door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (een arts, verpleegkundige of medisch-technisch assistent) in een medische instelling waar uw hart en bloeddruk kunnen worden bewaakt. Het middel wordt als een enkele dosis van 400 microgram in een oplossing van 5 ml direct in een ader ingespoten – de injectie zal in totaal ongeveer 10 seconden duren. De ingespoten dosis is niet van uw gewicht afhankelijk.

U krijgt ook een injectie met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing (5 ml) en een injectie met een kleine hoeveelheid van een diagnostisch middel.

Als u Rapiscan toegediend krijgt, zal uw hartfrequentie snel stijgen. Uw hartfrequentie en bloeddruk worden bewaakt.

Na de injectie met Rapiscan moet u blijven zitten of liggen totdat uw hartfrequentie en bloeddruk weer terugkeren naar uw normale waarden. De arts, verpleegkundige of medisch-technisch assistent zal u vertellen wanneer u weer op mag staan.

Nadat er genoeg tijd is verstreken om het diagnostische middel de hartspier te laten bereiken, wordt er een scan van uw hart gemaakt.

Tijdens katheterisatie van de slagaders van het hart, kan uw arts het drukverschil meten (ook bekend als fractional flow reserve - FFR) als gevolg van een vernauwing in één of meer slagaders van het hart.

Indien noodzakelijk, kan een tweede dosis van 400 microgram ten minste 10 minuten na de eerste dosis worden geïnjecteerd voor een dergelijke drukverschilmeting tijdens dezelfde katheterisatieprocedure. Hartslag en bloeddruk worden gedurende de gehele procedure gemonitord.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Sommige mensen hadden last van opvliegers, duizeligheid en een verhoogde hartfrequentie wanneer ze te veel van dit middel hadden toegediend gekregen. Als uw arts denkt dat u ernstige bijwerkingen heeft of als de effecten van Rapiscan te lang duren, kunt u eventueel een injectie krijgen met een geneesmiddel, aminofylline genoemd, dat deze effecten vermindert.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen zijn meestal mild van aard. Ze beginnen doorgaans snel na de injectie met Rapiscan en zijn **meestal binnen 30 minuten weer verdwenen**. Gewoonlijk hoeven ze niet behandeld te worden.

Ernstiger bijwerkingen zijn:

- plotselinge hartstilstand of beschadiging van het hart, hartblok (een stoornis van de elektrische signalen van het hart, waarbij het signaal niet van de bovenste naar de onderste hartkamers wordt geleid), versnelde hartslag
- lage bloeddruk die kan leiden tot flauwvallen of miniberoertes (waaronder zwakte van de spieren van het gezicht of niet kunnen spreken). In zeldzame gevallen kan Rapiscan een beroerte (ook cerebrovasculair accident genoemd) veroorzaken.
- een allergische reactie die onmiddellijk of met vertraging kan optreden na injectie met Rapiscan en de volgende verschijnselen kan geven: huiduitslag, licht verheven jeukende huiduitslag (urticae), zwelling onder de huid in de buurt van de ogen of keel, een opgezette keel en problemen met ademen

Vertel het uw arts meteen als u denkt dat u ernstige bijwerkingen heeft. Uw arts kan u dan eventueel een injectie geven met een geneesmiddel, aminofylline genoemd, dat deze effecten vermindert.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- hoofdpijn, duizeligheid
- kortademigheid
- pijn op de borst
- veranderingen in hartfilmpjes (elektrocardiogram)
- opvliegers
- maagklachten

Vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- pijn in het hart (angina), afwijkend hartritme, snelle hartslag, voelen dat het hart een slag overslaat, "fladdert" of te hard of te snel slaat (palpaties, hartkloppingen)
- lage bloeddruk
- druk op de keel, irritatie van de keel, hoesten,
- braken, misselijkheid
- zich onwel of zwak voelen
- overmatig transpireren
- pijn in de rug, armen, benen, nek of kaken
- bot- en spierklachten
- tintelend gevoel, verminderde gevoeligheid, smaakverandering
- mondklachten

Soms voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- plotselinge hartstilstand of beschadiging van het hart, hartblok (een stoornis van de elektrische signalen van het hart, waarbij het signaal niet van de bovenste naar de onderste hartkamers wordt geleid), vertraagde hartslag
- toevallen, flauwvallen, miniberoertes (waaronder zwakte van het gezicht of niet kunnen spreken), verminderde aanspreekbaarheid (waaronder mogelijk comateuze toestand), trillen, slaperigheid

- een allergische reactie die de volgende verschijnselen kan geven: huiduitslag, licht verheven jeukende huiduitslag (urticae), zwelling onder de huid in de buurt van de ogen of keel, een opgezette keel, problemen met ademen
- piepende ademhaling
- snelle ademhaling
- hoge bloeddruk, bleekheid, koude ledematen
- wazig zien, pijn in de ogen
- angst, slaapproblemen
- oorsuizen
- opgezet gevoel, diarree, onvrijwillig verlies van ontlasting
- roodheid van de huid
- pijn in de gewrichten
- pijn of klachten rond de plaats van de injectie, pijn in het hele lichaam

Niet bekend

(de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- ademhalingsproblemen (bronchospasme)
- ademstilstand

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon en op de doos na EXP.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik Rapiscan niet als de oplossing verkleurd is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Deze maatregelen helpen het milieu te beschermen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zijn verantwoordelijk voor het bewaren en vernietigen van dit geneesmiddel.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is regadenoson. Elke injectieflacon met Rapiscan oplossing voor injectie bevat 400 microgram regadenoson in 5 ml oplossing.

De andere stoffen in dit middel zijn: dinatriumedetaat, dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaat, propyleenglycol, water voor injectie.

Hoe ziet Rapiscan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rapiscan oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze oplossing waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Rapiscan wordt geleverd in een doos met daarin een glazen injectieflacon van 5 ml of 7 ml voor eenmalig gebruik, met een rubberen stop en een dop met een aluminium zegel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Noorwegen

Fabrikant:

Millmount Healthcare Limited,

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath, K32 YD60, Ierland

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH

Pfaffenrieder Str. 5

D-82515 Wolfratshausen,

Duitsland

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Noorwegen

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Rapiscan moet worden toegediend als een snelle injectie gedurende 10 seconden in een perifere ader met behulp van een katheter of naald van 22 gauge of met een grotere diameter.

Onmiddellijk na de injectie met Rapiscan moet 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden toegediend.

Het diagnostische middel dat gebruikt wordt bij de afbeelding van de myocardperfusie moet 10-20 seconden na de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden toegediend. Het diagnostische middel kan direct in dezelfde katheter worden geïnjecteerd als Rapiscan.

Voor de meting van FFR moet Rapiscan worden toegediend als een snelle injectie van 10 seconden in een perifere ader met behulp van een katheter of naald van 22 gauge of groter. 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie moet onmiddellijk na de injectie met Rapiscan worden toegediend. Standaard technieken op het gebied van katheterisatie en FFR-metingen moeten worden toegepast en FFR moet worden gemeten als de laagste waarde van Pd/Pa bereikt tijdens steady-state maximale hyperemie.

Indien noodzakelijk, kan een tweede dosis van 400 microgram ten minste 10 minuten na de eerste dosis voor FFR-meting worden geïnjecteerd tijdens dezelfde katheterisatieprocedure.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Dit geneesmiddel dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor meer informatie, kunt u de volledige samenvatting van de productkenmerken raadplegen.