VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapiscan 400 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 400 mikrogram regadenoson i 5 ml oppløsning (80 mikrogram/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Rapiscan er en selektiv koronar vasodilator for bruk hos voksne som et farmakologisk stressmiddel ved

- Myokardperfusjonsundersøkelser (MPI) hos pasienter som ikke kan gjennomgå tilfredsstillende belastningstest.

- Måling av fraksjonalstrømningsreserver (FFR) av en enkelt kranspulsstensose under invasiv koronarangiografi når gjentatte FFR-målinger ikke forventes (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Rapiscan er begrenset til bruk i en medisinsk klinikk hvor hjerteovervåknings- og gjenopplivningsutstyr er tilgjengelig.

<u>Dosering</u>

Anbefalt dose er en enkelt injeksjon på 400 mikrogram regadenoson (5 ml) i en perifer vene, uten at dosejustering er nødvendig for kroppsvekt.

Pasienter bør unngå inntak av produkter som inneholder metylxantiner (f.eks. koffein) samt alle legemidler som inneholder teofyllin i minst 12 timer før administrasjon av Rapiscan (se pkt. 4.5).

Dipyridamol bør tilbakeholdes i minst to dager før administrasjon av Rapiscan, hvis dette er mulig (se pkt. 4.5).

Aminofyllin kan brukes for å redusere alvorlige og/eller vedvarende bivirkninger av regadenoson, men bør ikke brukes utelukkende for å stanse et anfall som er fremkalt av Rapiscan (se pkt. 4.4).

Regadenoson forårsaker en rask økning i hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 5.1). Pasienter bør forbli sittende eller liggende og overvåkes i hyppige intervaller etter injeksjonen til EKG-parametrene, hjertefrekvensen og blodtrykket har returnert til predosenivåer.

Gjentatt bruk
Til bruk i MPI: Dette legemidlet skal kun administreres én gang i løpet av 24 timer. Sikkerhet og toleranse ved gjentatt bruk av dette legemidlet i løpet av 24 timer er ikke blitt karakterisert.

Til bruk i FFR: Legemidlet kan administreres inntil to ganger i løpet av en 24 timers periode med intervall på over 10 minutter mellom hver injeksjon. Fullstendige sikkerhetsdata er ikke tilgjengelige for to injeksjoner som blir satt med ti minutters mellomrom eller kortere i løpet av en 24 timers periode.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av regadenoson hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre
Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte
Til intravenøs bruk.

Myokardperfusjonsundersøkelser (MPI):

- Rapiscan bør administreres som en hurtig, 10 sekunders injeksjon i en perifer vene ved bruk av 22-gauge eller større kateter eller nål.
- 5 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injeksjonsvæske, oppløsning, bør administreres umiddelbart etter injeksjonen med Rapiscan.
- Protokollen for MPI (myokardperfusjonsundersøkelser) bør være i tråd med kliniske retningslinjer.

Fraksjonalstrømningsreserve (FFR):

- Rapiscan bør administreres som en hurtig, 10-sekunders injeksjon i en perifer vene ved bruk av et 22-gauge eller større kateter eller nål
- 10 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injeksjonsvæske, oppløsning, bør administreres umiddelbart etter injeksjonen med Rapiscan.
- FFR bør måles som den laveste verdien av Pd/Pa oppnådd under hyperemi i stabil tilstand.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Atrioventrikulær (AV)-blokk grad to eller tre eller sinusknutedysfunksjon, med mindre disse pasientene har en kunstig pacemaker som virker.
- Ustabil angina pectoris som ikke er stabilisert med legemidler.
- Alvorlig hypotensjon.
- Dekompenserte stadier av hjertesvikt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Regadenoson har potensiale til å forårsake alvorlige og livstruende reaksjoner, inkludert de som er oppgitt nedenfor (se også pkt. 4.8). Kontinuerlig EKG-overvåking bør utføres og vitale tegn bør overvåkes i hyppige intervaller til EKG-parametrene, hjertefrekvensen og blodtrykket har returnert til predosenivåer. Regadenoson bør brukes med forsiktighet og skal kun administreres på en medisinsk klinikk med hjerteovervåkings- og gjenopplivningsutstyr. Aminofyllin kan administreres i doser fra 50 mg til 250 mg ved langsom intravenøs injeksjon (50 mg til 100 mg over 30-60 sekunder) for å redusere alvorlige og/eller vedvarende bivirkninger av regadenoson, men bør ikke brukes utelukkende for å stanse et anfall som er fremkalt av regadenoson.

Myokardiskemi
Dødelig hjertestans, livstruende ventrikkelarytmier og hjerteinfarkt kan oppstå som følge av iskemi indusert av farmakologiske stressmidler som regadenoson.

Regadenoson bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nylig inntruffet myokardinfarkt. I SPECT (single photon emission computed tomography) MPI - kliniske studier med regadenoson ble pasienter med nylig inntruffet myokardinfarkt (innen 3 måneder) utelukket fra deltakelse.
Kliniske studier for måling av FFR utelukket pasienter med akutt myokardinfarkt, eller innen 5 dager etter et akutt myokardinfarkt.

Sinoatrialt- og atrioventrikulært knuteblokk
Adenosinreseptoragonister, inkludert regadenoson, kan undertrykke sinus (SA) og AV-knutene og kan forårsake AV-blokk grad en, to eller tre eller sinusbradykardi.

Hypotensjon
Adenosinreseptoragonister, inkludert regadenoson, induserer arteriell vasodilatasjon og hypotensjon. Risikoen for alvorlig hypotensjon kan være større hos pasienter med autonom dysfunksjon, hypovolemi, stenose i den venstre koronararterien, stenotisk hjerteklaffsykdom, perikarditt eller perikardiale effusjoner, eller stenotisk carotissykdom med cerebrovaskulær insuffisiens.

Forhøyet blodtrykk
Regadenoson kan forårsake klinisk signifikante økninger i blodtrykk, som hos noen pasienter kan føre til hypertensiv krise (se pkt. 4.8). Risikoen for signifikante økninger i blodtrykket kan være høyere hos pasienter med ukontrollert hypertensjon. En bør vurdere å vente med administrasjonen av regadenoson til blodtrykket er godt kontrollert.

Kombinasjon med trening
Bruk av regadenoson i forbindelse med trening har vært knyttet til alvorlige bivirkninger, blant annet hypotensjon, hypertensjon, synkope og hjertestans. Pasienter som har hatt symptomer eller tegn som kan tyde på akutt myokardiskemi under trening eller restitusjon har sannsynligvis ekstra høy risiko for å få alvorlige bivirkninger.

Transitoriske iskemiske anfall og cerebrovaskulære hendelser
Regadenoson kan forårsake transitoriske iskemiske anfall (se pkt. 4.8). Ved bruk etter markedsføring er det også rapportert om cerebrovaskulære hendelser (CVA).

Risiko for anfall
Forsiktighet skal utvises når regadenoson administreres hos pasienter som tidligere har hatt anfall eller andre risikofaktorer for anfall, som samtidig behandling med legemidler som senker anfallsterskelen (f.eks. antipsykotika, antidepressiva, teofylliner, tramadol, systemiske steroider og kvinoloner).

Aminofyllin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anfall i anamnesen eller andre risikofaktorer for anfall, siden aminofyllin kan forlenge et anfall eller forårsake flere anfall på grunn av den krampefremkallende effekten. Derfor anbefales det ikke å administrere aminofyllin bare for å stanse et anfall som er fremkalt av regadenoson.

Atrieflimmer eller -flutter
Regadenoson bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt atrieflimmer eller -flutter. Erfaringer etter markedsføring har vist tilfeller av forverring eller tilbakevending av atrieflimmer etter administrasjon av regadenoson.

Bronkokonstriksjon
Adenosinreseptoragonister, inkludert regadenoson, kan forårsake bronkokonstriksjon og respirasjonsstans (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med kjent eller antatt bronkokonstriktiv sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller astma. Bronkodilatorterapi og gjenopplivningsutstyr bør være tilgjengelig før administrasjon av regadenoson.

Lang QT-tid-syndrom
Regadenoson stimulerer sympatisk aktivitet og kan øke risikoen for ventrikulære takyarytmier hos pasienter med lang QT-tid-syndrom.

Advarsler forbundet med hjelpestoffer
Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Injeksjonen av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), oppløsning som gis etter regadenoson inneholder imidlertid 45 mg natrium. Må tas med i betraktningen hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylxantiner
Metylxantiner (f.eks. koffein og teofyllin) er uspesifikke adenosinreseptorantagonister og kan påvirke den vasodilaterende aktiviteten til regadenoson (se pkt. 5.1). Pasienter bør unngå inntak av legemidler som inneholder metylxantiner samt alle legemidler som inneholder teofyllin i minst 12 timer før administrasjon av regadenoson (se pkt. 4.2).

Dipyridamol
Dipyridamol øker blodnivåene av adenosin, og responsen på regadenoson kan endres når blodnivåene av adenosin øker. Dipyridamol bør tilbakeholdes i minst to dager før administrasjon av regadenoson, hvis dette er mulig (se pkt. 4.2).

Kardioaktive legemidler
I kliniske studier ble regadenoson administrert til pasienter som tok andre kardioaktive legemidler (dvs. β-blokkere, kalsiumblokkere, ACE-hemmere, nitrater, hjerteglykosider og

angiotensinreseptorblokkere) uten tilsynelatende effekt på sikkerhets- eller effektprofilen til regadenoson.

Andre interaksjoner
Regadenoson hemmer ikke metabolismen til substrater av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 i humane levermikrosomer, noe som indikerer at det er lite sannsynlig at den vil endre farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres av disse cytokrom P450-enzymene.

Regadenoson hemmer ikke transportørene OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 eller ENT2 signifikant ved 1 µM. Data er utilstrekkelige for å gi en konklusjon vedrørende risikoen for interaksjoner ved nivået for disse transportørene tatt i betraktning at kun én konsentrasjon som regel ble evaluert.

Regadenoson kan ha en svak hemmende effekt på den aktive nyretransportøren, OCT2, og er påvist å være et sannsynlig substrat for BCRP,- ENT1- eller ENT2-mediert transport. Tatt i betraktning den anbefalte bruksvarigheten, er det ikke sannsynlig at effekten av legemiddeltransportørene er klinisk relevante.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen tilstrekkelige data på bruk av regadenoson hos gravide kvinner. Dyrestudier på pre- og postnatal utvikling er ikke utført. Føtotoksisitet, men ikke teratogenitet, ble notert i embryoføtale utviklingsstudier (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Regadenoson skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke er strengt nødvendig.

Amming
Det er ukjent om regadenoson blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av regadenoson i melk er ikke undersøkt hos dyr. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med regadenoson skal avstås fra. Dersom regadenoson administreres bør kvinnen avstå fra amming i minst 10 timer (det vil si i minst 5 ganger eliminasjonshalveringstiden i plasma) etter administrasjon av regadenoson.

Fertilitet
Fertilitetsstudier med regadenoson er ikke blitt utført (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Administrasjon av regadenoson kan føre til bivirkninger som svimmelhet, hodepine og dyspné (se pkt. 4.8) kort tid etter administrasjon. De fleste bivirkningene er imidlertid lette og forbigående og forsvinner innen 30 minutter etter administrasjon av regadenoson. Derfor er regadenoson forventet å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner så snart behandlingen er fullført og disse reaksjonene er forsvunnet.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
Bivirkningene hos de fleste pasientene som mottok regadenoson i kliniske studier var lette og forbigående (de forsvant vanligvis innen 30 minutter etter administrasjon av regadenoson), og krevde ingen medisinsk intervensjon. Bivirkninger forekom hos omtrent 80 % av pasientene. De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert i løpet av klinisk utvikling hos totalt 1651 pasienter/forsøkspersoner var: dyspné (29 %), hodepine (27 %), rødming (23 %), brystsmerter (19 %), EKG-endringer i ST-segmentet (18 %), gastrointestinalt ubehag (15 %) og svimmelhet (11 %).

Regadenoson kan forårsake myokardiskemi (eventuelt forbundet med dødelig hjertestans, livstruende ventrikkelarytmier og hjerteinfarkt), hypotensjon som kan føre til synkope og transitoriske iskemiske anfall, forhøyet blodtrykk som fører til hypertensjon og hypertensiv krise og SA-/AV-knuteblokk som kan føre til AV-blokk grad en, to eller tre, eller sinusbradykardi som krever intervensjon (se pkt. 4.4). Tegn på overfølsomhet (utslett, urtikaria, angioødem, anafylakse og/eller tranghet i svelget) kan oppstå umiddelbart eller forsinket. Aminofyllin kan brukes for å redusere alvorlige eller vedvarende bivirkninger av regadenoson, men bør ikke brukes utelukkende for å stanse et anfall som er fremkalt av regadenoson (se pkt. 4.4).

Tabell over bivirkninger
Evalueringen av bivirkninger for regadenoson er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier og erfaringer gjort etter markedsføring. Alle bivirkninger er presentert i tabellen nedenfor og er oppgitt etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) og sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Forstyrrelser i immunsystemet:	
Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert: utslett, urtikaria, angioødem, anafylakse og/eller tranghet i svelget
Psykiatriske lidelser:	
Mindre vanlige	Angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer:	
Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Vanlige	Parestesi, hypoestesi, dysgeusi
Mindre vanlige	Kramper, synkope, transitorisk iskemisk anfall, ingen reaksjon på stimuli, nedsatt bevissthet, skjelving, somnolens
Sjeldne	Cerebrovaskulær hendelse
Øyesykdommer:	
Mindre vanlige	Tåkesyn, øyesmerter
Sykdommer i øre og labyrint:	
Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer:	
Svært vanlige	EKG-endringer i ST-segmentet
Vanlige	Angina pectoris, atrioventrikulær blokk, takykardi, palpitasjoner, andre EKG-forandringer, inkludert forlengelse av korrigert QT-intervall i EKG
Mindre vanlige	Hjertestans, hjerteinfarkt, komplett AV-blokk, bradykardi, atrieflutter, nytt opptreden, forverring eller tilbakevending av atrieflimmer
Karsykdommer:	
Svært vanlige	Rødming
Vanlige	Hypotensjon
Mindre vanlige	Hypertensjon, blekhet, perifer kuldefølelse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	
Svært vanlige	Dyspné
Vanlige	Sammensnøring i halsen, sår hals, hoste
Mindre vanlige	Takypné, trangpustethet
Ikke kjent	Bronkospasmer, respirasjonsstans
Gastrointestinale sykdommer:	
Svært vanlige	Gastrointestinalt ubehag
Vanlige	Oppkast, kvalme, oralt ubehag
Mindre vanlige	Abdominal distensjon, diaré, fekal inkontinens
Hud- og underhudssykdommer:	
Vanlige	Hyperhidrose
Mindre vanlige	Erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	
Vanlige	Smerter i rygg, nakke eller kjeve, smerter i ekstremiteter, ubehag i muskler og skjelett

Mindre vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	
Svært vanlige	Brystsmerter
Vanlige	Ubehag, asteni
Mindre vanlige	Smerte ved injeksjonsstedet, generelle kroppssmerter

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Dødelig hjertestans, livstruende ventrikkelarytmier og hjerteinfarkt kan oppstå som følge av iskemi, indusert av farmakologiske stressmidler. Hjertegjenopplivningsutstyr og trent personell skal være tilgjengelig før administrasjon av regadenoson (se pkt. 4.4).

SA- og AV-knuteblokk
Adenosinreseptoragonister, inkludert regadenoson, kan undertrykke SA- og AV-knutene og kan forårsake AV-blokk grad en, to eller tre eller sinusbradykardi som krever intervensjon. 3 % av pasientene i kliniske studier utviklet AV-blokk grad en (PR-forlengelse > 220 msek) innen 2 timer etter administrasjon av regadenoson, forbigående AV-blokk grad to med ett tapt slag ble observert hos én pasient som mottok regadenoson. Etter markedsføring er hjerteblokk grad tre og asystoli blitt rapportert innen minutter etter administrasjon av regadenoson.

Hypotensjon
Adenosinreseptoragonister, inkludert regadenoson, induserer arteriell vasodilatasjon og hypotensjon. I kliniske studier ble senket systolisk blodtrykk (> 35 mm Hg) sett hos 7 % av pasientene, og senket diastolisk blodtrykk (> 25 mm Hg) ble sett hos 4 % av pasientene innen 45 minutter etter administrasjon av regadenoson. Risikoen for alvorlig hypotensjon kan være større hos pasienter med autonom dysfunksjon, hypovolemi, stenose i den venstre koronararterien, stenotisk hjerteklaffsykdom, perikarditt eller perikardiale effusjoner, eller stenotisk carotissykdom med cerebrovaskulær insuffisiens. Synkope og transitoriske iskemiske anfall er rapportert etter markedsføring.

Forhøyet blodtrykk
Ved kliniske studier ble det observert økt systolisk blodtrykk (≥ 50 mm Hg) hos 0,7 % av pasientene og økt diastolisk blodtrykk (≥ 30 mmHg) hos 0,5 % av pasientene. De fleste økningene gikk tilbake i løpet av 10 til 15 minutter, men i noen tilfeller ble det observert økninger 45 minutter etter administrasjon.

Langt QT-syndrom
Regadenoson øker sympatisk tonus, noe som forårsaker en økning i hjertefrekvensen og en forkortelse av QT-intervallet. Hos en pasient med lang QT-tid-syndrom kan sympatisk stimulering føre til mindre forkortelse av QT-intervallet enn normalt og til og med føre til en paradoksal økning i QT-intervallet. Hos disse pasienten kan fenomenet R-på-T syndrom forekomme, hvor et ekstra slag avbryter T-bølgen til forrige slag, og dette øker risikoen for ventrikulær takyarytmi.

Hodepine
Hodepine ble rapportert av 27 % av forsøkspersonene som mottok regadenoson i kliniske studier. Hodepinen ble ansett som alvorlig hos 3 % av forsøkspersonene.

Eldre populasjon
Eldre pasienter (≥ 75 år; n = 321) hadde en liknende bivirkningsprofil som yngre pasienter (< 65 år; n = 1016), men hadde en høyere forekomst av hypotensjon (2 % mot < 1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I en studie med friske frivillige ble symptomer på rødming, svimmelhet og økt hjertefrekvens vurdert som uutholdelige ved regadenosondoser større enn 0,02 mg/kg.

Behandling

Aminofyllin kan brukes for å redusere alvorlige eller vedvarende bivirkninger av regadenoson, men bør ikke brukes utelukkende for å stanse et anfall som er fremkalt av regadenoson (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjerteterapi, andre midler for hjerteterapi, ATC-kode: C01EB21

Virkningsmekanisme
Regadenoson er en agonist med lav affinitet ($K_i \approx 1,3$ µM) for A_{2A}-adenosinreseptoren, med minst 10 ganger lavere affinitet for A_1-adenosinreseptoren ($K_i > 16,5$ µM), og svært lav, hvis noen, affinitet for A_{2B}- og A_3-adenosinreseptorene. Aktivering av A_{2A}-adenosinreseptoren fører til koronar vasodilatasjon og øker den koronare blodtilførselen (*coronary blood flow*, CBF). Til tross for lav affinitet for A_{2A}-adenosinreseptoren, ga regadenoson kraftig økning av koronar overledning i isolerte hjerter fra rotter og marsvin, med EC_{50}–verdier på henholdsvis 6,4 nM og 6,7-18,6 nM. Regadenoson viser selektivitet (≥ 215 ganger) for å øke koronar overledning (A_{2A}-formidlet respons) i forhold til å hemme overledning i hjertets AV-knute (A_1–formidlet respons), målt som AV-overledningstid (rottehjerte) eller S-H intervallet (marsvinhjerte). Regadenoson øker fortrinnsvis blodtilførselen i koronararterier fremfor perifere (fremre lemmer, hjerne, lunge) arterielle årer hos hunder i anestesi.

Farmakodynamiske effekter

Koronar blodtilførsel
Regadenoson forårsaker en rask økning i CBF som opprettholdes over kortere tid. Hos pasienter som gjennomgikk koronar kateterisering ble ultralyd med pulset bølgedoppler brukt til å måle gjennomsnittlig topphastighet (average peak velocity – APV) av CBF før og opp til 30 minutter etter administrasjon av regadenoson (400 mikrogram intravenøst). Gjennomsnittlig APV økte til mer enn to ganger baseline ved 30 sekunder og sank til mindre enn halvparten av den maksimale effekten innen 10 minutter (se pkt. 5.2).

Myokardialt opptak av radiofarmaka er proposjonalt med CBF. Fordi regadenoson øker blodgjennomstrømningen i normale koronararterier, men fører til liten eller ingen økning i stenoserte arterier forårsaker regadenoson, relativt sett, et mindre opptak av radiofarmaka i vaskulære områder som forsynes av stenoserte arterier. Myokardialt opptak av radiofarmaka etter administrasjon av regadenoson er derfor større i områder forsynt av normale sammenlignet med stenoserte arterier. Det samme gjelder for FFR-måling hvor maksimal myokardial blodstrøm reduseres i nærvær av alvorlig kranspulsstensose.

Myokardperfusjonsundersøkelser (MPI):

Hemodynamiske effekter
De fleste pasienter opplever en rask økning i hjertefrekvensen. Den største gjennomsnittlige endringen fra baseline (21 spm) forekommer omtrent 1 minutt etter administrasjon av regadenoson. I litteraturen rapporteres det imidlertid om en økning i hjertefrekvensen på opp til 42 slag per minutt, se CMR MPI avsnittet nedenfor for mer informasjon. Hjertefrekvensen returnerer til baseline innen 10 minutter. Endringer i systolisk og diastolisk blodtrykk varierte, med den største gjennomsnittlige endringen i systolisk trykk på -3 mm Hg og i diastolisk trykk på -4 mm Hg, omtrent 1 minutt etter administrasjon

av regadenoson. En økning i blodtrykket har vært sett hos noen pasienter (maksimalt systolisk blodtrykk på 240 mm Hg, og maksimalt diastolisk blodtrykk på 138 mm Hg).

Respiratoriske effekter
A_{2B}– og A_3-adenosinreseptorene har vært delaktige i patofysiologien ved bronkokonstriksjon hos følsomme individer (dvs. astmatikere). I *in vitro*-studier er regadenoson vist å ha liten bindingsaffinitet for A_{2B}- og A_3-adenosinreseptorene. Forekomsten av en FEV_1-reduksjon >15 % fra baseline etter administrasjon av regadenoson ble vurdert i tre randomiserte, kontrollerte kliniske studier. I den første studien av 49 pasienter med moderat til alvorlig KOLS, var raten for FEV_1-reduksjon >15 % fra baseline på 12 % og 6 % etter dosering med henholdsvis regadenoson og placebo (p = 0,31). I den andre studien av 48 pasienter med lett til moderat astma som tidligere hadde hatt bronkokonstriktive reaksjoner på adenosinmonofosfat, var raten for FEV_1-reduksjon >15 % fra baseline den samme (4 %) etter dosering med både regadenoson og placebo. I den tredje studien av 1009 pasienter med lett til moderat astma (n=537) og moderat til alvorlig KOLS (n=472) var forekomsten av FEV_1-reduksjon >15 % fra baseline 1,1 % og 2,9 % hos pasienter med astma (p=0,15) og 4,2 % og 5,4 % hos pasienter med KOLS (p=0,58) etter administrering av henholdsvis regadenoson og placebo. I den første og andre studien ble dyspné rapportert som en bivirkning etter administrasjon av regadenoson (61 % for pasienter med KOLS, 34 % for pasienter med astma), mens ingen pasienter opplevde dyspné etter dosering med placebo. I den tredje studien ble dyspné rapportert hyppigere etter administrering av regadenoson (18 % for pasienter med KOLS, 11 % for pasienter med astma) sammenlignet med placebo. Forekomsten var allikevel lavere enn i løpet av den kliniske utviklingen (se pkt. 4.8). Det ble sett en sammenheng mellom økt alvorlighetsgrad av sykdommen og den økte forekomsten av dyspné hos pasienter med astma, men ikke hos pasienter med KOLS. Bruken av bronkodilatorterapi for symptombehandling var ikke forskjellig mellom regadenoson og placebo. Dyspné var ikke forbundet med en senkning i FEV_1.

Fraksjonalstrømningsreserve (FFR)
Hemodynamiske effekter
Ved måling av FFR var tiden fram til maksimal hyperemi ble nådd, 30 ± 13 sekunder. Gjennomsnittlig varighet for hyperemisk platå var 163 (± 169) sekunder og maksimal hyperemi varte i minst 19 sekunder hos 90 % av pasientene. Hos den enkelte pasient varierte varigheten av hyperemi mellom 10 sekunder og mer enn 10 minutter. Hyperemi kan svinge mellom sub-maksimum og maksimum til den sakte forsvinner. Det 10 sekunder lange vinduet med hyperemi ved stabil tilstand kan være for kort til å utføre omfattende trykkutløsningsopptak for å vurdere komplisert eller diffus koronararteriesykdom. Gjentatt dosering innen 10 minutter (unntatt hos pasienter hvor hyperemi varte i mer enn 10 minutter) medførte en liknende effekt på topp og varighet av maksimal hyperemi.

Klinisk effekt og sikkerhet
Kliniske studier har demonstrert effekt og sikkerhet av regadenoson hos pasienter med indikasjon for farmakologisk stress ved SPECT (single photon emission computed tomograhy), PET (positron emission tomography), CMR (cardiac magnetic resonance) og MDCT (multidetector computed tomography) -MPI og for måling av FFR.

Regadenoson-stress SPECT MPI
Effekten og sikkerheten av regadenoson for regadenoson- *stress SPECT MPI* ble konstatert i sammenligning med adenosin i to randomiserte, dobbeltblinde studier (ADVANCE MPI 1 og ADVANCE MPI 2) av 2015 pasienter med kjent eller mistenkt koronararteriesykdom som var henvist for klinisk indisert farmakologisk stress-MPI. Totalt 1871 av disse pasientene hadde bilder som ble ansett som gyldige for den primære effektevalueringen, inkludert 1294 (69 %) menn og 577 (31 %) kvinner med median alder på 66 år (fra 26 til 93 år). Hver pasient gikk gjennom en innledende stress-skanning med bruk av adenosin (6 minutters infusjon med en dose på 0,14 mg/kg/min, uten mosjon) med en *gated* SPECT *(single photon emission computed tomography)*-avbildningsprotokoll. Etter den innledende skanningen ble pasientene randomisert til enten regadenoson eller adenosin, og gikk gjennom enda en stress-skanning med den samme SPECT protokollen som for den innledende skanningen. Median tid mellom skanningene var 7 dager (fra 1 til 104 dager).

De mest vanlige kardiovaskulære anamnesene inkluderte hypertensjon (81 %), koronar bypasskirurgi (CABG), perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) eller stenting (51 %), angina pectoris (63 %) og tidligere hjerteinfarkt (41 %) eller arytmi (33 %), annen medisinsk anamnese inkluderte diabetes (32 %) og KOLS (5 %). Pasienter med en nylig anamnese med alvorlig ukontrollert ventrikkelarytmi, hjerteinfarkt eller ustabil angina pectoris, en anamnese med AV-blokk større enn grad en, eller med symptomatisk bradykardi, syk-sinus-syndrom eller hjertetransplantasjon ble ekskludert. Noen pasienter tok kardioaktive legemidler samme dag som skanningen, inkludert β-blokkere (18 %), kalsiumblokkere (9 %), og nitrater (6 %).

Sammenligning av bildene innhentet med regadenoson og de som ble innhentet med adenosin ble utført som følgende. Ved bruk av 17-segment modellen, ble antallet segmenter som viste reversibel perfusjonsdefekt beregnet for den innledende adenosinstudien og for den randomiserte studien innhentet ved bruk av regadenoson eller adenosin. I den samlede studiepopulasjonen hadde 68 % av pasientene 0-1 segmenter som viste reversible defekter på den innledende skanningen, 24 % hadde 2-4 segmenter, og 9 % hadde ≥ 5 segmenter. Graden av samsvar mellom bildet innhentet med regadenoson eller adenosin og det innledende adenosinbildet ble beregnet ved å avgjøre hvor ofte pasientene tildelt hver innledende adenosinkategori (0-1, 2-4, 5-17 reversible segmenter) ble plassert i samme kategori med den randomiserte skanningen. Gradene av samsvar mellom regadenoson og adenosin ble beregnet som gjennomsnittet av gradene av samsvar på tvers av de tre kategoriene fastslått av den innledende skanningen. Studiene ADVANCE MPI 1 og ADVANCE MPI 2, både individuelt og kombinert, viste at regadenoson tilsvarer adenosin ved vurdering av omfanget av reversible perfusjonsforstyrrelser:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1113)	**ADVANCE MPI 2 (n = 758)**	**Kombinerte studier (n = 1871)**
Adenosin – Adenosin grad av samsvar (± SE) Antall pasienter (n)	61 ± 3 % 372	64 ± 4 % 259	62 ± 3 % 631
Adenosin – Regadenoson grad av samsvar (± SE) Antall pasienter (n)	62 ± 2 % 741	63 ± 3 % 499	63 ± 2 % 1240
Forskjell i grad (Regadenoson – Adenosin) (± SE) 95 % konfidensintervall	1 ± 4 % -7,5; 9,2 %	-1 ± 5 % -11,2; 8,7 %	0 ± 3 % -6,2; 6,8 %

I ADVANCE MPI 1 og ADVANCE MPI 2 var Cicchetti-Allison og Fleiss-Cohen vektede kappa av median skår av tre blindede lesere med hensyn til iskemisk størrelseskategori moderate (teller ikke segmentene med normalt opptak under hvile og lett/tvetydig reduksjon i stressopptak som iskemisk) for de kombinerte studiene av regadenoson med adenosinskanningene med henholdsvis 0,53 og 0,61, og det var de vektede kappa av to påfølgende adenosinskanninger på henholdsvis 0,50 og 0,55.

Regadenoson-stress PET MPI

En intra-individuell sammenlikning av regadenoson (0,4 mg/ 5 ml bolus) versus dipyridamol (0,57 mg/kg i 4 minutter) ble foretatt i en prospektiv studie med 32 forsøkspersoner (23 menn og 9 kvinner, med gjennomsnittsalder 62±12,1 år). 26 av disse hadde allerede hadde fått påvist reversibel perfusjonsdefekt i en tidligere klinisk PET studie med dipyramidol-stress indikasjon med 82RbCl og 6 forsøkspersoner med en sannsynlighet på <5% for CAD (coronary artery disease) før testen, viste ingen defekter på dipyramidol PET bildene. Studien inkluderte pasienter med en mild til moderat grad av iskemi med en liten andel av pasientene som hadde moderat til alvorlig iskemi, og de hadde normal eller nesten normal venstre ventikkel funksjon.

I denne studien ble 82RbCl infusjon startet umiddelbart etter regadenoson injeksjonen (bildeopptak startet 2 minutter etter 82RbCl infusjonsstart). Visuell tolkning av PET bildene indikerte ingen forskjell i antall segmenter med reversible defekter mellom regadenoson og dipyramidol for 30 av 32 bildepar.

Resultatene kan ikke overføres direkte til pasienter med nedsatt sirkulasjonstid assosiert med venstre- eller høyresidig hjertesvikt, pulmonal hypertensjon eller sykelig overvekt, hvor gjennomstrømningen av traceren etter 'peak' fasen kan være forsinket.

Regadenoson-stress CMR MPI

Intra-individuell sammenlikning av regadenoson- versus adenosin-stress CMR MPI ble foretatt i en prospektiv studie relatert til indusert koronar hyperemi for hele spekteret av kroppsstørrelser sett i en klinisk setting. 28 forsøkspersoner (12 kvinner, 16 menn) ble undersøkt: 43% var overvektige og 25% hadde en eller flere kjente koronare risikofaktorer. MR undersøkelse med Gd-BOPTA ble gjennomført først ved hvile, deretter under adenosin infusjon (140 µg/ kg/min) og 30 minutter senere med regadenoson (0,4 mg i løpet av 10 sekunder/ 5 ml bolus). Studien viste at vasodilatorer har en tilsvarende effekt på vasodilatasjon (godt samsvar mellom MPR (myocardial perfusion reserve) målt med adenosin og regadenoson (y = 1,1x - 0,06, r = 0,7)). Studiepopulasjonen inkluderer trolig ikke hele det brede spekteret av kroppsstørrelser man ville ha sett hos pasienter i en vanlig CMR MPI setting.

Intra-individuell sammenlikning av regadenoson versus adenosin ble utført i en prospektiv studie for å undersøke effekten av vasodilatorer på CMR-deriverte ventrikkel volumer og funksjon hos 25 friske forsøkspersoner. CMR ble utført etter adenosin (140 µg/kg/min intravenøst i 6 minutter) og regadenoson (04 mg intravenøst over 10 sekunder) ved utgangspunktet umiddelbart etter administrasjon, deretter ved 5 minutters intervaller opp til 15 minutter. 'Peak' puls ble observert tidlig etter administrasjon av både adenosin og regadenoson. Økningen fra utganspunktet til 'peak' puls umiddelbart etter administrasjon av vasodilator var 64 ± 8 til 96 ± 13 spm for adenosin versus 65 ± 13 til 107 ± 10 spm for regadenoson. Pulsen returnerte til utgangsnivå i løpet av 10 minutter etter adenosin, mens pulsnivået forble hevet i 15 minutter etter regadenoson. LVEF (left ventricular ejection fraction) økte umiddelbart etter begge vasodilatorene og returnerte til utgangsnivået i løpet av 10 minutter etter adenosin, men var fortsatt forhøyet 15 minutter etter regadenoson. Regadenoson resulterte i en reduksjon av et tilsvarende omfang både for LV endediastolisk volum indeks (LVEDVi) og LV endesystolisk volum indeks (LVESVi) etter 15 minutter, mens LVESVi gikk tilbake til utgangsnivået 15 minutter etter adenosin og LVEDVi forble under utgangsnivået.

Intra-individuell sammenlikning ble foretatt i en prospektiv studie for å bestemme den relative potensen til regadenoson (400 µg i bolus), adenosin (140 µg/kg/min over 5 til 6 minutter) og dipyramidol (0,56 mg/kg over 4 minutter) ved å kvantifisere myokardperfusjon ved stress og hvile ved bruk av CMR hos 15 unge friske frivillige. Studieprotokollen som ble benyttet her siden bildeopptak ved hvile-stress avviker fra protokoller som vanligvis benyttes nå: først CMR perfusjonsbilde ved hvile, deretter stressbilde etter 20 minutter ved 'peak' vasodilatasjon. Regadenoson førte til høyere stress MBF (myocardial blood flow) enn dipyramidol og adenosin (henholdsvis 3,58±0,58 vs.2,81±0,67 vs.2,78±0,61 ml/min/g, p=0,0009 og p=0,0008). Regadenoson gav høyere pulsrespons enn adenosin og dipyramidol (henholdsvis 95±11vs.76±13vs.86±12 slag/minutt). Det var ingen forskjell mellom regadenoson og adenosin når stress MBF ble justert for puls (37,8±6vs.36,6±4µl/sek/g), men forskjellen mellom regadenoson og dipyramidol ble opprettholdt (37,8±6vs.32,6±5µl/sek/g, p=0,03).

Regadenoson-stress MDCT MPI

En fase 2, multisenter, åpen, randomisert, cross-over prospektiv studie ble sponset (Study 3606-CL-2001) for å vise grad av samsvar mellom regadenoson stress SPECT og regadenoson stress CT perfusjon for å avdekke iskemi (definert som to eller flere reversible defekter observert visuelt) i 110 pasienter med mistenkt eller kjent CAD som med klinisk indikasjon var henvist til en av disse diagnostiske undersøkelsene. Personene ble randomisert til 1 av 2 sekvenser for undersøkelsesprosedyrer, og for å bli undersøkt både i en hvile/stress SPECT og en hvile/stress

MDCT. Regadenoson ble administrert som 0,4 mg i en 5 ml intravenøs bolus før hver av undersøkelsene (stress CT perfusjon og stress SPECT).

Regadenoson stress SPECT bildene viste 100 forsøkspersoner med 0 – 1 reversible defekter (dvs. ingen iskemi), og 10 forsøkspersoner med ≥ 2 reversible defekter (dvs. iskemi), mens regadenoson-stress MDCT bildene viste henholdsvis 85 og 25 forsøkspersoner med 0 –1 eller ≥ 2 reversible defekter. Graden av overensstemmelse mellom regadenoson-stress SPECT og regadenoson-stress MDCT MPI var 87% (95% CI: 77%, 97%).

Suboptimal stresstest ved trening
EXERRT studien undersøkte effekt og sikkerhet av regadenoson hos pasienter med suboptimal stresstest ved trening, i en åpen, randomisert, multisenter, ikke-underlegenhetsstudie hvor regadenoson ble administrert etter 3 minutters restitusjon (trening med regadenoson) eller ved hvile 1 time senere (kun regadenoson).

Alle de 1404 pasientene hadde i utgangspunktet en SPECT MPI skanning ved hvile i henhold til ASNC 2009 retningslinjene.

Pasientene initierte trening ved å benytte en standard eller modifisert Bruce protokoll. Pasienter som ikke oppnådde ≥ 85% av maksimal forutsatt hjertefrekvens (MPHR) og/eller ≥ 5 METS (metabolsk ekvivalens), gikk over i en 3-5 minutters periode med restitusjon under gange, og i løpet av de 3 første minuttene med restitusjon ble pasientene randomisert 1:1.
1147 pasienter ble dermed randomisert til to grupper: 578 pasienter fra gruppen med trening/regadenoson, og 569 pasienter med kun regadenoson, til enten 3 minutters restitusjon (for gruppen med trening/regadenoson) eller ved hvile 1 time senere (for gruppen med kun regadenoson).

Pasienter fra begge grupper (trening/regadenoson og kun regadenoson) gjennomgikk en SPECT MPI (myocardial perfusion imaging) undersøkelse 60-90 minutter etter administrering av regadenoson.

Baseline MPI skanning ved hvile og MPI skanning av gruppene trening/regadenoson og kun regadenoson, utgjorde MPI fase 1.

Pasientene fra begge gruppene returnerte 1-14 dager senere for å gjennomgå en påfølgende stress-MPI regadenoson undersøkelse uten trening. Baseline MPI skanning resultatene ved hvile og de uten trening 1-14 dager senere for begge grupper, utgjorde MPI fase 2.

Bildene fra MPI 1 og MPI 2 ble sammenliknet for forekomst eller mangel av perfusjonsdefekter. Grad av samsvar mellom MPI 1 (trening/regadenoson) og MPI 2 resultatene, var tilsvarende som grad av samsvar mellom MPI 1 (kun regadenoson) og MPI 2 resultatene.

Det ble rapportert en alvorlig hjertebivirkning hos to av pasientene i gruppen med trening/regadenoson. Ved gjennomgang av dataene for disse to pasientene, viste det seg at begge hadde opplevd iskemiske symptomer og EKG forandringer under trenings- eller restitusjonsperioden før regadenoson ble administrert. Ingen alvorlige hjertebivirkninger inntraff hos pasienter som fikk regadenoson 1 time etter inadekvat treningsindusert stress.

Måling av FFR
For måling av FFR har fem uavhengige studier blitt utført. Totalt 249 pasienter, som ble klinisk indikert for å gjennomgå koronar angiografi med invasiv måling av FFR, fikk regadenoson, hvorav 88 av pasientene fikk regadenoson to ganger. FFR ble målt etter intravenøs infusjon av adenosin og intravenøs injeksjon av regadenoson (400 µg). Adenosin ble administrert først, etterfulgt av regadenoson, og de målte FFR-verdiene ble sammenlignet, da varigheten av hyperemi etter regadenoson kan være uforutsigbar.

De vanligste kardiovaskulære tilstandene var pasienter med en medisinsk historie med hypertensjon, dyslipidemi / hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, røyking, tidligere PCI og tidligere MI.

For FFR-måling ble det gjort en diagnose av induserbar iskemi i henhold til måling av FFR på 0,8 (>0,8 representerer fravær av induserbar iskemi i motsetning til ≤0,8 som representerer nærvær av induktiv iskemi). Adenosin ble behandlet som en gullstandard for å estimere sensitivitet, spesifisitet og andelen av nøyaktighet.

Studie	**Sensitivitet**	**Spesifisitet**	**Klassifiseringssamsvar Cohen's kappa**
Stolker et al. 2015 (n=149)	98 %	97 %	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98 %	95 %	0,94

Aminofyllin
Aminofyllin (100 mg administrert som langsom intravenøs injeksjon over 60 sekunder) injisert 1 minutt etter 400 mikrogram regadenoson hos pasienter som gjennomgår hjertekateterisering, har vist å forkorte varigheten av den koronare blodtilførselresponsen av regadenoson målt med ultralyd med pulset bølgedoppler. Aminofyllin har vært brukt for å redusere bivirkninger av regadenoson (se pkt. 4.4).

Effekten av koffein
I en studie hos voksne pasienter som fikk farmakologisk stressbehandling for SPECT MPI med regadenoson, randomisert til placebo (n=66) eller koffein (200 mg, n=70 eller 400 mg, n=71), administrert 90 minutter før gjennomføring av testen, hadde koffein en ugunstig virkning på diagnostisk nøyaktighet av påvisning av reversible perfusjonsdefekter (p<0,001). Det var ingen statistisk forskjell mellom 200 mg og 400 mg koffein med regadenoson. Det var heller ingen tydelig effekt av 200 mg eller 400 mg koffein på plasmakonsentrasjon av regadenoson.

Sikkerhets- og toleranstesting
I ADVANCE MPI 1 og ADVANCE MPI 2 oppnådde følgende forhåndsspesifiserte sikkerhets- og toleransendepunkter statistisk signifikans ved sammenligning av regadenoson og adenosin: (1) summen av både nærvær og alvorlighetsgrad av symptomgruppene rødming, brystsmerter og dyspné var lavere med regadenoson (0,9 ± 0,03) enn med adenosin (1,3 ± 0,05), og (2) symptomgruppene rødming (21 % mot 32 %), brystsmerter (28 % mot 40 %), og smerter i hals, nakke eller kjeve (7 % mot 13 %) var mindre hyppige med regadenoson, og forekomsten av hodepine (25 % mot 16 %) var større med regadenoson.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med regadenoson i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen med myokardiale perfusjonsforstyrrelser (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Regadenoson administreres via intravenøs injeksjon for farmakologisk stress MPI. Plasmakonsentrasjonstid-profilen til regadenoson hos friske frivillige er multieksponentiell av natur og karakteriseres best ved en tredelt modell. Den maksimale plasmakonsentrasjonen av regadenoson oppnås innen 1 til 4 minutter etter injisering av regadenoson og tilsvarer inntredelsen av den farmakodynamiske responsen (se pkt. 5.1). Halveringstiden i denne innledende fasen er omtrent 2 til 4 minutter. En mellomfase følger, med en gjennomsnittlig halveringstid på 30 minutter, som sammenfaller med bortfall av den farmakodynamiske effekten. Terminalfasen består av et fall i plasmakonsentrasjonen med en halveringstid på omtrent 2 timer. Innen doseringsområdet 0,003-0,02 mg/kg (eller omtrent 0,18-1,2 mg) hos friske frivillige virker det ikke som clearance, terminal halveringstid eller distribusjonsvolum er doseavhengige.

Distribusjon
Regadenoson er moderat bundet til humane plasmaproteiner (25-30 %).

Biotransformasjon
Metabolismen av regadenoson er ikke kjent hos mennesker. Dyrking av levermikrosomer fra rotte, hund og menneske, samt humane hepatocytter ga ingen påviselige metabolitter av regadenoson. Etter intravenøs administrasjon av ^{14}C-radiomerket regadenoson til rotte og hund, ble det meste av radioaktiviteten (85-96 %) utskilt som uforandret regadenoson. Disse funnene tyder på at metabolismen av regadenoson ikke spiller en vesentlig rolle i eliminasjonen av regadenoson.

Eliminasjon
Hos friske frivillige ble 57 % av regadenosondosen utskilt uforandret i urinen (19-77 %), med en gjennomsnittlig renal clearance av plasma på rundt 450 ml/minutt, dvs. mer enn den glomerulære filtrasjonshastigheten. Dette tyder på at renal tubulær sekresjon spiller en rolle ved eliminasjonen av regadenoson.

Flere injeksjoner
Opptil tre påfølgende injeksjoner av regadenoson (100 og 200 µg) er testet hos friske frivillige og to påfølgende doser på 400 µg hos friske frivillige, samt hos pasienter som er vurdert for FFR. Forbigående doseavhengige økninger i hjertefrekvens oppstod etter administrering av hver dose regadenoson, mens ingen konsistent dose-relatert effekt på systolisk blodtrykk ble observert. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon økte på dose-relatert måte og ved påfølgende doser som observert hos friske frivillige.

Spesielle populasjoner
En farmakokinetisk populasjonsanalyse med data fra forsøkspersoner og pasienter viste at regadenosonclearance faller parallelt med en reduksjon i kreatininclearance (CL_{cr}) og øker med økende kroppsvekt. Alder, kjønn og rase har minimale effekter på farmakokinetikken til regadenoson.

Nedsatt nyrefunksjon
Omsetningen av regadenoson ble undersøkt hos 18 pasienter med forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon og hos 6 friske frivillige. Ved økende grad av nedsatt nyrefunksjon, fra lett (Cl_{cr} 50 til < 80 ml/minutt) til moderat (CL_{cr} 30 til < 50 ml/minutt) til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} < 30 ml/minutt), ble fraksjonen av regadenoson utskilt uforandret i urinen og den renale clearancen redusert, noe som førte til økt eliminasjonshalveringstid og AUC-verdier sammenlignet med friske frivillige ($CL_{cr} \geq 80$ ml/minutt). Maksimale observerte plasmakonsentrasjoner samt anslåtte distribusjonsvolumer var imidlertid tilsvarende på tvers av gruppene.
Plasmakonsentrasjonstid-profilene var ikke signifikant endret i de tidlige stadiene etter dosering når de fleste farmakologiske effektene observeres. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til regadenoson hos dialysepasienter har ikke blitt evaluert.

Nedsatt leverfunksjon
Mer enn 55 % av regadenosondosen utskilles uforandret i urinen og faktorer som senker clearance påvirker ikke plasmakonsentrasjonen i de tidlige stadiene etter dosering når klinisk viktige farmakologiske effekter observeres. De farmakokinetiske parametrene til regadenoson har ikke blitt spesifikt evaluert hos de med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Post-hoc analyser av data fra de to kliniske fase-III-studiene viste imidlertid at farmakokinetikken til regadenoson ikke ble påvirket i en liten undergruppe av pasienter med laboratorieverdier som antydet nedsatt leverfunksjon (2,5 ganger høyere transaminase eller 1,5 ganger høyere serumbilirubin eller protrombintid). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter
Alder har liten påvirkning på farmakokinetikken til regadenoson, basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon
De farmakokinetiske parametrene til regadenoson er enda ikke undersøkt hos den pediatriske populasjonen (< 18 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering, gentoksisitet eller embryoføtal utvikling. Tegn på materno- og føtotoksisitet ble sett hos rotte og kanin (redusert fostervekt, forsinket ossifikasjon [rotte], redusert kullstørrelse og antall levende fostre [kanin]), men ikke teratogenitet. Føtotoksisitet ble notert etter gjentatt daglig administrasjon av regadenoson, men ved doser tilstrekkelig over den anbefalte humane dosen. Fertilitets- og pre- og postnatale studier er ikke blitt gjennomført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumfosfat
Natriumdihydrogenfosfat
Propylenglykol
Dinatriumedetat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

5 ml hetteglass: 4 år
7 ml hetteglass: 2,5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml oppløsning i hetteglass av Type 1 glass 5 ml eller 7 ml til engangsbruk med (butyl) gummipropp og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse á 1.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GE Healthcare AS

Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/643/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06/09/2010
Dato for siste fornyelse: 24/04/2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapiscan 400 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
regadenoson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 mikrogram regadenoson i 5 ml oppløsning (80 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Dinatriumfosfat, natriumdihydrogenfosfat, propylenglykol, dinatriumedetat, vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Legemidlet skal kun brukes i medisinske klinikker med hjerteovervåknings- og gjenopplivningsutstyr.
Kun til diagnostisk bruk.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/643/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rapiscan 400 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
regadenoson
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

400 mikrogram

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rapiscan 400 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
regadenoson

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du mottar legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Rapiscan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du mottar Rapiscan
3. Hvordan Rapiscan gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rapiscan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rapiscan er og hva det brukes mot

Rapiscan inneholder virkestoffet regadenoson, som hører til en gruppe legemidler kalt *"koronare vasodilatorer"*. Det gjør at hjertearteriene utvides og hjertefrekvensen øker. Dette fører til økt blodtilførsel til hjertemusklene.

Dette legemiddel er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Rapiscan brukes ved en type hjerteskanning hos voksne som kalles "myokardperfusjonsundersøkelse".

Skanningen bruker et diagnostisk legemiddel for å danne bilder. Disse bildene viser hvor mye blodtilførsel det er til hjertemusklene. Mosjon på en tredemølle brukes vanligvis for å stresse hjertet før en skanning. I løpet av mosjonen injiseres en liten mengde diagnostisk legemiddel inn i kroppen, vanligvis inn i en vene på hånden. Det tas så bilder av hjertet. Legen kan nå se om hjertemusklene har nok blodtilførsel når de er under stress.

Det brukes til pasienter som ikke er i stand til å mosjonere nok før skanningen.

Hvis du ikke klarer å mosjonere nok til å oppnå tilstrekkelig påkjenning på hjertet, vil Rapiscan injiseres for å gi en påkjenning av tilsvarende amplitude på hjertet for å øke blodstrømmen.

Rapiscan brukes også under kateterisering og avbildning av arterier i hjertet (invasiv koronarangiografi) for å utvide hjertets arterier for å måle forskjellen i trykk, forårsaket av en innsnevring i en eller flere arterier. Under hjertekateterisering blir et langt tynt rør kalt et kateter satt inn enten gjennom din femorale eller radiale arterie og tredd gjennom blodårene til hjertet ditt. Legen som utfører kateteriseringen kan også ønske å måle forskjellen i trykk (fraksjonalstrømningsreserven) på grunn av en innsnevring som er oppdaget i en eller flere av hjertets arterier.

2. Hva du må vite før du mottar Rapiscan

Bruk ikke Rapiscan
- dersom du har langsom hjertefrekvens (hjerteblokk av høy grad eller sinusknutesykdom), og du ikke har fått tilpasset pacemaker.
- dersom du har brystsmerter som forekommer uforutsigbart (ustabil angina pectoris) og det ikke er blitt bedre etter behandling.

- dersom du har lavt blodtrykk (hypotensjon).
- dersom du har hjertesvikt.
- dersom du er allergisk overfor regadenoson eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rapiscan
Før du mottar Rapiscan må legen din vite:
- om du har hatt et **alvorlig hjerteproblem nylig** (for eksempel et hjerteinfarkt eller unormal hjerterytme).
- om du har en veldig rask eller ujevn hjerterytme (atrieflimmer eller atrieflutter)
- dersom du har høyt blodtrykk som ikke kontrolleres, særlig hvis du også har hatt nylige episoder med neseblødninger, hodepine eller uklart syn eller dobbeltsyn
- dersom du har hatt episoder av drypp (kalt transitoriske/forbigående iskemiske anfall)
- om du har en hjerterytmeforstyrrelse kalt **lang QT-tid-syndrom**.
- om du har episoder med **hjerteblokk** (som kan senke hjerterytmen) eller en **svært langsom hjertefrekvens**.
- om du har en **hjerte-** eller **karlidelse**, spesielt en som **blir verre** når blodtrykket ditt faller. Disse inkluderer lavt blodvolum (for eksempel på grunn av alvorlig diaré eller uttørring eller bruk av vanndrivende tabletter), betennelse rundt hjertet (perikarditt) og noen former for hjerteklaff- eller arteriesykdom (for eksempel stenose i hovedpulsåren eller en mitralklaff).
- om du har en lidelse som forårsaker anfall, som for eksempel epilepsi, eller om du noen gang har hatt anfall.
- om du har **astma** eller **lungesykdom**.

Hvis noe av dette gjelder deg må du **informere legen din før du får injeksjonen**.

Barn og ungdom
Rapiscan bør ikke brukes til barn under 18 år.

Andre legemidler og Rapiscan
Rådfør deg med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Særlig forsiktighet bør utvises med følgende legemidler:
- **teofyllin**, et legemiddel brukt til å behandle astma og andre lungesykdommer, **må ikke brukes i minst 12 timer før** du mottar Rapiscan fordi det kan blokkere effekten av Rapiscan.
- **dipyridamol**, et legemiddel brukt for å forhindre blodpropper, **må ikke brukes i minst to dager før** du mottar Rapiscan fordi det kan endre effekten av Rapiscan.

Inntak av Rapiscan sammen med mat og drikke
Ikke spis mat eller innta drikke som inneholder koffein (for eksempel te, kaffe, kakao, cola eller sjokolade) i minst 12 timer før du mottar Rapiscan. Dette er fordi koffein kan påvirke effekten av Rapiscan.

Graviditet og amming
Før du mottar Rapiscan, informer legen din:
- hvis **du er gravid**, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon om bruk av Rapiscan hos gravide kvinner. Skadelige effekter har vært sett i dyrestudier, men det er ikke kjent om det finnes en risiko for mennesker. Legen din vil kun gi deg Rapiscan hvis det er strengt nødvendig.
- hvis **du ammer.** Det er ikke kjent om Rapiscan kan gå over i morsmelk, og det vil kun gis til deg dersom legen din anser det som nødvendig. Du bør unngå å amme i minst 10 timer etter at du har motatt Rapiscan.

Rådfør deg med lege før du bruker noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner
Rapiscan kan gjøre deg svimmel. Det kan forårsake andre symptomer (hodepine eller kortpustethet) som kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner. Disse effektene varer vanligvis ikke lenger enn 30 minutter. Ikke kjør eller bruk maskiner før disse effektene er forbedret.

Rapiscan inneholder natrium
Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Etter at du har fått Rapiscan vil du få en injeksjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), oppløsning som inneholder 45 mg natrium. Må tas med i betraktningen hvis du er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan Rapiscan gis

Rapiscan injiseres av helsepersonell (en lege, sykepleier eller medisinsk tekniker) på en medisinsk klinikk hvor hjertet og blodtrykket ditt kan overvåkes. Det injiseres rett inn i en vene, som en enkeltdose på 400 mikrogram i en 5 ml oppløsning – injeksjonen vil ta omtrent 10 sekunder å fullføre. Dosen som injiseres avhenger ikke av vekten din.

Du vil også motta en injeksjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (5 ml), oppløsning, og en injeksjon med en liten mengdediagnostisk legemiddel.

Når du mottar Rapiscan vil hjertefrekvensen din øke raskt. Hjertefrekvensen og blodtrykket ditt vil bli overvåket.

Etter injeksjonen med Rapiscan må du sitte eller ligge til hjertefrekvensen og blodtrykket ditt returnerer til dine normale nivåer. Legen, sykepleieren eller den medisinske teknikeren vil fortelle deg når du kan reise deg igjen.

Hjertet ditt vil skannes etter at det har gått nok tid til at det diagnostiske legemidlet har nådd hjertemuskelen.

Under kateterisering av hjertets arterier kan legen din måle trykkforskjellen (også kjent som fraksjonalstrømningsreserven - FFR) på grunn av en innsnevring i en eller flere hjertearterier.

Hvis det anses for å være nødvendig, kan en dose nr. 2 på 400 mikrogram injiseres minst 10 minutter etter den første dosen for slik trykkforskjellmåling under samme kateteriseringsprosedyre. Hjertefrekvens og blodtrykk overvåkes under hele prosedyren.

Dersom du mottar for mye av Rapiscan
Enkelte mennesker har opplevd rødming, svimmelhet og økt hjertefrekvens når de har mottatt for mye Rapiscan. Dersom legen mener at du har alvorlige bivirkninger, eller at virkningen av Rapiscan varer for lenge, kan de gi deg en injeksjon av et legemiddel kalt aminofyllin som reduserer disse effektene.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkningene er vanligvis lette. De starter vanligvis like etter injeksjonen med Rapiscan og er **vanligvis over i løpet av 30 minutter.** De trenger vanligvis ingen behandling.

Mer alvorlige bivirkninger omfatter:
- plutselig hjertestans eller skade på hjertet, hjerteblokk (en forstyrrelse i hjertets elektriske signaler, hvor signalet ikke kan passere fra de øvre til de nedre hjertekamrene), hurtig hjertefrekvens

- lavt blodtrykk som kan føre til besvimelse eller drypp (inkludert svekkelser i ansiktet eller manglende evne til å snakke). I sjeldne tilfeller kan Rapiscan forårsake hjerneslag (også kalt cerebrovaskulær hendelse)
- en allergisk reaksjon som kan forårsake utslett, nesleutslett, hovenhet under huden ved øynene eller på halsen, tranghet i svelget og pusteproblemer kan oppstå umiddelbart eller forsinket etter injeksjon med Rapiscan

Informer legen din umiddelbart hvis du tror du har alvorlige bivirkninger. Legen din kan gi deg en injeksjon av et legemiddel kalt aminofyllin som reduserer disse effektene.

Svært vanlige
(kan *ramme mer enn 1 av 10 brukere*)
- hodepine, svimmelhet
- kortpustethet
- brystsmerter
- endringer i målinger av hjertet (EKG)
- rødming
- ubehag i magen

Vanlige
(kan *ramme opp til 1 av 10brukere*)
- smerter i hjertet (angina pectoris), unormal hjerterytme, rask hjertefrekvens, følelsen av at hjertet hopper over et slag, flimrer eller slår for hardt eller fort (hjertebank)
- lavt blodtrykk
- sammensnøring i halsen, sår hals, hoste
- oppkast, kvalme
- følelse av ubehag eller svakhet
- overdreven svetting
- smerter i ryggen, armene, bena, nakken eller kjeven
- ubehag i skjelettet og musklene
- prikking og stikking, nedsatt følsomhet, smaksendringer
- ubehag i munnen

Mindre vanlige
(kan *ramme opp til 1 av 100 brukere*)
- plutselig hjertestans eller skade på hjertet, hjerteblokk (en forstyrrelse i hjertets elektriske signaler, hvor signalet ikke kan passere fra de øvre til de nedre hjertekamrene), langsom hjertefrekvens
- anfall, besvimelse, drypp (inkludert svekkelser i ansiktet eller manglende evne til å snakke), redusert bevissthet (som kan inkludere en komatøs tilstand), skjelving, tretthet
- en allergisk reaksjon som kan forårsake utslett, nesleutslett, hovenhet under huden ved øynene eller på halsen, tranghet i svelget og pusteproblemer
- trangpustethet
- hurtig åndedrett
- høyt blodtrykk, blekhet, kalde hender og føtter
- tåkesyn, øyesmerter
- angst, søvnproblemer
- øresus
- oppblåst mage, diaré, ufrivillig avføring
- rødhet i huden
- leddsmerter
- smerter eller ubehag rundt injeksjonsområdet, kroppssmerter

Ikke kjent frekvens
(kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- pustebesvær (bronkospasmer)
- respirasjonsstans

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rapiscan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset etter EXP og på kartongen etter Utl.dato. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Rapiscan må ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller har synlige partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet. Helsepersonellet er ansvarlige for oppbevaring og avhending av dette legemidlet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rapiscan
- Virkestoffet i Rapiscan er regadenoson. Hvert hetteglass med Rapiscan injeksjonsvæske inneholder 400 mikrogram regadenoson i 5 ml oppløsning.

Andre innholdsstoffer er: dinatriumedetat, dinatriumfosfat, natriumdihydrogenfosfat, propylenglykol, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Rapiscan ser ut og innholdet i pakningen
Rapiscan injeksjonsvæske, oppløsning, er en klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler. Rapiscan leveres i en kartong med ett hetteglass til engangsbruk med gummipropp og aluminiumsforseglet lokk. Rapiscan leveres i 5 ml eller 7 ml hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norge

Tilvirker:

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485
Norge

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Rapiscan bør administreres som en hurtig, 10 sekunders injeksjon i en perifer vene ved bruk av 22-gauge eller større kateter eller nål.

5 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injeksjonsvæske, oppløsning, bør administreres umiddelbart etter injeksjonen med Rapiscan.

Det diagnostiske legemidlet for myokardperfusjonsundersøkelse bør administreres 10-20 sekunder etter natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injeksjonsvæske, oppløsning. Det diagnostiske legemidlet kan injiseres direkte inn i det samme kateteret som Rapiscan.

For måling av FFR, bør Rapiscan administreres som en hurtig, 10-sekunders injeksjon i en perifer blodåre med en 22-gauge eller større kateter eller nål. 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske skal administreres umiddelbart etter injeksjon av Rapiscan. Standardkateterisering og FFR-målingsteknikker skal følges, og FFR skal måles som den laveste verdien av Pd/Pa oppnådd under maksimal hyperemi ved stabil tilstand.

Hvis det anses for å være nødvendig, kan en dose nr. 2 på 400 mikrogram injiseres minst 10 minutter etter den første dosen for FFR-måling under samme kateteriseringsprosedyre.

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

Dette legemidlet må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

For ytterligere informasjon, se den fullstendige preparatomtalen.