

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapiscan 400 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 400 mikrogramów regadenozonu w 5 ml roztworu (80 mikrogramów/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt Rapiscan jest lekiem swoście rozszerzającym naczynia wieńcowe przeznaczonym do stosowania u dorosłych jako:

- środek do obciążenia farmakologicznego w obrazowaniu perfuzji serca u pacjentów niezdolnych do wykonania odpowiedniej próby wysiłkowej.
- środek do pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) pojedynczego zwężenia tętnicy wieńcowej podczas inwazyjnej angiografii wieńcowej, gdy nie przewiduje się wielokrotnych pomiarów FFR (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Rapiscan jest ograniczone do stosowania w placówce medycznej, w której dostępny jest sprzęt do monitorowania pracy serca i resuscytacji krążeniowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka to pojedyncze wstrzyknięcie 400 mikrogramów regadenozonu (5 ml) do żyły obwodowej, bez konieczności dostosowania dawki do masy ciała.

Pacjenci powinni unikać spożywania jakichkolwiek produktów zawierających metyloksantyny (np. kofeiny), jak również produktów leczniczych zawierających teofilinę przez co najmniej 12 godzin przed podaniem produktu Rapiscan (patrz punkt 4.5).

W miarę możliwości należy przez co najmniej dwa dni przed podaniem produktu Rapiscan wstrzymać przyjmowanie dipirydamolu (patrz punkt 4.5).

Aminofilinę można stosować do złagodzenia ciężkich i (lub) długo utrzymujących się działań niepożądanych regadenozonu, ale nie należy jej stosować wyłącznie w celu przzerwania napadu drgawkowego spowodowanego podaniem produktu Rapiscan (patrz punkt 4.4).

Regadenozon powoduje szybkie zwiększenie częstości pracy serca (patrz punkty 4.4 i 5.1). Po wstrzyknięciu pacjenci powinni pozostać w pozycji siedzącej lub leżącej i należy ich obserwować w częstych odstępach czasu do momentu, aż parametry EKG, częstości pracy serca i ciśnienia

tętniczego krwi powrócą do wartości przed podaniem dawki.

Stosowanie wielokrotne

Podczas obrazowania perfuzji mięśnia sercowego: Produkt powinno się podawać tylko jeden raz w ciągu 24 godzin. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania i tolerancji wielokrotnego stosowania produktu w ciągu 24 godzin.

Podczas pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR): Produkt powinno się podawać nie więcej niż dwa razy, w odstępie nie mniejszym niż 10 minut, w dowolnym okresie 24-godzinnym. W przypadku podania dwukrotnego w odstępie 10 minutowym w przeciągu 24 godzin, pełne dane dotyczące bezpieczeństwa drugiego wstrzyknięcia produktu Rapiscan nie są dostępne.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności regadenozonu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego (MPI):

- Produkt Rapiscan należy podawać w szybkim, trwającym 10 sekund wstrzyknięciu do żyły obwodowej z użyciem cewnika lub igły o rozmiarach 22 gauge lub większych.
- Natychmiast po wstrzyknięciu produktu Rapiscan należy podać 5 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Protokół akwizycyjny MPI powinien być zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej.

Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR):

- Produkt Rapiscan należy podawać w szybkim tempie, trwającym 10 sekund wstrzyknięciu do żyły obwodowej z użyciem cewnika lub igły o rozmiarach 22 gauge lub większych.
- Natychmiast po wstrzyknięciu produktu Rapiscan należy podać 10 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Cząstkową rezerwę przepływu wieńcowego (FFR) należy mierzyć jako najniższą wartość Pd/Pa uzyskaną podczas stanu stacjonarnego przekrwienia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Blok przedsionkowo-komorowy (ang. *atrioventricular*, AV) drugiego lub trzeciego stopnia lub zaburzenie czynności węzła zatokowego, chyba że pacjenci ci mają wszczepiony działający sztuczny rozrusznik serca.
- Niestabilna dusznica bolesna, nieleczona lub niepoddająca się leczeniu.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Zdekompensowana niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Regadenozon może wywoływać ciężkie i zagrażające życiu reakcje, w tym te wymienione poniżej (patrz również punkt 4.8). Należy prowadzić ciągłą obserwację EKG i kontrolować parametry życiowe w częstych odstępach czasu do momentu, gdy parametry EKG, częstości pracy serca i ciśnienia tętniczego krwi nie powrócą do wartości przed podaniem dawki. Regadenozon należy stosować z zachowaniem ostrożności i należy go podawać w placówce medycznej ze sprzętem do monitorowania pracy serca i resuscytacji krążeniowej. Aminofilinę można podawać w dawkach w zakresie 50 mg do 250 mg w wolnym wstrzyknięciu dożylnym (50 mg do 100 mg przez 30-60 sekund) do złagodzenia ciężkich i (lub) długo utrzymujących się działań niepożądanych regadenozonu, ale nie należy jej stosować wyłącznie w celu przerywania napadu drgawkowego spowodowanego podaniem regadenozonu.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Śmiertelne zatrzymanie akcji serca, zagrażające życiu arytmie komorowe i zawał mięśnia sercowego mogą wynikać z niedokrwienia wywołanego środkami do obciążenia farmakologicznego, takimi jak regadenozon.

Regadenozon należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego. Do badań klinicznych dotyczących obrazowania perfuzji mięśnia sercowego metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (ang. *single photon emission computed tomography*, SPECT) prowadzonych z regadenozonem nie włączano pacjentów z niedawno przebyłym (w ciągu 3 miesięcy) zawałem mięśnia sercowego. Do badań klinicznych dotyczących pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego nie włączano pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego lub pacjentów w ciągu 5 dni od ostrego zawału mięśnia sercowego.

Blok węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego

Agoniści receptora adenozyiny, w tym regadenozon, mogą hamować węzły zatokowo-przedsionkowe (ang. *sinoatrial*, SA) i AV oraz wywoływać blok AV pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia lub bradykardię zatokową.

Niedociśnienie tętnicze

Agoniści receptora adenozyiny, w tym regadenozon, wywołują rozszerzenie naczyń tętniczych i niedociśnienie tętnicze. Ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego jest wyższe u pacjentów z dysfunkcją wegetatywnego układu nerwowego, hipowolemią, zwężeniem pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej, stenotyczną wadą zastawkową serca, zapaleniem osierdza lub wysiękiem osierdziowym albo zwężeniem tętnicy szyjnej z niewydolnością naczyniowo-mózgową.

Podwyższone ciśnienie krwi

Regadenozon może powodować klinicznie istotne podwyższenie ciśnienia krwi, które u niektórych pacjentów może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.8). Ryzyko znacznego podwyższenia ciśnienia krwi może być większe u pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem. Należy brać pod uwagę opóźnienie podania produktu Rapiscan do czasu odpowiedniego wyrównania ciśnienia krwi.

Połączenie z wysiłkiem fizycznym

Stosowanie regadenozonu w połączeniu z wysiłkiem fizycznym wiązało się z występowaniem ciężkich reakcji niepożądanych obejmujących niedociśnienie, nadciśnienie, omdlenia i zatrzymanie akcji serca. Pacjentom, u których występowały objawy przedmiotowe lub podmiotowe ostrej choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego podczas wysiłku lub w fazie odpoczynku, może zagrażać szczególne ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji niepożądanych.

Przemijające napady niedokrwienne mózgu i udar mózgowo-naczyniowy

Regadenozon może powodować przemijające napady niedokrwienne mózgu (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano udary mózgowo-naczyniowe (CVA).

Ryzyko napadów drgawkowych

Należy zachować ostrożność podczas podawania regadenozonu pacjentom z napadami drgawkowymi lub innymi czynnikami ryzyka napadów drgawkowych w wywiadzie obejmującymi m.in. jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych obniżających próg wystąpienia napadów drgawkowych (np. leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, teofiliny, tramadol, ogólnoustrojowe leki steroidowe i chinolony).

Aminofilinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u których występują inne czynniki ryzyka wystąpienia napadów, ponieważ może ona wydłużać napad drgawkowy lub powodować kilka napadów drgawkowych. Dlatego też nie zaleca się podawania aminofiliny w celu przerwania napadu drgawkowego wywołanego podaniem regadenozonu.

Migotanie lub trzepotanie przedsionków

Regadenozon należy stosować ostrożnie u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w wywiadzie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki pogorszenia lub nawrotu migotania przedsionków po podaniu regadenozonu.

Zwężenie oskrzeli

Regadenozon może powodować zwężenie oskrzeli i zatrzymanie oddychania (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą zwężającą oskrzela, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub astmą. Odpowiednie leczenie rozszerzające oskrzela i leki oraz przyrządy do resuscytacji powinny być dostępne przed podaniem regadenozonu.

Zespół wydłużonego QT

Regadenozon stymuluje aktywność układu współczulnego i może zwiększać ryzyko tachyarytmii komorowych u pacjentów z zespołem wydłużonego QT.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę. Jednak wstrzyknięcie roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu, podawane po regadenozonie, zawiera 45 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metyloksantyny

Metyloksantyny (np. kofeina i teofilina) są nieswoistymi antagonistami receptora adenozyiny i mogą mieć wpływ na rozszerzającą naczynia aktywność regadenozonu (patrz punkt 5.1). Pacjenci powinni unikać spożywania jakichkolwiek produktów leczniczych zawierających metyloksantyny, jak również produktów leczniczych zawierających teofilinę przez co najmniej 12 godzin przed podaniem regadenozonu (patrz punkt 4.2).

Dipirydamol

Dipirydamol zwiększa stężenie adenozyiny we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia adenozyiny we krwi reakcja na regadenozon może ulec zmianie. W miarę możliwości należy przez co najmniej dwa dni przed podaniem regadenozonu wstrzymać przyjmowanie dipirydamolu (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze działające na serce

W badaniach klinicznych regadenozon podawano pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze działające na serce (np. β -blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory ACE, azotany, glikozydy nasercowe i blokery receptora angiotensyny) bez wpływu na profil bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności regadenozonu.

Inne interakcje

Regadenozon nie hamuje metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4 w mikrosomach wątroby ludzkiej, co wskazuje na niewielkie prawdopodobieństwo zmian w farmakokinetyce produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy cytochromu P450 pod wpływem regadenozonu.

Regadenozon nie hamuje znacząco nośników OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 lub ENT2 dla 1 μ M i dane są niewystarczające do stwierdzenia ryzyka interakcji na poziomie tych nośników, przy założeniu, że w większości przypadków ocenie poddane zostało pojedyncze stężenie.

Regadenozon może mieć niewielki efekt hamujący na aktywny nośnik nerkowy OCT2 i stwierdzono, że może być substratem dla transportu za pośrednictwem BCRP, ENT1 lub ENT2. Jednak, zakładając proponowany okres stosowania, jest mało prawdopodobne, aby efekty nośników leków były klinicznie znaczące.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania regadenozonu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących rozwoju przed- i po-urodzeniowego. W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego zauważano działanie toksyczne na płód, ale nie obserwowano teratogenności (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Regadenozonu nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy regadenozon przenika do mleka ludzkiego. Nie badano wydzielania regadenozonu z mlekiem u zwierząt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie regadenozonu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. W przypadku podawania regadenozonu kobieta nie powinna karmić piersią przez co najmniej 10 godzin (czyli co najmniej 5-krotność okresu półtrwania w osoczu) po podaniu regadenozonu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność dotyczących regadenozonu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podanie regadenozonu może prowadzić do wystąpienia takich działań niepożądanych jak zawroty głowy, ból głowy i duszność (patrz punkt 4.8) krótko po podaniu. Jednak większość działań niepożądanych ma postać łagodną i przemijającą, ustępuje w ciągu 30 minut od podania regadenozonu. Z tego powodu oczekuje się, że regadenozon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn po zakończeniu leczenia i ustąpieniu takich reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Działania niepożądane u większości pacjentów otrzymujących regadenozon w badaniach klinicznych były łagodne, przemijające (zazwyczaj ustępowały w ciągu 30 minut od podania regadenozonu) i nie powodowały konieczności interwencji medycznej. Działania niepożądane wystąpiły u około 80% pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w czasie badań klinicznych u łącznie 1 651 pacjentów/zdrowych ochotników to: duszność (29%), ból głowy (27%), nagłe zaczerwienienie twarzy (23%), ból w klatce piersiowej (19%), zmiany odcinka ST elektrokardiogramu (18%), dyskomfort żołądkowo-jelitowy (15%) i zawroty głowy (11%).

Regadenozon może powodować niedokrwienie mięśnia sercowego (potencjalnie powiązane ze śmiertelnym zatrzymaniem akcji serca, zagrażającymi życiu arytmiami komorowymi i zawałem mięśnia sercowego), niedociśnienie tętnicze prowadzące do omdlenia i przemijających napadów niedokrwiennych, podwyższone ciśnienie krwi prowadzące do nadciśnienia i przełomów nadciśnieniowych oraz blok węzła SA/AV prowadzący do bloku AV pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia lub bradykardii zatokowej wymagających interwencji medycznej (patrz punkt 4.4).

Objawy nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna i (lub) uczucie ucisku w gardle) mogą wystąpić natychmiast lub z opóźnieniem. Aminofilinę można stosować do złagodzenia ciężkich lub długo utrzymujących się działań niepożądanych regadenozonu, ale nie należy jej stosować wyłącznie w celu przerwania napadu drgawkowego spowodowanego podaniem regadenozonu (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych regadenozonu oparta jest na danych o bezpieczeństwie stosowania z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszystkie działania niepożądane są przedstawione w tabeli poniżej i są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości obejmujące: wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, reakcję anafilaktyczną i (lub) uczucie ucisku w gardle
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Niezbyt często	lęk, bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
Często	parestezje, niedoczulica, zaburzenie smaku
Niezbyt często	drgawki, omdlenie, przemijający napad niedokrwienny, brak reakcji na bodźce, obniżony poziom świadomości, drżenie, senność
Rzadko	udar mózgowo-naczyniowy
<i>Zaburzenia oka:</i>	
Niezbyt często	niewyraźne widzenie, ból oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	
Niezbyt często	szumy uszne
<i>Zaburzenia serca:</i>	
Bardzo często	zmiany odcinka ST elektrokardiogramu
Często	dusznica bolesna, blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia, kołatanie serca, inne nieprawidłowości EKG, w tym wydłużenie skorygowanego odstępu QT w elektrokardiogramie
Niezbyt często	zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, całkowity blok AV, bradykardia, trzepotanie przedsionków, pojawienie się, pogorszenie się lub nawrót migotania przedsionków
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	
Bardzo często	nagłe zaczerwienienie twarzy
Często	niedociśnienie tętnicze
Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, błądność, zimne kończyny
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	
Bardzo często	duszność
Często	zespół cieśni gardłowej, podrażnienie gardła, kaszel
Niezbyt często	szybkie oddychanie, świszczący oddech
Częstość nieznana	skurcz oskrzeli, zatrzymanie oddychania
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często	dyskomfort żołądkowo-jelitowy
Często	wymioty, nudności, dyskomfort w jamie ustnej
Niezbyt często	rozęcie brzucha, biegunka, nietrzymanie kału
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często	nadmierna potliwość
Niezbyt często	rumień
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	

Często	ból pleców, karku lub szczęki, ból kończyn, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy
Niezbyt często	ból stawów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często	ból w klatce piersiowej
Często	złe samopoczucie, astenia
Niezbyt często	ból w miejscu wstrzyknięcia, ogólny ból ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Śmiertelne zatrzymanie akcji serca, zagrażające życiu arytmie komorowe i zawał mięśnia sercowego mogą wynikać z niedokrwienia wywołanego środkami do obciążenia farmakologicznego. Przed podaniem regadenozonu należy zapewnić dostępność sprzętu do resuscytacji krążeniowej i wyszkolonego personelu (patrz punkt 4.4).

Blok węzłów zatokowo-przedsionkowych lub przedsionkowo-komorowych

Regadenozon może hamować węzły SA i AV oraz wywoływać blok AV pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia lub bradykardię zatokową wymagającą interwencji medycznej. W badaniach klinicznych blok AV pierwszego stopnia (wydłużenie PR > 220 msec) rozwinęło się u 3% pacjentów w ciągu 2 godzin od podania regadenozonu; przemijający blok AV drugiego stopnia z jednym pobudzeniem wypadającym obserwowano u jednego pacjenta otrzymującego regadenozon. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano blok serca trzeciego stopnia i asystolię w ciągu minut od podania regadenozonu.

Niedociśnienie

Agoniści receptora adenozy, w tym regadenozon, wywołują rozszerzenie naczyń tętniczych i niedociśnienie tętnicze. W badaniach klinicznych obniżone skurczowe ciśnienie krwi (> 35 mm Hg) obserwowano u 7% pacjentów, a obniżone rozkurczowe ciśnienie krwi (> 25 mm Hg) obserwowano u 4% pacjentów w ciągu 45 minut od podania regadenozonu. Ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego jest wyższe u pacjentów z dysfunkcją vegetatywnego układu nerwowego, hipowolemią, zwężeniem pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej, stenotyczną wadą zastawkową serca, zapaleniem osierdza lub wysiękiem osierdziowym lub zwężeniem tętnicy szyjnej z niewydolnością naczyniowo-mózgową. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano omdlenie i przemijające napady niedokrwienne.

Podwyższone ciśnienie krwi

Podczas badań klinicznych, podwyższone ciśnienie skurczowe krwi (≥ 50 mm Hg) obserwowano u 0,7% pacjentów, natomiast podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi (≥ 30 mm Hg) obserwowano u 0,5% pacjentów. Większość przypadków podwyższonego ciśnienia krwi ustępowała w ciągu 10 – 15 minut, ale w niektórych przypadkach obserwowano podwyższone ciśnienie 45 minut po podaniu produktu.

Zespół wydłużonego odstępu QT

Regadenozon zwiększa napięcie współczulne, co powoduje zwiększenie częstości akcji serca i skrócenie odstępu QT. U pacjenta z zespołem wydłużonego QT stymulacja współczulna może prowadzić do mniejszego skrócenia odstępu QT niż prawidłowe i może nawet powodować paradoksalne zwiększenie odstępu QT. U takich pacjentów może wystąpić zjawisko R na T, w którym dodatkowe pobudzenie przerywa załamek T poprzedniego pobudzenia, co powoduje zwiększenie ryzyka tachyarytmii komorowej.

Ból głowy

Ból głowy zgłaszano u 27% osób, które otrzymały regadenozon w badaniach klinicznych. Ból głowy uznano za ciężki u 3% osób.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat; n = 321) występował podobny profil działań niepożądanych jak u młodszych pacjentów (< 65 lat; n = 1 016), ale częstość występowania

niedociśnienia tętniczego była większa (2% wobec < 1%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników objawy nagłego zaczerwienienia twarzy, zawrotów głowy i przyspieszonej akcji serca były oceniane jako przekraczające próg tolerancji po dawkach regadenozonu powyżej 0,02 mg/kg.

Leczenie

Aminofilina może być stosowana w celu złagodzenia ciężkich lub długo utrzymujących się działań niepożądanych regadenozonu. Nie zaleca się podawania aminofiliny wyłącznie w celu przerwania napadu drgawkowego spowodowanego podaniem regadenozonu (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach serca, inne leki stosowane w chorobach serca, kod ATC: C01EB21

Mechanizm działania

Regadenozon jest agonistą o małym powinowactwie ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) do receptora adenozyiny A_{2A}, z co najmniej 10-krotnie mniejszym powinowactwem do receptora adenozyiny A₁ ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) i bardzo małym, jeśli w ogóle występującym, powinowactwem do receptorów adenozyiny A_{2B} i A₃.

Aktywacja receptora adenozyiny A_{2A} powoduje rozszerzenie naczyń wieńcowych i zwiększa przepływ wieńcowy. Mimo małego powinowactwa do receptora adenozyiny A_{2A} regadenozon wykazuje duży potencjał zwiększania przewodnictwa wieńcowego w wyizolowanych sercach szczurów i świń morskich, z wartościami EC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 6,4 nM i 6,7-18,6 nM. Regadenozon wykazuje selektywność (≥ 215 -krotną) zwiększania przewodnictwa wieńcowego (odpowiedź zależna od A_{2A}) w stosunku do zmniejszania przewodzenia węzła AV serca (odpowiedź zależna od A₁) według pomiarów czasu przewodzenia AV (serce szczura) lub odstępu S-H (serce świnki morskiej). Regadenozon preferencyjnie zwiększa przepływ krwi w łóżyskach tętnic wieńcowych w porównaniu do obwodowych (kończyna przednia, mózg, płuca) u znieczulonych psów.

Działanie farmakodynamiczne

Przepływ wieńcowy

Regadenozon powoduje szybkie zwiększenie przepływu wieńcowego utrzymujące się przez krótki czas. U pacjentów poddawanych cewnikowaniu naczyń wieńcowych posłużono się badaniem ultrasonograficznym Dopplera metodą fali impulsowej do pomiaru przeciętnej prędkości szczytowej (ang. *average peak velocity*, APV) przepływu wieńcowego przed i do 30 minut od podania regadenozonu (400 mikrogramów, dożylnie). Średnia APV zwiększyła się do więcej niż dwukrotności wartości początkowej w ciągu 30 sekund i zmniejszyła się do mniej niż połowy wartości maksymalnej w ciągu 10 minut (patrz punkt 5.2).

Wychwyty produktu radiofarmaceutycznego przez mięsień sercowy jest proporcjonalny do przepływu

wieńcowego. Regadenozon zwiększa przepływ krwi w normalnych tętnicach wieńcowych, nie powodując jednocześnie znaczącego zwiększenia przepływu krwi w zwężonych tętnicach, co prowadzi do względnie mniejszego wychwytu produktu radiofarmaceutycznego w obszarach naczyniowych zaopatrywanych przez zwężone tętnice. Wychwyt produktu radiofarmaceutycznego przez mięsień sercowy po podaniu regadenozonu jest z tego powodu większy w obszarach poddawanych perfuzji przez prawidłowe tętnice w porównaniu do tętnic zwężonych. To samo dotyczy pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR), w którym maksymalny przepływ krwi w mięśniu sercowym zmniejsza się w przypadku ciężkiego zwężenia tętnicy wieńcowej.

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego (MPI)

Działanie hemodynamiczne

U większości pacjentów występowało szybkie przyspieszenie częstości akcji serca. Największa średnia zmiana w porównaniu z wartością początkową (21 uderzeń na minutę) ma miejsce około 1 minuty od podania regadenozonu. W literaturze opisano jednak zwiększenie częstości akcji serca do 42 uderzeń na minutę (omówiono poniżej, w części CMR MPI). Częstość akcji serca powraca do wartości początkowej w ciągu 10 minut. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi były zmienne, z największą średnią zmianą skurczowego ciśnienia tętniczego krwi wynoszącą -3 mmHg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wynoszącą -4 mmHg około 1 minuty po podaniu regadenozonu. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowano u kilku pacjentów (maksymalne skurczowe ciśnienie tętnicze krwi 240 mmHg i maksymalne rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi 138 mmHg).

Wpływ na układ oddechowy

Receptory adenozyiny A2B i A3 są zaangażowane w patofizjologię zwężenia oskrzeli u podatnych pacjentów (tzn. astmatyków). W badaniach *in vitro* wykazano, że regadenozon ma małe powinowactwo wiązania do receptorów adenozyiny A2B i A3. Częstość występowania zmniejszenia FEV₁ > 15% od wartości początkowej po podaniu regadenozonu oceniano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. W pierwszym badaniu z udziałem 49 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką POChP wskaźnik występowania zmniejszenia FEV₁ > 15% od wartości początkowej wynosił odpowiednio 12% i 6% po podaniu dawki regadenozonu i placebo ($p = 0,31$). W drugim badaniu z udziałem 48 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą, u których uprzednio występowały zwężające naczynia reakcje na monofosforan adenozyiny, wskaźnik występowania zmniejszenia FEV₁ > 15% od wartości początkowej był taki sam (4%) po podaniu zarówno dawki regadenozonu, jak i placebo. W trzecim badaniu z udziałem 1009 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą ($n=537$) i umiarkowaną lub ciężką POChP ($n=472$) częstość występowania zmniejszenia FEV₁ > 15% od wartości początkowej odpowiednio po podaniu dawki regadenozonu i placebo wynosiła 1,1% i 2,9% u pacjentów z astmą ($p=0,15$) oraz 4,2% i 5,4% u pacjentów z POChP ($p=0,58$). W pierwszym i drugim badaniu zgłaszano duszność jako działanie niepożądane po podaniu dawki regadenozonu (61% dla pacjentów z POChP, 34% dla pacjentów z astmą), podczas gdy po podaniu placebo u żadnej osoby nie wystąpiła duszność. W trzecim badaniu częściej zgłaszano duszność po podaniu regadenozonu (18% w przypadku pacjentów z POChP; 11% w przypadku pacjentów z astmą) niż po podaniu placebo, ale u mniejszego odsetka pacjentów niż zgłaszano podczas badań klinicznych (patrz punkt 4.8). Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy większym nasileniem choroby i większą częstością występowania duszności był widoczny u pacjentów z astmą, ale nie u pacjentów z POChP. Stosowanie doraźnego leku rozszerzającego oskrzela w przypadku wystąpienia objawów było podobne w grupie pacjentów otrzymującej regadenozon i placebo. Duszność nie była uzależniona od zmniejszenia FEV₁.

Cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego (FFR)

Działanie hemodynamiczne

W pomiarze cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) czas maksymalnego przekrwienia wynosił 30 ± 13 sekund. Średni czas trwania hiperemicznego plateau wynosił $163 (\pm 169)$ sekund, a maksymalne przekrwienie trwało co najmniej 19 sekund u 90% pacjentów, jednak u indywidualnego pacjenta czas trwania przekrwienia wahał się od 10 sekund do ponad 10 minut. Hiperemia może się wahać między poniżej maksimum a maksimum, aż powoli zanika. Dziesięciosekundowe okno przekrwienia stanu stacjonarnego może być zbyt krótkie, aby wykonać rozległe zapisy nacisku ciśnienia w celu oceny złożonej lub rozlanej choroby wieńcowej. Powtórzenie dawki w ciągu

10 minut - z wyjątkiem pacjentów, u których czas trwania przekrwienia utrzymywał się dłużej niż 10 minut - powodowało podobny wpływ na szczyt i czas trwania maksymalnego przekrwienia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania regadenozonu u pacjentów ze wskazaniem do obrazowania perfuzji serca z obciążeniem farmakologicznym metodami tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), rezonansu magnetycznego serca (CMR) i wielodetektorowej tomografii komputerowej (MDCT) oraz pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR).

SPECT MPI po obciążeniu regadenozonem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania regadenozonu w SPECT MPI po obciążeniu regadenozonem określono w stosunku do adenozyiny w dwóch randomizowanych badaniach przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby (ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2) z udziałem 2 015 pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą wieńcową serca, skierowanych na klinicznie wskazane obrazowanie perfuzji serca z obciążeniem farmakologicznym. U łącznie 1 871 spośród tych pacjentów uzyskano obrazy uznane za poprawne do oceny pierwszorzędowej skuteczności, w tym u 1 294 (69%) mężczyzn i 577 (31%) kobiet z medianą wieku 66 lat (zakres 26-93 lat). U każdego pacjenta wykonano początkowe obrazowanie w obciążeniu adenozyiną (6-minutowa infuzja dawki 0,14 mg/kg/min, bez wysiłku fizycznego) z wykorzystaniem protokołu obrazowania bramkowego SPECT (tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu, ang. *single photon emission computed tomography*). Po początkowym obrazowaniu pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej regadenozon lub adenozyinę i wykonano drugie obrazowanie w obciążeniu z wykorzystaniem takiego samego protokołu obrazowania SPECT jak w początkowym obrazowaniu. Mediana czasu między obrazowaniami wynosiła 7 dni (zakres 1-104 dni).

Najczęstszymi chorobami lub zabiegami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie były nadciśnienie tętnicze (81%), pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass graft*, CABG), przeszłorna angioplastyka wieńcowa (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) lub stentowanie (51%), dusznica bolesna (63%), zawał mięśnia sercowego (41%) lub arytmia (33%) w wywiadzie; inne choroby w wywiadzie obejmowały cukrzycę (32%) i POChP (5%). Wykluczono pacjentów z występującymi w niedawnej przeszłości poważną niekontrolowaną arytmia komorową, zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dusznicą bolesną, a także blokiem AV stopnia wyższego niż stopień pierwszy lub bradykardią objawową, zespołem chorego węzła zatokowego lub przeszczepieniem serca w wywiadzie. Kilku pacjentów przyjęło produkty lecznicze działające na serce w dniu badania, w tym β -blokery (18%), blokery kanału wapniowego (9%) i azotany (6%).

Porównanie obrazów uzyskanych po podaniu regadenozonu z obrazami uzyskanymi po podaniu adenozyiny przeprowadzono w następujący sposób. Stosując model 17-odcinkowy, liczbę odcinków wykazującą odwracalne zaburzenia perfuzji obliczono dla początkowego badania z adenozyiną i dla randomizowanego badania z wykorzystaniem regadenozonu lub adenozyiny. W populacji zebranej z kilku badań 68% pacjentów miało 0-1 odcinków wykazujących odwracalne zaburzenia w początkowym badaniu, 24% miało 2-4 odcinki i 9% miało ≥ 5 odcinków. Wskaźnik zgodności dla obrazu uzyskanego z regadenozonem lub adenozyiną w porównaniu do początkowego obrazu z adenozyiną obliczono poprzez ustalenie, jak często pacjenci przydzieleni do każdej początkowej kategorii adenozyiny (0-1, 2-4, 5-17 odwracalnych odcinków) zostali umieszczeni w tej samej kategorii w randomizowanym badaniu obrazowym. Wskaźniki zgodności dla regadenozonu i adenozyiny obliczono jako średnią wskaźników zgodności z trzech kategorii ustalonych przez początkowe obrazowanie. Badania ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2, pojedynczo i połączone, wykazały, że regadenozon jest podobny do adenozyiny w ocenianiu zasięgu odwracalnych nieprawidłowości perfuzji:

	ADVANCE MPI 1 (n=1 113)	ADVANCE MPI 2 (n=758)	Badania połączone (n=1 871)
Wskaźnik zgodności adenozyzna – adenozyzna ($\pm$ SE)	61 $\pm$ 3%	64 $\pm$ 4%	62 $\pm$ 3%
Liczba pacjentów (n)	372	259	631
Wskaźnik zgodności adenozyzna – regadenozon ($\pm$ SE)	62 $\pm$ 2%	63 $\pm$ 3%	63 $\pm$ 2%
Liczba pacjentów (n)	741	499	1 240
Różnica wskaźnika (regadenozon – adenozyzna) ($\pm$ SE)	1 $\pm$ 4%	-1 $\pm$ 5%	0 $\pm$ 3%
95% przedział ufności	-7,5; 9,2%	-11,2; 8,7%	-6,2; 6,8%

W badaniach ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2 porównywane współczynniki kappa według Cicchetti-Allison i Fleiss-Cohen dla mediany punktacji trzech odczytów ocenianych przez osoby bez dostępu do danych pacjentów i danych badania, odnoszące się do kategorii rozmiaru niedokrwienia (bez liczenia odcinków z prawidłowym wychwytem w spoczynku i łagodnym/niejednoznacznym zmniejszeniem w wychwycie w obciążeniu jako niedokrwiennych) dla połączonych badań obrazowych z regadenozonem i adenozyzną były umiarkowane i wynosiły odpowiednio 0,53 i 0,61; podobnie jak porównywane współczynniki kappa dwóch kolejnych badań obrazowych z adenozyzną, wynoszące odpowiednio 0,50 i 0,55.

PET MPI po obciążeniu regadenozonem

W prospektywnym badaniu obejmującym 32 pacjentów (23 mężczyzn i 9 kobiet, średni wiek $62 \pm 12,1$) przeprowadzono wewnątrzsobnicze porównanie regadenozonu (0,4 mg/ 5 ml bolus) z dipirydamolem (0,57 mg/kg przez 4 minuty). 26 pacjentów miało odwracalne ubytki perfuzji stwierdzone uprzednio w klinicznie wskazanym PET po obciążeniu dipirydamolem z $^{82}\text{RbCl}$, a 6 pacjentów ze wstępnym $<5\%$ prawdopodobieństwem wystąpienia CAD nie wykazało ubytków w obrazach PET z użyciem dipirydamolu. Do badania włączono pacjentów z łagodnym do umiarkowanego stopniem niedokrwienia, z niewielkim odsetkiem pacjentów z niedokrwieniem umiarkowanym do ciężkiego z prawidłową lub prawie prawidłową czynnością lewej komory. W badaniu wlew $^{82}\text{RbCl}$ rozpoczął się natychmiast po wstrzyknięciu regadenozonu (to znaczy obrazowanie rozpoczęło 2 minuty po rozpoczęciu wlewu ^{82}Rb). Wizualna interpretacja obrazów PET wykazała brak różnicy w liczbie segmentów z odwracalnymi ubytkami między regadenozonem i dipirydamolem dla 30/32 par obrazów.

Wyniki nie mogą zostać uogólnione u pacjentów ze spowolnionym krążeniem związanym z niewydolnością lewej lub prawej strony serca, nadciśnieniem płucnym lub chorobliwą otyłością, u których może wystąpić opóźnienie w przejściu znacznika po fazie szczytowej.

CMR MPI po obciążeniu regadenozonem

W prospektywnym badaniu odnoszącym się do wywołanego przekrwienia naczyń wieńcowych w zakresie różnych rozmiarów ciała obserwowanego w warunkach klinicznych, przeprowadzono wewnątrzsobnicze porównanie CMR MPI po obciążeniu regadenozonem oraz po obciążeniu adenozyzną. Obrazowaniu poddano dwudziestu ośmiu pacjentów (12 kobiet, 16 mężczyzn): 43% było otyłych, a 25% dotyczył jeden lub więcej znany czynnik ryzyka choroby wieńcowej. Obrazowanie MR z Gd-BOPTA wykonano najpierw w spoczynku, następnie podczas wlewu adenozyzny (140 $\mu\text{g/kg/min}$) i 30 min później z regadenozonem (0,4 mg/ 5 ml bolus). Badanie wykazało, że oba środki rozszerzające naczynia krwionośne mają podobną skuteczność (dobra zgodność pomiędzy rezerwą perfuzji mięśnia sercowego (MPR) mierzoną dla adenozyzny i regadenozonu ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). Badana populacja prawdopodobnie nie obejmowała szerokiego spektrum rozmiarów ciała, jakie można zaobserwować u pacjentów w codziennym CMR MPI.

W prospektywnym badaniu wpływu środków rozszerzających naczynia krwionośne na objętości komór w CMR u 25 zdrowych pacjentów przeprowadzono wewnątrzsobnicze porównanie regadenozonu i adenozyzny. Badanie CMR przeprowadzono po podaniu adenozyzny (140 $\mu\text{g/kg/min}$ IV przez 6 min) i regadenozonu (0,4 mg IV przez 10 s) na początku, bezpośrednio po podaniu, a następnie w odstępach 5 min do 15 min. Szczytową częstość akcji serca obserwowano wcześniej, zarówno po podaniu adenozyzny jak i regadenozonu. Wzrost częstości akcji serca od wartości początkowej do szczytowej bezpośrednio po podaniu środków rozszerzających naczynia krwionośne

wynosiła 64 ± 8 do 96 ± 13 uderzeń na minutę dla adenozyiny w stosunku do 65 ± 13 do 107 ± 10 uderzeń na minutę dla regadenozonu. Częstość akcji serca powróciła do wartości wyjściowej po 10 minutach od podania adenozyiny, podczas gdy pozostała podwyższona po 15 minutach po regadenozonie. Wyrzutowa frakcja lewej komory (LVEF) wzrosła natychmiast po podaniu obu środków rozszerzających naczynia krwionośne i powróciła do wartości wyjściowych po podaniu adenozyiny w ciągu 10 minut, ale pozostała podwyższona po 15 minutach po podaniu regadenozonu. Regadenozon powodował podobne zmniejszenie zarówno wskaźnika końcoworozkurczowego objętości LV (LVEDVi), jak i końcowoskurczowego wskaźnika objętości LV (LVESVi) po 15 min, podczas gdy po podaniu adenozyiny LVESVi ustąpiło po 15 min, a LVEDVi pozostało poniżej wartości początkowych.

Przeprowadzono prospektywne badanie w celu określenia względnej siły działania regadenozonu ($400 \mu\text{g}$ w bolusie), adenozyiny ($140 \mu\text{g/kg/min}$ przez 5 do 6 minut) i dipirydamolu ($0,56 \text{ mg/kg}$ przez 4 minuty) poprzez ilościowe oznaczenie perfuzji mięśnia sercowego po obciążeniu i w spoczynku za pomocą CMR u 15 młodych, zdrowych ochotników. Protokół obrazowania spoczynek-obciążenie zastosowany w tym badaniu różni się od obecnie stosowanych protokołów: wstępne obrazowanie CMR perfuzji w spoczynku, po którym następuje po 20 minutach obrazowanie po obciążeniu wykonane w szczytowym momencie rozszerzenia naczyń krwionośnych. Regadenozon powodował większy wysiłkowy przepływ krwi w mięśniu sercowym (ang. *myocardial blood flow*, MBF) niż dipirydamol i adenozyina (odpowiednio $3,58 \pm 0,58$, $2,81 \pm 0,67$, $2,78 \pm 0,61 \text{ ml/min/g}$, $p=0,0009$ i $p=0,0008$). Regadenozon wykazywał większą odpowiedź częstości akcji serca niż adenozyina i dipirydamol (odpowiednio 95 ± 11 , 76 ± 13 , 86 ± 12 uderzeń/minutę). Gdy MBF po obciążeniu dostosowano do częstości akcji serca, nie było różnic między regadenozonem a adenozyną ($37,8 \pm 6$ a $36,6 \pm 4 \mu\text{l/s/g}$), ale różnice między regadenozonem a dipirydamolem utrzymywały się ($37,8 \pm 6$ a $32,6 \pm 5 \mu\text{l/s/g}$).

MDCT MPI po obciążeniu regadenozonem

Sponsorowano 2 fazę wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego, krzyżowego badania prospektywnego (Badanie 3606-CL-2001) w celu ustalenia stopnia zgodności między SPECT po obciążeniu regadenozonem i perfuzją tomografii komputerowej (TK) po obciążeniu regadenozonem w celu wykrycia obecności niedokrwienia (zdefiniowanego jako 2 lub więcej odwracalne ubytki widoczne wizualnie) u 110 pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem CAD, skierowanych na jeden z tych testów diagnostycznych, jak wskazano klinicznie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 1 z 2 sekwencji procedur obrazowania i poddani zarówno SPECT w spoczynku/z obciążeniem, jak i MDCT w spoczynku/z obciążeniem. Regadenozon podawano w dawce $0,4 \text{ mg}$ w 5 ml dożylnym bolusie przed każdą procedurą perfuzji TK po obciążeniu oraz SPECT po obciążeniu.

Podczas gdy obrazowanie metodą SPECT po obciążeniu regadenozonem wykazało, że 100 pacjentów miało 0-1 odwracalnych ubytków (tj. brak niedokrwienia) a 10 pacjentów miało ≥ 2 odwracalne ubytki (tj. niedokrwienie) to obrazowanie MDCT po obciążeniu regadenozonem wykazało, że 85 i 25 pacjentów miało odpowiednio 0-1 lub ≥ 2 odwracalne ubytki. Wskaźnik zgodności między SPECT po obciążeniu regadenozonem a MDCT MPI po obciążeniu regadenozonem wyniósł 87% (95% CI: 77%, 97%).

Submaksymalna Próba Wysiłkowa

W badaniu EXERT skuteczność i bezpieczeństwo regadenozonu oceniono u pacjentów poddanych submaksymalnej próbie wysiłkowej w otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu w celu wykazania nie gorszej skuteczności regadenozonu kiedy był on podawany albo w 3 minucie podczas regeneracji (pacjenci otrzymujący regadenozon po ćwiczeniach) albo w spoczynku godzinę później (pacjenci otrzymujący tylko regadenozon).

U wszystkich 1404 pacjentów na początku wykonano wyjściowy skan SPECT MPI w warunkach spoczynku zgodnie z wytycznymi ASNC 2009.

Pacjenci rozpoczęli badania przy użyciu standardowego lub zmodyfikowanego protokołu Bruce'a. Pacjenci, którzy nie osiągnęli $\geq 85\%$ przewidywanej maksymalnej częstotliwości pracy serca (MPHR) i/lub $\geq 5 \text{ METS}$ (równoważniki metaboliczne), przechodzili do 3-5 minutowego spaceru

powysiłkowego, podczas którego w ciągu pierwszych 3 minut zostali randomizowani w stosunku 1:1.

Dlatego, 1147 pacjentów zostało losowo przydzielonych do dwóch grup: 578 pacjentów do grupy otrzymującej regadenozon po ćwiczeniach i 569 pacjentów do grupy otrzymujących tylko regadenozon, albo w 3 minucie regeneracji (dla pacjentów otrzymujących regadenozon po ćwiczeniach) albo w trakcie spoczynku godzinę później (dla pacjentów otrzymujących tylko regadenozon).

Pacjenci z obu grup (otrzymujących regadenozon po ćwiczeniach oraz otrzymujących tylko regadenozon) przeszli obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego (MPI) metodą SPECT na 60-90 minut po podaniu regadenozonu.

Wyjściowy skan MPI w spoczynku oraz skany MPI z grupy otrzymującej regadenozon po ćwiczeniach i grupy otrzymującej sam regadenozon stanowiły fazę MPI 1.

Następnie, pacjenci z obu grup, wrócili 1-14 dni później, aby przejść drugie badanie MPI po podaniu regadenozonu bez ćwiczeń. Wyjściowe skany MPI w spoczynku i te wykonane 1-14 dni później po otrzymaniu regadenozonu bez ćwiczeń pochodzące od pacjentów z obu grup, stanowiły fazę MPI 2.

Wyniki z MPI 1 oraz MPI 2 zostały porównane pod kątem obecności lub braku ubytków perfuzji. Poziom zgodności między odczytami MPI 1 (pacjenci otrzymujący regadenozon po ćwiczeniach) a odczytami MPI 2 był podobny do poziomu zgodności między odczytami MPI 1 (pacjenci otrzymujący tylko regadenozon) a odczytami MPI 2.

U dwóch pacjentów z grupy otrzymującej regadenozon po ćwiczeniach odnotowano poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane. Analiza tych przypadków wykazała, że u obu pacjentów wystąpiły objawy niedokrwienne oraz zmiany w zapisie EKG podczas ćwiczeń lub w okresie regeneracji przed podaniem regadenozonu. U pacjentów otrzymujących regadenozon godzinę po nieodpowiednim wysiłku nie wystąpiły żadne poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane.

Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR)

W odniesieniu do pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR), przeprowadzono pięć niezależnych badań. W sumie 249 pacjentów, których klinicznie wskazano do koronarografii z inwazyjnym pomiarem cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR), otrzymało regadenozon, z czego 88 pacjentów otrzymało regadenozon dwa razy. Cząstkową rezerwę przepływu wieńcowego (FFR) mierzono po dożylniej infuzji adenozyiny i dożylniej iniekcji regadenozonu (400 µg). Najpierw podawano adenozyinę, a następnie regadenozon, ponieważ wywołane przez niego przekrwienie może trwać nieprzewidywalnie, a zmierzone wartości cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) porównywano.

Najczęściej występujące schorzenia sercowo-naczyniowe były u pacjentów z wywiadem medycznym nadciśnienia, dyslipidemii/hipercholesterolemii, cukrzycy, palenia tytoniu, wcześniejszej PCI i wcześniejszego zawału mięśnia sercowego.

W przypadku pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) postawiono diagnozę indukowalnego niedokrwienia według pomiaru FFR wynoszącego 0,8 (> 0,8 oznacza brak indukowalnego niedokrwienia vs $\leq 0,8$ oznaczający obecność indukowalnego niedokrwienia). Adenozyina była traktowana jako złoty standard w celu oszacowania czułości, swoistości i proporcji dokładności.

Badanie	Czułość	Swoistość	Klasyfikacja Kappa Cohena
Stolker i wsp. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen i wsp. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminofilina

Aminofilina (100 mg, podawana w powolnym wstrzyknięciu dożylnym przez 60 sekund), wstrzyknięta 1 minutę po podaniu 400 mikrogramów regadenozonu u pacjentów poddawanych cewnikowaniu serca, spowodowała skrócenie czasu trwania przepływu wieńcowego w odpowiedzi na podany regadenozon, co zostało zmierzone za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej metodą fali pulsacyjnej. Aminofilinę zastosowano w celu złagodzenia działań niepożądanych regadenozonu (patrz punkt 4.4).

Wpływ kofeiny

W badaniu z obciążeniem farmakologicznym regadenozonem w SPECT MPI u dorosłych pacjentów, randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (n=66) lub kofeinę (200 mg, n=70 lub 400 mg, n=71) podawanych na 90 minut przed badaniem, kofeina pogarszała dokładność diagnostyczną wykrywania odwracalnych zaburzeń perfuzji ($p < 0,001$). Nie występowała różnica statystyczna między kofeiną w dawce 200 mg i 400 mg, a regadenozonem. Ponadto nie obserwowano wpływu kofeiny w dawce 200 mg lub 400 mg na stężenia regadenozonu w osoczu.

Badanie bezpieczeństwa stosowania i tolerancji

W badaniach ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2 następujące wstępnie określone punkty pierwszorzędowe bezpieczeństwa stosowania i tolerancji porównujące regadenozon i adenozyne osiągnęły istotność statystyczną: (1) sumaryczna punktacja obecności i nasilenia grupy objawów ‘nagle zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej i duszność’ była mniejsza w przypadku regadenozonu ($0,9 \pm 0,03$) niż w przypadku adenozyne ($1,3 \pm 0,05$); a (2) grupa objawów ‘nagle zaczerwienienie twarzy’ (21% wobec 32%), ‘ból w klatce piersiowej’ (28% wobec 40%), i ‘ból gardła, karku lub szczęki’ (7% wobec 13%) występowała z mniejszą częstością w przypadku regadenozonu; częstość występowania bólu głowy (25% wobec 16%) była większa w przypadku regadenozonu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań regadenozonu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami perfuzji serca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Regadenozon jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym w obrazowaniu perfuzji serca. Profil zależności stężenia regadenozonu w osoczu od czasu u zdrowych ochotników jest wielowykładniczy i najlepiej scharakteryzowany modelem 3-kompartamentowym. Maksymalne stężenie regadenozonu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 1 do 4 minut po wstrzyknięciu regadenozonu i jest równoległe z rozpoczęciem odpowiedzi farmakodynamicznej (patrz punkt 5.1). Okres półtrwania tej fazy początkowej wynosi około 2 do 4 minut. Następuje faza pośrednia z okresem półtrwania wynoszącym średnio 30 minut, pokrywająca się z utratą działania farmakodynamicznego. Faza końcowa składa się ze spadku stężenia w osoczu z okresem półtrwania wynoszącym około 2 godziny. W zakresie dawek 0,003-0,02 mg/kg (lub około 0,18-1,2 mg) u zdrowych osób klirens, końcowy okres półtrwania lub objętość dystrybucji nie wydają się być zależne od dawki.

Dystrybucja

Regadenozon wiąże się umiarkowanie z ludzkimi białkami osocza (25-30%).

Metabolizm

Metabolizm regadenozonu jest nieznany u ludzi. Inkubacja z mikrosomami wątroby szczurów, psów i ludzi, jak również hepatocytami ludzkimi nie spowodowała wytworzenia wykrywalnych metabolitów regadenozonu. Po podaniu dożylnym regadenozonu znakowanego radioizotopem ^{14}C szczurom i psom większość radioaktywności (85-96%) została wydalona w postaci niezmienionego regadenozonu. Wyniki te wskazują, że metabolizm regadenozonu nie odgrywa większej roli w eliminacji regadenozonu.

Eliminacja

U zdrowych ochotników 57% dawki regadenozonu jest wydalane w niezmienionej postaci w moczu (zakres 19-77%), ze średnim osoczym klirensiem nerkowym wynoszącym 450 ml/min, tzn. przewyższającym szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, że wydzielanie kanalikowe odgrywa rolę w eliminacji regadenozonu.

Wielokrotne iniekcje

Trzy kolejne wstrzyknięcia regadenozonu (100 i 200 µg) testowano u zdrowych ochotników, a dwie kolejne dawki 400 µg u zdrowych ochotników, a także u pacjentów z ocenianych pod kątem FFR. Po podaniu każdej dawki regadenozonu występowały przejściowo mijające, zależne od dawki, zwiększenie częstości akcji serca, podczas gdy nie obserwowano zależnego wpływu dawki na skurczowe ciśnienie krwi. Średnie stężenia w osoczu zwiększały się w sposób zależny od dawki oraz u zdrowych ochotników w kolejnych dawkach obserwowanych u zdrowych ochotników.

Specjalne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki w populacjach, obejmująca dane od zdrowych ochotników i pacjentów, wykazała, że klirens regadenozonu zmniejsza się równolegle ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (CL_{Cr}) i zwiększa się wraz ze zwiększoną masą ciała. Wiek, płeć i rasa mają minimalny wpływ na farmakokinetykę regadenozonu.

Zaburzenia czynności nerek

Rozmieszczenie regadenozonu badano u 18 osób z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek i u 6 zdrowych osób. Wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek, od łagodnych (CL_{Cr} 50 do < 80 ml/min) poprzez umiarkowane (CL_{Cr} 30 do < 50 ml/min) do ciężkich (CL_{Cr} < 30 ml/min), frakcja regadenozonu wydalonego w niezmienionej postaci w moczu i klirens nerkowy zmniejszały się, prowadząc do zwiększenia okresów półtrwania w fazie eliminacji i wartości AUC w porównaniu do zdrowych osób (CL_{Cr} ≥ 80 ml/min). Jednak maksymalne obserwowane stężenia w osoczu, jak również szacowane objętości dystrybucji były podobne w grupach. Profile zależności stężenia w osoczu od czasu nie były istotnie zmienione we wczesnych etapach po podaniu dawki, gdy obserwowano większość efektów farmakologicznych. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki.

Nie oceniano farmakokinetyki regadenozonu u pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Powyżej 55% dawki regadenozonu jest wydalane w niezmienionej postaci w moczu i czynniki zmniejszające klirens nie wpływają na stężenie w osoczu we wczesnych fazach po podaniu dawki, gdy obserwowane są klinicznie znaczące efekty farmakologiczne. Nie przeprowadzono specjalnych badań parametrów farmakokinetycznych regadenozonu z udziałem osób z różnymi stopniami zaburzeń czynności wątroby. Jednak analiza post-hoc danych z dwóch badań klinicznych fazy III wykazała brak wpływu na farmakokinetykę regadenozonu w małej podgrupie pacjentów z wartościami laboratoryjnymi wskazującymi na zaburzenia czynności wątroby (2,5-krotne zwiększenie aktywności aminotransferaz lub 1,5-krotne zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy lub czasu protrombinowego). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o analizę farmakokinetyki w populacjach wiek ma mały wpływ na farmakokinetykę regadenozonu. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Parametrów farmakokinetycznych regadenozonu nie badano dotychczas u dzieci i młodzieży (< 18 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności

i rozwoju zarodkowo-płodowego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Objawy toksycznego działania na matkę i płód obserwowano u szczurów i królików (zmniejszona masa ciała płodów, opóźnienie kostnienia (szczury), zmniejszona wielkość miotu i liczba żywych płodów (króliki)), ale nie obserwowano teratogenności. Działanie toksyczne na płód było obserwowane po wielokrotnym podaniu na dobę regadenozonu, ale w dawkach wystarczająco przewyższających zalecaną dawkę dla ludzi. Nie przeprowadzono badań płodności oraz przed- i pourodzeniowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan
Sodu diwodorofosforan
Glikol propylenowy
Disodu edetynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Fiolka 5 ml: 4 lata
Fiolka 7 ml: 2,5 roku

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml roztworu w jednorazowej 5 ml lub 7 ml fiolce ze szkła typu 1 z korkiem z gumy (butylowej) i aluminiowym zabezpieczeniem.

Opakowanie po 1.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek i zmian barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norwegia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/643/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 września 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo, Norwegia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rapiscan 400 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Regadenozon
regadenozon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 400 mikrogramów regadenozonu w 5 ml roztworu (80 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu fosforan, sodu diwodorofosforan, glikol propylenowy, disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.
Tylko do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt stosować wyłącznie w placówkach medycznych ze sprzętem do monitorowania pracy serca i resuscytacji krążeniowej.
Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECIWOCHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norwegia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/643/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rapiscan 400 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Regadenozon
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mikrogramów

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rapiscan 400 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Regadenozon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rapiscan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Rapiscan
3. Jak podaje się lek Rapiscan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rapiscan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rapiscan i w jakim celu się go stosuje

Lek Rapiscan zawiera substancję czynną regadenozon. Należy do grupy leków nazywanych „*lekami rozszerzającymi naczynia wieńcowe*”. Powoduje rozszerzenie tętnic sercowych i zwiększenie częstości akcji serca. Powoduje to większy przepływ krwi do mięśni serca.

Lek przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Lek Rapiscan jest stosowany do pewnego rodzaju badania serca u osób dorosłych, zwanego „*obrazowaniem perfuzji serca*”.

Obrazowanie wykorzystuje środek diagnostyczny w celu uzyskania obrazów. Obrazy te pokazują, czy krew dobrze dopływa do mięśni serca. Zwykle stosuje się ćwiczenia fizyczne na taśmie w celu obciążenia serca przed badaniem. Podczas ćwiczeń mała ilość środka diagnostycznego jest wstrzykiwana do organizmu, często do żyły na dłoni. Następnie uzyskiwane są obrazy serca. Lekarz może zobaczyć, czy mięśnie serca otrzymują wystarczającą ilość krwi podczas obciążenia. W przypadku braku zdolności osiągnięcia wysiłku, wywołującego wystarczające obciążenie dla serca, zostaje wstrzyknięty lek Rapiscan, w celu wywołania obciążenia serca o podobnej amplitudzie, aby zwiększony został przepływ krwi.

Lek Rapiscan stosuje się również podczas cewnikowania i obrazowania tętnic serca (inwazyjna angiografia wieńcowa) w celu rozszerzenia tętnic serca, aby zmierzyć różnicę ciśnień, spowodowaną zwężeniem w obrębie jednej lub większej liczby tętnic. Podczas cewnikowania serca, cienką rurkę zwaną cewnikiem wprowadza się przez tętnicę udową lub promieniową i przepuszcza przez naczynia krwionośne do serca. Lekarz wykonujący cewnikowanie może również chcieć zmierzyć różnicę ciśnienia (częstkowa rezerwa przepływu wieńcowego) z powodu zwężenia wykrytego w jednej lub większej ilości tętnic serca.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Rapiscan

Kiedy nie przyjmować leku Rapiscan

- jeśli u pacjenta występuje **wolna częstość akcji serca** (*blok serca wysokiego stopnia lub choroba węzła zatokowego*) i nie ma wszczepionego rozrusznika.
- jeśli u pacjenta występuje nagły **ból w klatce piersiowej** (*niestabilna dusznica bolesna*) bez poprawy po leczeniu.

- jeśli pacjent ma **niskie ciśnienie krwi** (*niedociśnienie tętnicze*).
- jeśli pacjent ma **niewydolność serca**.
- jeśli pacjent ma uczulenie na regadenozon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rapiscan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą
Należy poinformować lekarza przed podaniem pacjentowi leku Rapiscan:

- jeśli pacjent miał **niedawno poważne problemy z sercem** (*na przykład zawał serca lub nieprawidłowy rytm pracy serca*).
- jeśli u pacjenta występuje bardzo szybki lub nierówny rytm serca (migotanie lub trzepotanie przedsionków).
- jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi nie poddające się leczeniu, szczególnie, jeśli towarzyszą temu niedawne epizody krwawień z nosa, bólu głowy lub niewyraźnego lub podwójnego widzenia.
- jeśli u pacjenta występowały epizody mini udarów (zwane przemijającymi napadami niedokrwiennymi).
- jeśli pacjent ma zaburzenia rytmu serca zwane **zespołem wydłużonego QT**.
- jeśli u pacjenta występują epizody **bloku serca** (które mogą spowolnić pracę serca) lub **bardzo wolna częstość akcji serca**.
- jeśli pacjent ma **chorobę serca** lub **naczyń krwionośnych**, zwłaszcza jeśli **nasila** się ona w przypadku spadku ciśnienia krwi. Zaliczane są tu mała objętość krwi (*spowodowana na przykład ciężką biegunką lub odwodnieniem albo przyjmowaniem tabletek moczopędnych*), stan zapalny wokół serca (*zapalenie osierdzia*) i niektóre postaci choroby zastawek serca lub tętnic (*na przykład zwężenie aorty lub zastawki dwudzielnej*).
- jeśli u pacjenta występuje choroba powodująca napady drgawkowe, taka jak padaczka lub jeśli u pacjenta występowały wcześniej napady drgawkowe.
- jeśli u pacjenta występuje **astma** lub **choroba płuc**.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego przed otrzymaniem wstrzyknięcia**.

Dzieci i młodzież

Leku Rapiscan nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Rapiscan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku następujących leków:

- **teofiliny**, leku stosowanego do leczenia astmy i innych chorób płuc, **nie wolno stosować przez co najmniej 12 godzin przed** podaniem leku Rapiscan, ponieważ może ona blokować działanie leku Rapiscan.
- **dipirydamolu**, leku stosowanego do zapobiegania powstawaniu skrzepów krwi, **nie wolno stosować przez co najmniej dwa dni przed** podaniem leku Rapiscan, ponieważ może on zmienić działanie leku Rapiscan.

Stosowanie leku Rapiscan z jedzeniem i piciem

Nie spożywać pokarmów ani nie pić napojów zawierających kofeinę (na przykład herbaty, kawy, kakao, coli lub czekolady) przez co najmniej 12 godzin przed podaniem leku Rapiscan. Powodem jest to, że kofeina może negatywnie wpływać na działanie leku Rapiscan.

Ciąża i karmienie piersią

Przed podaniem leku Rapiscan należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli **pacjentka jest w ciąży**, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Brak odpowiednich informacji dotyczących stosowania leku Rapiscan u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano szkodliwe działania, ale nie jest wiadomo, czy istnieje zagrożenie dla ludzi. Lekarz poda lek Rapiscan wyłącznie wtedy, gdy jest to wyraźnie

konieczne.

- jeśli **pacjentka karmi piersią**. Nie wiadomo, czy lek Rapiscan przenika do mleka matki i będzie podany pacjentce wyłącznie wtedy, gdy lekarz uzna to za konieczne. Należy unikać karmienia piersią przez co najmniej 10 godzin przed otrzymaniem leku Rapiscan.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Rapiscan może powodować zawroty głowy. Może wywoływać inne objawy (ból głowy lub zadyszkę), które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Efekty takie zazwyczaj nie utrzymują się dłużej niż przez 30 minut. Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać żadnych maszyn zanim objawy te nie ustąpią.

Lek Rapiscan zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę. Po podaniu leku Rapiscan pacjentowi będzie podane wstrzyknięcie roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu, zawierające 45 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie.

3. Jak podaje się lek Rapiscan

Lek Rapiscan jest wstrzykiwany przez pracownika służby zdrowia (lekarza, pielęgniarkę lub technikę medycznego) w placówce medycznej, w której możliwa jest obserwacja serca i ciśnienia krwi. Jest on wstrzykiwany bezpośrednio do żyły, w postaci dawki pojedynczej 400 mikrogramów w 5 ml roztworu – wstrzyknięcie potrwa około 10 sekund. Wstrzykiwana dawka nie jest zależna od masy ciała pacjenta.

Pacjentowi zostanie również podane wstrzyknięcie roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu (5 ml) i wstrzyknięcie małej ilości środka diagnostycznego.

Po otrzymaniu leku Rapiscan szybko zwiększy się częstość akcji serca. Częstość akcji serca i ciśnienie krwi będą obserwowane.

Po wstrzyknięciu leku Rapiscan pacjent musi usiąść lub położyć się aż do powrotu częstości akcji serca i ciśnienia krwi do prawidłowych wartości. Lekarz, pielęgniarka lub technik medyczny poinformują pacjenta, kiedy może wstać.

Obrazowanie serca będzie wykonane po upływie wystarczającej ilości czasu na przedostanie się środka diagnostycznego do mięśnia sercowego.

Podczas cewnikowania tętnic serca lekarz może zmierzyć różnicę ciśnień (zwaną również cząstkową rezerwą przepływu wieńcowego - FFR) z powodu zwężenia jednej lub więcej tętnic serca.

W razie potrzeby drugą dawkę 400 mikrogramów można wstrzyknąć co najmniej 10 minut po pierwszej dawce dla takiego pomiaru różnicy ciśnień podczas tej samej procedury cewnikowania. Tętno i ciśnienie krwi są monitorowane podczas całej procedury.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Rapiscan

U niektórych osób wystąpiło nagle zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i przyspieszona częstość akcji serca po podaniu większej niż zalecana dawki leku Rapiscan. Jeśli lekarz uzna, że u pacjenta występują ciężkie działania niepożądane lub działanie leku Rapiscan utrzymuje się zbyt długo, może podać pacjentowi we wstrzyknięciu lek o nazwie aminofilina, który redukuje takie działania.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Rapiscan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one

występują.

Działania niepożądane są z reguły łagodne. Z reguły występują one wkrótce po wstrzyknięciu leku Rapiscan i **zazwyczaj ustępują w ciągu 30 minut**. Zazwyczaj nie jest wymagane ich leczenie.

Poważniejsze działania niepożądane obejmują:

- nagłe zatrzymanie serca lub uszkodzenie serca, blok serca (zaburzenie sygnału elektrycznego serca, w którym sygnał nie może przejść z górnej do dolnej komory), szybkie bicie serca
- niskie ciśnienie krwi, mogące prowadzić do omdlenia lub mini udarów (w tym zwiótczenia twarzy lub niezdolności mówienia). Rzadko lek Rapiscan może powodować udar (zwany także udarem mózgowo-naczyniowym).
- reakcję alergiczną mogącą powodować wysypkę, pokrzywkę, obrzęk pod skórą wokół oczu lub gardła, uczucie ucisku w gardle i trudności z oddychaniem, która może wystąpić niezwłocznie lub z opóźnieniem po wstrzyknięciu leku Rapiscan

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli pacjent uważa, że występują u niego ciężkie działania niepożądane. Lekarz może wtedy podać pacjentowi we wstrzyknięciu lek o nazwie aminofilina, który zmniejsza takie działania.

Bardzo częste

(mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy, zawroty głowy
- uczucie duszności
- ból w klatce piersiowej
- zmiany w badaniu pracy serca (elektrokardiogramie)
- nagłe zaczerwienienie twarzy
- dyskomfort w żołądku

Częste

(mogą występować u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- ból serca (dusznica bolesna), nieprawidłowy rytm pracy serca, szybkie bicie serca, uczucie pominięcia uderzenia serca, trzepotanie lub zbyt mocne lub szybkie bicie serca (kołatanie)
- niskie ciśnienie krwi
- zespół cieśni gardłowej, podrażnienie gardła, kaszel
- wymioty, nudności
- złe samopoczucie lub osłabienie
- nadmierne pocenie się
- ból pleców, rąk, nóg, karku lub szczęki
- dyskomfort w kościach lub mięśniach
- uczucie mrowienia, obniżone czucie, zaburzenia smaku
- dyskomfort w jamie ustnej

Niezbyt częste

(mogą występować u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

- nagłe zatrzymanie serca lub uszkodzenie serca, blok serca (zaburzenie sygnału elektrycznego serca, w którym sygnał nie może przejść z górnej do dolnej komory), wolne bicie serca
- drgawki, omdlenie, mini udary (w tym zwiótczenie twarzy lub niezdolność mówienia), zmniejszona reaktywność (co może obejmować również stan śpiączki), drżenie, senność
- reakcja alergiczna mogąca powodować wysypkę, pokrzywkę, obrzęk pod skórą wokół oczu lub gardła, uczucie ucisku w gardle, trudności z oddychaniem
- świszczący oddech
- szybki oddech
- wysokie ciśnienie krwi, błądzenie, zimne kończyny
- niewyraźne widzenie, ból oka
- lęk, trudności ze snem

- dzwonienie w uszach
- wzdęcia, biegunka, mimowolne oddawanie kału
- zaczerwienienie skóry
- ból stawów
- ból lub dyskomfort w okolicy miejsca wstrzyknięcia, ból ciała

Częstość nieznana

(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli)
- zatrzymanie oddychania

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rapiscan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Rapiscan po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po: EXP i pudełku po: Termin ważności (EXP).

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować leku Rapiscan, jeśli roztwór jest odbarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. Za przechowywanie i usuwanie leku Rapiscan odpowiada fachowy personel medyczny.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rapiscan

Substancją czynną leku Rapiscan jest regadenozon. Każda fiolka leku Rapiscan roztwór do wstrzykiwań zawiera 400 mikrogramów regadenozonu w 5 ml roztworu.

Ponadto lek zawiera: disodu edetynian, disodu fosforan, sodu diwodorofosforan, glikol propylenowy, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rapiscan i co zawiera opakowanie

Roztwór do wstrzykiwań Rapiscan to przejrzysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych. Lek Rapiscan jest dostarczany w pudełku zawierającym przeznaczoną do jednorazowego użytku fiolkę szklaną z gumowym korkiem i wieczkiem z aluminiowym zabezpieczeniem. Rapiscan jest dostarczany w szklanej fiolce o pojemności 5 ml lub 7 ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norwegia

Wytwórca:
Millmount Healthcare Limited,
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath, K32 YD60, Irlandia

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norwegia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt Rapiscan należy podawać w szybkim, trwającym 10 sekund wstrzyknięciu do żyły obwodowej z użyciem cewnika lub igły o rozmiarach 22 gauge lub większych.

Natychmiast po wstrzyknięciu produktu Rapiscan należy podać 5 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań.

Środek diagnostyczny do obrazowania perfuzji serca należy podać 10-20 sekund po roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań. Środek diagnostyczny można wstrzykiwać bezpośrednio do tego samego cewnika co produkt Rapiscan.

W celu pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) preparat Rapiscan należy podawać w szybkim, 10-sekundowym wstrzyknięciu do żyły obwodowej za pomocą cewnika lub igły o rozmiarze 22 gauge lub większym. Dziesięć (10) ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań należy podać natychmiast po wstrzyknięciu leku Rapiscan. Należy stosować standardowe cewnikowanie i techniki pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR), a cząstkową rezerwę przepływu wieńcowego (FFR) należy mierzyć jako najniższą wartość Pd/Pa uzyskaną podczas maksymalnego przekrwienia stanu stacjonarnego.

W razie potrzeby drugą dawkę 400 mikrogramów można wstrzyknąć co najmniej 10 minut po pierwszej dawce w celu pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) podczas tej samej procedury cewnikowania.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Produkt leczniczy należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek i zmian barwy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dalsze informacje, patrz kompletna Charakterystyka Produktu Leczniczego.