PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rapiscan 400 mikrograma otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 400 mikrograma regadenozona u 5 ml otopine (80 mikrograma/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Rapiscan je selektivni koronarni vazodilatator koji se koristi kod odraslih osoba kao farmakološki stresni agens pri:

- slikovnoj dijagnostici perfuzije miokarda u bolesnika koje nije moguće podvrći odgovarajućem testu opterećenja tjelesnim naporom
- za mjerenje rezerve frakcijskog protoka (engl. *fractional flow reserve*, FFR) kod stenoze pojedinačne karotidne arterije tijekom invazivne koronarne angiografije, kada opetovana mjerenja FFR nisu očekivana (vidi dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena Rapiscana je ograničena na primjenu u medicinskim ustanovama u kojima postoji mogućnost nadziranja rada srca i dostupna je oprema za reanimaciju.

Doziranje
Preporučena doza je jedna injekcija regadenozona od 400 mikrograma (5 ml) u perifernu venu, bez potrebe prilagođavanja doze prema tjelesnoj težini.

Bolesnici trebaju izbjegavati konzumaciju proizvoda koji sadrže metilksantin (npr. kofein) kao i bilo koji lijek koji sadrži teofilin najmanje 12 sati prije primjene Rapiscana (vidjeti dio 4.5).

Ako je to moguće, uzimanje dipiridamola treba prekinuti najmanje dva dana prije primjene Rapiscana (vidjeti dio 4.5).

Aminofilin se smije koristiti za ublažavanje teških i/ili dugotrajnih nuspojava regadenozona, ali se ne smije koristiti isključivo u svrhu zaustavljanja konvulzija izazvanih Rapiscanom (vidjeti dio 4.4).

Regadenozon uzrokuje nagli porast srčane frekvencije (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1). Nakon injekcije bolesnici trebaju ostati u sjedećem ili ležećem položaju te ih treba nadzirati sve dok se EKG-parametri, srčana frekvencija i krvni tlak ne vrate na vrijednosti prije primljene doze.

Ponovljena primjena
Za primjenu kod MPI-a: Rapiscan treba primijeniti samo jedanput tijekom razdoblja od 24 sata. Sigurnost i podnošljivost ponovljene primjene unutar 24 sata nije još utvrđena.

Za primjenu u FFR-u: Rapiscan se ne smije primijeniti više od dva puta tijekom bilo kojeg razdoblja od 24 sata, a razmak između primjena mora biti najmanje 10 minuta. Kod primjene dva puta u razmaku od 10 minuta tijekom razdoblja od 24 sata, kompletni sigurnosni podaci za drugu injekciju Rapiscana nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost regadenozona u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka o primjeni u djece.

Starije osobe
Prilagođavanje doze nije potrebno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Prilagođavanje doze nije potrebno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Prilagođavanje doze nije potrebno (vidjeti dio 5.2).

Način primjene
Za intravensku primjenu.

Slikovna dijagnostika perfuzije miokarda (MPI):

- Rapiscan treba primijeniti kao brzu injekciju u perifernu venu, kroz 10 sekundi, koristeći kanilu ili iglu od 22G, ili veću.
- Odmah nakon injekcije Rapiscana treba injicirati 5 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekcije (9 mg/ml).
- Protokol snimanja perfuzije miokarda (MPI) treba biti u skladu sa smjernicama kliničke prakse.

Rezerva frakcijskog protoka (FFR):
- Rapiscan treba primijeniti kao brzu injekciju u perifernu venu, kroz 10 sekundi, koristeći kanilu ili iglu od 22G, ili veću
- Odmah nakon injekcije Rapiscana treba injicirati 10 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekcije (9 mg/ml).
- FFR treba mjeriti kao najnižu vrijednost Pd/Pa postignutu tijekom faze stabilne (*steady state*) hiperemije.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja ili disfunkcija sinoatrijskog čvora, osim ako bolesnik nema funkcionirajući elektrostimulator srca (pacemaker).
- Nestabilna angina pektoris koja nije stabilizirana lijekovima.
- Izrazita hipotenzija.
- Dekompenzacija srca.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Regadenozon može izazvati ozbiljne i po život opasne reakcije, uključujući i one navedene u nastavku (vidjeti također dio 4.8). Potreban je kontinuirani EKG-monitoring i učestala kontrola vitalnih znakova sve dok se EKG-parametri, srčana frekvencija i krvni tlak ne vrate na vrijednosti prije primjene doze lijeka. Regadenozon se treba koristiti s oprezom i smije ga se primjenjivati samo u zdravstvenim ustanovama koje posjeduju opremu za kardiološki monitoring i reanimaciju. Aminofilin se smije primijeniti u dozama od 50 mg do 250

mg u obliku spore intravenske injekcije (50 mg do 100 mg kroz 30-60 sekundi) za ublažavanje teških i/ili dugotrajnih nuspojava regadenozona, ali se ne smije koristiti isključivo u svrhu zaustavljanja konvulzija izazvanih regadenozonom.

Ishemija miokarda
Fatalni kardijalni zastoj, po život opasne ventrikularne aritmije i infarkt miokarda mogu biti posljedica ishemije inducirane farmakološkim stresnim agensima poput regadenozona.

Regadenozon treba primjenjivati oprezno u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda.
Klinička ispitivanja slikovne dijagnostike perfuzije miokarda (MPI) jednofotonskom emisijskom tomografijom (SPECT) provedena s regadenozonom nisu uključivala bolesnike s nedavnim (unutar 3 mjeseca) infarktom miokarda.
Klinička ispitivanja mjerenja FFR-a nisu uključivala bolesnike s akutnim infarktom miokarda ili unutar 5 dana od akutnog infarkta miokarda.

Sinoatrijski i atrioventrikularni nodalni blok
Agonisti adenozinskih receptora uključujući regadenozon mogu deprimirati sinuatrijski (SA) i AV čvor i uzrokovati AV blok prvog, drugog i trećeg stupnja ili sinus bradikardiju.

Hipotenzija
Agonisti adenozinskih receptora uključujući regadenozon uzrokuju arterijsku vazodilataciju i hipotenziju. Rizik nastanka ozbiljne hipotenzije može biti veći u bolesnika s disfunkcijom autonomnog živčanog sustava, hipovolemijom, stenozom debla lijeve koronarne arterije, stenozirajućom bolešću srčanih zalistaka, perikarditisom ili perikardijalnim izljevom, ili stenozirajućom bolešću karotidnih arterija s cerebrovaskularnom insuficijencijom.

Povišen krvni tlak
Regadenozon može uzrokovati klinički značajan porast krvnog tlaka, što kod nekih bolesnika može dovesti do hipertenzivne krize (vidjeti dio 4.8). Rizik od značajnog porasta krvnog tlaka može biti veći u bolesnika s nereguliranom hipertenzijom. Potrebno je uzeti u obzir odgodu primjene Rapiscana dok krvni tlak ne bude dobro reguliran.

Kombinacija s tjelesnim naporom
Primjena regadenozona uz tjelesni napor povezana je s ozbiljnim nuspojavama uključujući hipotenziju, hipertenziju, sinkopu i kardijalni zastoj. Bolesnici koji su imali bilo kakve simptome ili znakove koji upućuju na akutnu ishemiju miokarda tijekom tjelovježbe ili oporavka imaju vjerojatno naročito visoki rizik od ozbiljnih nuspojava.

Tranzitorna ishemijska ataka i cerebrovaskularni inzult
Regadenozon može uzrokovati tranzitornu ishemijsku ataku (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su i slučajevi cerebrovaskularnog inzulta.

Rizik od konvulzija
Potreban je oprez kada se regadenozon primjenjuje u bolesnika s ranije poznatim konvulzijama ili čimbenicima rizika za konvulzije, uključujući istodobnu primjenu lijekova koji smanjuju prag konvulzija (npr. antipsihotici, antidepresivi, teofilini, tramadol, sistemski steroidi, kinoloni).

Aminofilin je potrebno primijeniti s oprezom kod bolesnika s poviješću konvulzija ili koji imaju druge čimbenike rizika za konvulzije, jer može produžiti konvulzije ili uzrokovati višestruke konvulzije zbog svog prokonvulzivnog učinka. Stoga se ne preporučuje primjena aminofilina isključivo u svrhu zaustavljanja konvulzija izazvanih regadenozonom.

Fibrilacija ili undulacija atrija
Regadenozon treba primjenjivati oprezno u bolesnika s ranije poznatim fibrilacijama ili undulacijama atrija. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva pogoršanja ili ponovne pojave fibrilacije atrija nakon primjene regadenozona.

Bronhokonstrikcija
Regadenozon može uzrokovati bronhokonstrikciju i respiratorni zastoj (vidjeti dio 4.8), naročito u bolesnika s poznatom ili sa sumnjom na postojanje bronhokonstriktivne bolesti, kronične opstruktivne bolesti pluća (KOBP) ili astme. Prije same primjene regadenozona potrebno je osigurati mogućnost primjene odgovarajuće bronhodilatacijske terapije i reanimacijskih mjera.

Sindrom produženog QT intervala
Regadenozon stimulira simpatički autonomni sustav i može povećati rizik pojave ventrikularnih tahiaritmija u bolesnika sa sindromom produženog QT intervala.

Upozorenja koja se odnose na pomoćne tvari
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po dozi. Injekcija 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) dana nakon regadenozona sadrži 45 mg natrija. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranom količinom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Metilksantini
Metilksantini (npr. kofein i teofilin) su nespecifični agonisti adenozinskih receptora i mogu interferirati s vazodilatacijskim djelovanjem regadenozona (vidjeti dio 5.1). Bolesnici trebaju izbjegavati konzumaciju lijekova koji sadrže metilksantine, kao i bilo koji lijek koji sadrži teofilin, najmanje 12 sati prije primjene regadenozona (vidjeti dio 4.2).

Dipiridamol
Dipiridamol povisuje razinu adenozina u krvi a odgovor na regadenozon može biti promijenjen ako je razina adenozina u krvi povišena. Ako je to moguće, uzimanje dipiridamola treba prekinuti najmanje dva dana prije primjene regadenozona (vidjeti dio 4.2).

Kardioaktivni lijekovi
U kliničkim ispitivanjima regadenozon je primjenjivan u bolesnika koji su uzimali druge kardioaktivne lijekove (npr. β-blokatore, blokatore kalcijevih kanala, ACE-inhibitore, nitrate, kardijalne glikozide i blokatore angiotenzinskih receptora) bez očitih učinaka na profil sigurnosti i djelotvornosti regadenozona.

Ostale interakcije
Regadenozon ne inhibira metabolizam supstrata za CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ili CYP3A4 u mikrosomima ljudske jetre, što ukazuje da nije vjerojatno da će djelovati na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju pomoću enzima citokrom P450.

Regadenozon ne inhibira značajno transportere OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 ili ENT2 pri 1 μM. Podaci nisu dovoljni za donošenje zaključka o riziku interakcija na razini tih transportera s obzirom da je u većini slučajeva procijenjena jedna koncentracija.

Regadenozon može imati umjeren inhibitorni učinak na aktivni bubrežni transporter, OCT2, te je utvrđeno da je vjerojatno supstrat za transport posredovan s BCRP, ENT1 ili ENT2. Međutim, s obzirom na preporučeno trajanje primjene, učinci transportera lijeka vjerojatno neće biti klinički relevantni.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dovoljno podataka o primjeni regadenozona u trudnica. Ispitivanja utjecaja na prenatalni i postnatalni razvoj u životinja nisu provedena. Fetotoksičnost, ali ne i teratogenost, primijećena je u ispitivanjima embriofetalnog razvoja (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Regadenozon se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se regadenozon u majčino mlijeko. Izlučivanje regadenozona u mlijeko nije ispitano na životinjama. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili suzdržati se od primjene regadenozona uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu. Ako se regadenozon primijeni, žena mora prestati dojiti tijekom barem 10 sati (što znači barem u trajanju 5 poluvremena eliminacije iz plazme) nakon njegove primjene.

Plodnost
Ispitivanja utjecaja regadenozona na plodnost nisu provedena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Primjena regadenozona može imati za posljedicu pojavu nuspojava poput omaglice, glavobolje i dispneje (vidjeti dio 4.8) ubrzo nakon primjene. Nuspojave su većinom blage i prolazne, i povlače se unutar 30 minuta od primjene regadenozona. Stoga se očekuje da regadenozon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jednom kada se dijagnostički postupak okonča i nuspojave povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Nuspojave u većine bolesnika koji su primali regadenozon tijekom kliničkih ispitivanja bile su blage, prolazne (obično su se povlačile unutar 30 minuta od primjene regadenozona), i nisu zahtijevale liječenje. Nuspojave su se javljale u oko 80% bolesnika. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkog razvoja lijeka na ukupno 1651 bolesniku/ispitaniku bile su: dispneja (29%), glavobolja (27%), crvenilo praćeno vrućinom (23%), bol u prsnom košu (19%), promjene ST spojnice na elektrokardiogramu (18%), nelagoda u gastrointestinalnom traktu (15%) i omaglica (11%).

Regadenozon može uzrokovati ishemiju miokarda (potencijalno povezanu s fatalnim srčanim zastojem, po život opasnim ventrikularnim aritmijama i infarktom miokarda), hipotenziju koja može dovesti do sinkope i tranzitornih ishemičkih ataka (TIA), povišen krvni tlak koji dovodi do hipertenzije i hipertenzivnih kriza i bloka SA/AV čvora koji može dovesti do AV bloka prvog, drugog i trećeg stupnja, ili sinus bradikardije koja zahtijeva intervenciju (vidjeti dio 4.4). Znakovi preosjetljivosti (osip, urtikarija, angioedem, anafilaksija i/ili stezanje u grlu) mogu se javiti odmah ili odgođeno. Aminofilin se može koristiti za ublažavanje teških ili dugotrajnih nuspojava regadenozona, ali se ne smije koristiti isključivo u svrhu zaustavljanja konvulzija izazvanih regadenozonom (vidjeti dio 4.4).

Tabelarni popis nuspojava
Procjena nuspojava regadenozona temelji se na sigurnosnim podacima dobivenim iz kliničkih ispitivanja i iskustvom nakon stavljanja gotovog lijeka na tržište. Sve nuspojave prikazane su u tablici u nastavku a navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), manje često (≥ 1/1000 do < 1/100) i rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000). Unutar svakog grupiranja po učestalosti nuspojave se navode prema svojoj težini, od težih prema manje teškima.

Poremećaji imunološkog sustava:	
Manje često	reakcije preosjetljivosti uključujući: osip, urtikariju, angioedem, anafilaksiju
Psihijatrijski poremećaji:	
Manje često	anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava:	
Vrlo često	glavobolja, omaglica
Često	parestezija, hipoestezija, disgeuzija
Manje često	konvulzije, sinkopa, tranzitorna ishemijska ataka, odsustvo reakcije na podražaje, smanjena razina svijesti, tremor, somnolencija
Rijetko	cerebrovaskularni inzult
Poremećaji oka:	
Manje često	zamagljen vid, bol u oku
Poremećaji uha i labirinta:	
Manje često	Tinitus

Srčani poremećaji:	
Vrlo često	promjene ST spojnice na elektrokardiogramu
Često	angina pektoris, atrioventrikularni blok, tahikardija, palpitacije, drugi poremećaji u EKG-u uključujući produženi korigirani QT interval na elektrokardiogramu
Manje često	srčani zastoj, infarkt miokarda, potpuni AV blok, bradikardija, undulacija atrija, pojava nove, pogoršanje ili ponovna pojava fibrilacije atrija
Krvožilni poremećaji:	
Vrlo često	crvenilo s osjećajem vrućine
Često	Hipotenzija
Manje često	hipertenzija, blijedilo, hladne okrajine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	
Vrlo često	Dispneja
Često	stezanje u grlu, iritacija grla, kašalj
Manje često	tahipneja, zviždanje u plućima
Nepoznato	bronhospazam, respiratorni zastoj
Poremećaji probavnog sustava:	
Vrlo često	nelagoda u gastrointestinalnom traktu
Često	povraćanje, mučnina, nelagoda u ustima
Manje često	distenzija abdomena, proljev, inkontinencija stolice
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Često	pojačano znojenje
Manje često	Eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	
Često	bol u leđima, vratu i čeljusti, bol u ekstremitetima, nelagoda u kostima i mišićima
Manje često	Artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	
Vrlo često	bol u prsnom košu
Često	malaksalost, astenija
Manje često	bol na mjestu injiciranja, bol u cijelom tijelu

Opis odabranih nuspojava

Fatalni kardijalni zastoj, po život opasne ventrikularne aritmije i infarkt miokarda mogu biti posljedica ishemije inducirane farmakološkim stresnim agensima. Oprema za reanimaciju i stručno osoblje trebaju biti na raspolaganju prije primjene regadenozona (vidjeti dio 4.4).

Sinoatrijski i atrioventrikularni nodalni blok

Regadenozon može deprimirati SA i AV čvor i uzrokovati AV blok prvog, drugog i trećeg stupnja ili sinus bradikardiju koja zahtijeva intervenciju. U kliničkim ispitivanjima AV blok prvog stupnja (produženi PR interval > 220 msek) razvio se u 3% bolesnika unutar 2 sata od primjene regadenozona; prolazni AV blok drugog stupnja s neprovedenim jednim QRS-om primijećen je kod jednog bolesnika koji je primio regadenozon. Nakon stavljanja regadenozona na tržište prijavljena je pojava bloka trećeg stupnja i asistolije unutar nekoliko minuta od njegove primjene.

Hipotenzija

Agonisti adenozinskih receptora uključujući regadenozon izazivaju arterijsku vazodilataciju i hipotenziju. U kliničkim ispitivanjima sniženje sistoličkog krvnog tlaka (> 35 mm Hg) primijećeno je u 7% bolesnika, a sniženje dijastoličkog krvnog tlaka (> 25 mm Hg) primijećeno je u 4% bolesnika unutar 45 minuta od primjene regadenozona. Rizik nastanka ozbiljne hipotenzije može biti veći u bolesnika s disfunkcijom autonomnog živčanog sustava, hipovolemijom, stenozom debla lijeve koronarne arterije, stenozirajućom bolešću srčanih zalistaka, perikarditisom ili perikardijalnim izljevom, ili stenozirajućom bolešću karotidnih arterija s cerebrovaskularnom insuficijencijom. Nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljene su pojava sinkope i tranzitorne ishemičke atake.

Povišen krvni tlak
U kliničkim ispitivanjima povišenje sistoličkog krvnog tlaka (≥ 50 mm Hg) primijećeno je u 0,7% bolesnika, a povišenje dijastoličkog krvnog tlaka (≥ 30 mm Hg) primijećeno je u 0,5% bolesnika. Većina povišenja povukla se unutar 10 do 15 minuta, ali u nekim slučajevima povišenja su primijećena 45 minuta nakon primjene.

Sindrom produženog QT intervala
Regadenozon povećava tonus simpatikusa, što uzrokuje porast srčane frekvencije i skraćenje QT intervala. U bolesnika sa sindromom produženog QT intervala stimulacija simpatikusa može imati za posljedicu manje skraćenje QT intervala nego li je to normalno, a može čak uzrokovati paradoksalno produženje QT intervala. U ovih bolesnika pojavljuje se R na T fenomen, pri čemu ventrikulska ekstrasistola prekida T val prethodnog otkucaja, što povećava rizik za nastanak ventrikularne tahiaritmije.

Glavobolja
Glavobolja je prijavljena u 27% ispitanika koji su u kliničkom ispitivanju primili regadenozon. Smatrana je jakom kod 3% ispitanika.

Starija populacija
Stariji bolesnici (≥ 75 godina starosti; n = 321) imali su sličan profil nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima (< 65 godina starosti; n = 1016), ali su imali veću incidenciju hipotenzije (2% *odnosno* < 1%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U ispitivanju provedenom na zdravim dragovoljcima, simptomi crvenila s osjećajem vrućine, omaglice i povećane frekvencije srca ocijenjeni su kao nepodnošljivi pri dozama regadenozona većim od 0,02 mg/kg.

Liječenje
Aminofilin se može koristiti za ublažavanje teških ili dugotrajnih nuspojava regadenozona.
Ne preporučuje se primjena aminofilina samo za zaustavljanje konvulzija izazvanih regadenozonom (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kardiološki lijekovi, ostali kardiološki pripravci, ATK oznaka: C01EB21

Mehanizam djelovanja
Regadenozon je agonist (Ki ≈ 1,3 µM) A_{2A} adenozinskih receptora niskog afiniteta, s najmanje 10 puta nižim afinitetom za A_1 adenozinske receptore (Ki > 16,5 µM), i vrlo niskim ili bez afiniteta za A_{2B} i A_3 adenozinske receptore. Aktivacijom A_{2A} adenozinskih receptora nastupa koronarna vazodilatacija i porast koronarnog protoka krvi. Unatoč niskom afinitetu za A_{2A} adenozinske receptore, regadenozon ima visoki potencijal za povećanje koronarne provodljivosti u izoliranom srcu štakora i zamorca, s vrijednošću EC_{50} od 6,4 nM odnosno 6,7-18,6 nM. Regadenozon je pokazao selektivnost (≥ 215 puta) za povećanje koronarne provodljivosti (odgovor posredovan A_{2A}-receptorima) u odnosu na usporavanje srčane provodnje AV čvora (odgovor posredovan A_1-receptorima), dobiveno mjerenjem vremena AV provodnje (srce štakora) ili S-H intervala (srce zamorca). Regadenozon ima veću sklonost povećanju protoka krvi u koronarkama u odnosu na periferne arterijske vaskularne rezervoare (prednji ekstremitet, mozak, pluća) anesteziranih pasa.

Farmakodinamički učinci

Koronarni protok krvi
Regadenozon uzrokuje nagli, ali kratkotrajni porast koronarnog protoka krvi. U bolesnika podvrgnutih kateterizaciji srca pomoću pulsne Doppler-ultrasonografije mjerena je prosječna vršna brzina (Average Peak Velocity - APV) koronarnog protoka krvi (Coronary Blood Flow - CBF) prije primjene regadenozona i do 30 minuta nakon njegove primjene (400 mikrograma, intravenski). Srednji APV porastao je više od dva puta od polaznih vrijednosti za 30 sekundi, i pao na manje od polovice maksimalne dostignute vrijednosti unutar 10 minuta (vidjeti dio 5.2).

Preuzimanje (uptake) radiofarmaceutika u miokard proporcionalno je s CBF. Budući da regadenozon povećava protok krvi u normalnim koronarnim arterijama, a u stenoziranim arterijama ga povećava malo ili uopće ne, regadenozon uzrokuje relativno slabo preuzimanje radiofarmaceutika u vaskularnom području irigiranom stenoziranim arterijama. Preuzimanje radiofarmaceutika u miokard nakon primjene regadenozona je stoga veće u područjima irigiranim normalnim arterijama u odnosu na područja irigirana stenoziranim arterijama. Isto se odnosi na mjerenje FFR-a pri čemu je maksimalni protok krvi kroz miokard smanjen u prisustvu teške stenoze koronarnih arterija.

Slikovna dijagnostika perfuzije miokarda (MPI)
Hemodinamski učinci
Većina bolesnika osjeti nagli porast srčane frekvencije. Najveća srednja vrijednost promjene u donosu na početne vrijednosti (21/min) događa se oko 1 minute nakon primjene regadenozona. No, u literaturi su zabilježeni porasti srčane frekvencije do 42/min (raspravlja se niže u odlomku o CMR MPI). Srčana se frekvencija vraća na početne vrijednosti unutar 10 minuta. Promjene sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka bile su promjenljive, s najvećom srednjom promjenom sistoličkog tlaka od −3 mm Hg i dijastoličkog tlaka od −4 mm Hg oko 1 minute nakon primjene regadenozona. U nekih bolesnika primijećen je porast krvnog tlaka (maksimalni sistolički krvni tlak od 240 mm Hg i maksimalni dijastolički krvni tlak od 138 mm Hg).

Respiratorni učinci
A_{2B} i A_3 adenozinski receptori sudjeluju u patofiziologiji bronhokonstrikcije u predisponiranih pojedinaca (npr. astmatičara). U ispitivanjima *in vitro* regadenozon je pokazao slab afinitet vezivanja na A_{2B} i A_3 adenozinske receptore. Incidencija smanjenja FEV_1 > 15% od početnih vrijednosti nakon primjene regadenozona procjenjivana je u tri randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja. U prvom ispitivanju na 49 bolesnika s umjerenom do teškom KOBP stopa smanjenja FEV1 > 15% od početnih vrijednosti bila je 12% odnosno 6% nakon primjene doze regadenozona odnosno placeba (p = 0,31). U drugom ispitivanju na 48 bolesnika s blagom do umjerenom astmom koji su ranije reagirali bronhokonstrikcijom na adenozinmonofosfat, stopa smanjenja FEV1 > 15% od početnih vrijednosti bila je jednaka (4%) i nakon primjene regadenozona i nakon placeba. U trećem ispitivanju na 1009 bolesnika s blagom do umjerenom astmom (n=537) i umjerenom do teškom KOBP (n=472) incidencija smanjenja FEV1 >15% od polaznih vrijednosti bila je 1,1% odnosno 2,9% u bolesnika s astmom (p=0,15) i 4,2% odnosno 5,4% u bolesnika s KOBP (p=0,58) nakon primjene doze regadenozona odnosno placeba. U prvom i drugom ispitivanju dispneja kao nuspojava prijavljena je nakon primjene doze Rapiscana (61% bolesnika s KOBP; 34% bolesnika s astmom), dok nije prijavljena u ispitanika koji su primili dozu placeba. U trećem ispitivanju dispneja je prijavljena češće nakon primjene regadenozona (18% bolesnika s KOBP; 11% bolesnika s astmom) nego placeba, ali s manjom stopom prijava nego tijekom kliničkog razvoja lijeka (vidjeti dio 4.8). Odnos između pogoršanja bolesti i porasta incidencije dispneje bila je očita u bolesnika s astmom, ali ne u bolesnika s KOBP. Nije bilo razlike u uporabi bronhodilatatora za liječenje simptoma između skupina koje su primile regadenozon i skupina koje su primile placebo. Dispneja nije korelirala sa smanjenjem FEV_1

Rezerva frakcijskog protoka (FFR)
Hemodinamski učinci
U mjerenju FFR-a vrijeme do vrhunca maksimalne hiperemije bilo je 30±13 sekundi. Prosječno trajanje hiperemijskog platoa bilo je 163 (±169) sekundi i maksimalna hiperemija trajala je barem 19 sekundi kod 90% bolesnika, no kod pojedinih bolesnika trajanje hiperemije variralo je između 10 sekundi i > 10 minuta. Hiperemija može fluktuirati između submaksimalne i maksimalne dok polako ne nestane. Vremenski prozor od 10 sekundi faze stabilne hiperemije može biti prekratak za provođenje opsežnijih pullback snimki tlaka za procjenu kompleksne ili difuzne bolesti koronarne arterije. Ponovljeno doziranje unutar 10 minuta – osim kod

bolesnika kod kojih je trajanje hiperemije bilo dulje od 10 minuta – imalo je sličan učinak na vrhunac i trajanje maksimalne hiperemije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja dokazala su kliničku djelotvornost i sigurnost regadenozona u bolesnika kod kojih je indiciran farmakološki stres jednofotonskom emisijskom tomografijom (SPECT), pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), magnetskom rezonancijom srca (CMR) i multidetektorskom kompjutoriziranom tomografijom (MDCT) perfuzije miokarda (Myocardial Perfusion Imaging - MPI) i za mjerenje FFR.

Regadenozon-stres SPECT MPI

Djelotvornost i sigurnost regadenozona za regadenozon-stres SPECT MPI određena je u odnosu na adenozin u dva randomizirana dvostruko slijepa ispitivanja (ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2) na 2015 bolesnika s postojećom ili sumnjom na postojanje koronarne bolesti koji su upućeni radi klinički indiciranog farmakološkog stresa radi MPI. Ukupno 1871 od ovih bolesnika imao je slikovne prikaze koji su smatrani važećim za primarnu evaluaciju djelotvornosti, uključujući 1294 (69%) muškaraca i 577 (31%) žena mediane životne dobi od 66 godina (raspon godina 26-93). Kod svakog bolesnika učinjen je inicijalni sken pod stresom primjenom adenozina (6-minutna infuzija doze od 0,14 mg/kg/min, u mirovanju/ne pod naporom) prema protokolu snimanja kompjutoriziranom tomografijom emisijom pojedinačnog fotona (SPECT - single photon emission computed tomography). Nakon inicijalnog snimanja bolesnici su randomizirani u skupinu koja će primiti regadenozon odnosno adenozin, te je učinjeno drugo snimanje pod stresom koristeći isti SPECT protokol snimanja kao i kod prvog snimanja. Medijan vremena između dva snimanja bila je 7 dana (raspon 1-104 dana).

Najčešće kardiovaskularne bolesti u anamnezi bile su hipertenzija (81%), aortokoronarno premoštenje (CABG), perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) ili postavljeni stentovi (51%), angina pectoris (63%), te preboljeli infarkt miokarda (41%) ili aritmija (33%); ostale bolesti iz anamneze uključivale su dijabetes (32%) i KOBP (5%). Bolesnici koji su u anamnezi nedavno imali nekontroliranu ventrikularnu aritmiju, infarkt miokarda ili nestabilnu anginu pektoris, AV blok drugog i trećeg stupnja ili simptomatsku bradikardiju, sindrom bolesnog sinusnog čvora (sick sinus syndrome) ili transplantaciju srca, isključeni su iz ispitivanja. Neki od bolesnika na dan snimanja uzeli su kardiološku terapiju, uključujući β- blokatore (18%), blokatore kalcijevih kanala (9%) i nitrate (6%).

Uspoređivanje snimaka dobivenih uz primjenu regadenozona i snimaka uz primjenu adenozina učinjeno je kako slijedi. Korištenjem modela 17 segmenata izračunat je broj segmenata koji prikazuju reverzibilni defekt perfuzije za inicijalno ispitivanje dobivenih uz primjenu adenozina i za randomizirano ispitivanje dobivenih uz primjenu regadenozona ili adenozina. U sveukupnoj populaciji ispitanika 68% bolesnika imalo je 0-1 segment koji je pokazivao reverzibilni defekt perfuzije na inicijalnoj snimci, 24% je imalo 2-4 segmenta i 9% je imalo ≥ 5 segmenata. Stopa podudarnosti nalaza snimaka dobivenih uz primjenu regadenozona ili adenozina u odnosu na inicijalne snimke dobivene uz primjenu adenozina izračunata je određivanjem učestalosti kojom su bolesnici iz svake inicijalne kategorije u skupini adenozina (0-1, 2-4, 5-17 segmenata reverzibilnog defekta perfuzije) svrstavani u istu kategoriju nakon randomiziranih snimanja. Stopa podudarnosti za regadenozon i adenozin izračunata je kao prosječna stopa podudarnosti svih triju kategorija određeno prema inicijalnoj snimci. Ispitivanjima ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2, pojedinačno I kombinirano, utvrđeno je da je regadenozon sličan adenozinu za procjenu opsežnosti reverzibilnih defekata perfuzije:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1113)	**ADVANCE MPI 2 (n = 758)**	**Kombinirano ispitivanje (n = 1871)**
adenozin – adenozin stopa podudarnosti (± SE) broj bolesnika (n)	61 ± 3% 372	64 ± 4% 259	62 ± 3% 631
adenozin – regadenozon stopa podudarnosti (± SE) broj bolesnika (n)	62 ± 2% 741	63 ± 3% 499	63 ± 2% 1240
stopa različitosti (regadenozon – adenozin) (± SE) 95% CI	1 ± 4% -7,5; 9,2%	-1 ± 5% -11,2; 8,7%	0 ± 3% -6,2; 6,8%

U ispitivanjima ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2, Cicchetti-Allisonov i Fleiss-Cohenov ponderirani

kapa koeficijent za medijan rezultata tri slijepa čitača, uzimajući u obzir kategoriju veličine ishemije (ne računajući pritom segmente s normalnom apsorpcijom u mirovanju, a s blagom/nejasnom redukcijom preuzimanja u naporu kao ishemičke), u kombiniranom ispitivanju snimaka učinjenih primjenom regadenozona i adenozina bili su umjereni (0,53 odnosno 0,61); jednako tako bili su ponderirani kapa koeficijenti za dvije uzastopne snimke učinjene primjenom adenozina, 0,50 odnosno 0,55.

Regadenozon-stres PET MPI

Provedena je intraindividualna usporedba regadenozona (0,4 mg/5 ml bolus) prema dipiridamolu (0,57 mg/kg kroz 4 minute) u prospektivnom ispitivanju na 32 ispitanika (23 muškaraca i 9 žena, prosječene dobi 62 ± 12,1). Od navedenih ispitanika, 26 je imalo reverzibilni perfuzijski defekt već identificiran u prijašnjem klinički indiciranom dipiridamol-stres PET ispitivanju s 82RbCl, dok 6 ispitanika koji su prije ispitivanja imali <5% vjerojatnost za koronarnu arterijsku bolest, nije pokazalo defekt na dipiridamol-stres PET snimkama. Ispitivanje je uključivalo bolesnike s blagim-srednjim stupnjem ishemije uz mali udio bolesnika koji su imali srednju do tešku ishemiju i imali su normalnu ili gotovo normalnu funkciju lijeve klijetke.
U ovom je ispitivanju infuzija 82RbCl započela odmah po injiciranju regadenozona (tj. sa snimanjem se započelo 2 minute nakon početka infuzije 82RbCl). Vizualna interpretacija PET snimaka je ukazala da nema razlike u broju segmenata s reverzibilnim defektima između regadenozona i dipiridamole za 30/32 para snimaka.
Rezultati se možda ne mogu generalizirati na bolesnike s usporenom cirkulacijom povezanom s lijevim ili desnim zatajenjem srca, plućnom hipertenzijom, ili morbidnom pretilošću, kod kojih može doći do kašnjenja u prijenosu obilježivača koji dolazi nakon vršne faze.

Regadenozon-stres CMR-MPI

Provedena je intraindividualna usporedba stres CMR MPI s regadenozon i s adenozinom u prospektivnom ispitivanju vezano uz uzrokovanu koronarnu hiperemiju za cjelokupni raspon tjelesnih veličina viđenih u kliničkim uvjetima. Snimano je dvadeset i osam ispitanika (12 žena, 16 muškaraca): 43% je bilo pretilo i 25% je imalo jedan ili više poznatih čimbenika koronarnog rizika. Snimanje magnetskom rezonancom sa Gd-BOPTA je prvo provedeno u mirovanju te tijekom infuzije adenozina (140 mg/kg/min) i 30 minuta kasnije s regadenozonom (0,4 mg/5 ml bolus). Ispitivanje je pokazalo da oba vazodilatatora imaju sličnu djelotvornost u pogledu vazodilatacije (dobro preklapanje između izmjerene perfuzijske rezerve miokarda (MPR) s adenozinom i regadenozonom ($y = 1.1x -0.06$, $r = 0.7$)). Ispitivana populacija vjerojatno nije obuhvatila širinu raspona tjelesne veličine koja se svakodnevno može vidjeti u radu s CMR MPI-jem.

Provedena je intraindividualna usporedba regadenozona naspram adenozina u prospektivnom ispitivanju kako bi se procijenio učinak vazodilatatora na ventrikularne volumene i funkciju dobivene pomoću CMR kod 25 zdravih ispitanika. CRM je proveden nakon adenozina (140 µg/kg/min i.v. kroz 6 minuta) i regadenozona (0,4 mg i.v. kroz 10 sekundi) na početku, odmah nakon primjene, pa u 5 minutnom razmacima do 15 minuta. Vršna frekvencija srca je primijećena rano nakon primjene kod oba, adenozina i regadenozona. Povećanje s početne na vršnu frekvenciju srca odmah nakon primjene vazodilatatora je bila 64±8 do 96±13 /min za adenozin prema 65±13 do 107±10 /min za regadenozon. Frekvencija srca se vratila na početnu 10 minuta nakon adenozina, dok je ostala povišena 15 minuta nakon regadenozona. Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) se povećala odmah nakon primjene kod oba vazodilatatora i vratila se na početnu vrijednost 10 minuta nakon primjene adenozina, ali je ostala povećana 15 minuta nakon primjene regadenozona. Regadenozon je rezultirao sličnom razinom smanjenja indeksa krajnjeg dijastoličkog volumena lijeve klijetke (LVEDVi) i indeksa krajnjeg sistoličkog volumena lijeve klijetke (LVESVi) nakon 15 minuta, pri čemu se LVESVI normalizirao 15 minuta nakon primjene adenozina a LVEDVI ostao ispod početne vrijednosti.

Provedena je intraindividualna usporedba u prospektivnom ispitivanju kako bi se odredila relativna potentnost regadenozona (400 µg bolus), adenozina (140 µg/kg/min kroz 5 do 6 minuta) i dipiridamola (0,56 mg/kg kroz 4 minute) kvantifikacijom perfuzije miokarda u mirovanju i pod opterećenjem, korištenjem magnetske rezonancije srca (CMR) na 15 mladih i zdravih normalnih dobrovoljaca. Protokol korišten u ovoj studiji kao snimanje u mirovanju i pod opterećenjem je drugačiji od trenutno korištenih protokola: početno CMR snimanje perfuzije u mirovanju, a nakon 20 minuta je izvršeno snimanje pod opterećenjem na vrhuncu vazodilatacije. Regadenozon je doveo do većeg miokardijalnog protoka (engl. *myocardial blood flow,* MBF) u odnosu na adenozin (3,58±0,58 naspram 2,81±0,67 naspram 2,78±0,61 ml/min/g, p=0,0009 odnosno p=0,0008). Regadenozon je imao viši odgovor u pogledu frekvencije srca od adenozina i dipiridamola (95±11

naspram 76±13 naspram 86±12 otkucaja/minuta). Kada je MBF pod opterećenjem prilagođen za frekvenciju srca, nije bilo razlike između regadenozona i adenozina (37,8±6 naspram 36,6±4 µl/s/g), ali su razlike između regadenozona i dipiridamola ostale (37,8±6 naspram 32,65 µl/s/g, p=0,03).

Regadenozon-stres MDCT MPI

Sponzorirano je multicentrično, otvoreno, randomizirano, unakrsno prospektivno ispitivanje faze II, (Ispitivanje 3606-CL-2001) kako bi se ustanovila razina podudaranja između SPECT pod opterećenjem regadenozonom i CT perfuzije pod opterećenjem regadenozonom za određivanje prisutnosti ishemije (definirane kao vizualno pronađena 2 ili više reverzibilnih defekata) u 110 bolesnika sa suspektnom ili s poznatom koronarnom arterijskom bolesti, upućenima na jedno od navedenih dijagnostičkih testiranja, kako je klinički indicirano. Ispitanici su randomizirani na 1 od 2 postupka snimanja i upućeni na oba snimanja, u mirovanju i pod opterećenjem za SPECT i na snimanja u mirovanju i pod opterećenjem za MDCT. Regadenozon je primijenjen prije svakog postupka snimanja CT perfuzije pod opterećenjem i SPECT pod opterećenjem kao 0,4 mg u 5 ml i.v. bolus.

Dok je SPECT snimanje pod opterećenjem regadenozonom identificiralo 100 ispitanika koji su imali 0 – 1 reverzibilnih defekata (tj. bez ishemije) i 10 ispitanika koji su imali ≥ 2 reverzibilna defekta, MDCT snimanje pod opterećenjem regadenozonom je identificiralo 85 ispitanika koji su imali 0 – 1 reverzibilnih defekata i 25 ispitanika s ≥ 2 reverzibilna defekta. Stopa podudaranja između SPECT snimanja MPI pod opterećenjem regadenozonom i MDCT snimanja MPI pod opterećenjem regadenozonom je bila 87% (95 % CI: 77%, 97%).

Suboptimalni ergometrijski stres

Efikasnost i sigurnost regadenozona je procijenjena u EXERRT ispitivanju sa suboptimalnim ergometrijskim stresom u open-label randomiziranoj, muticentričkoj studiji ne-inferiornosti, u kojoj je regadenozon injiciran ili u 3 minute tijekom oporavka (vježbanje s regadenozonom), ili u mirovanju 1 sat kasnije (samo regadenozon).

Kod svih 1404 bolesnika se na početku napravio SPECT MPI u mirovanju sukladno smjernicama ASNC 2009.

Bolesnici su pokrenuli vježbu korištenjem standardnog ili modificiranog Bruce protokola. Bolesnici koji nisu postigli ≥5% najviše predviđene brzine otkucaja srca (MPHR) i/ili ≥5% METS (metabolički ekvivalent), prebačeni su u 3-5 minutni oporavak hodanjem gdje su tijekom prve 3 minute oporavka bolesnici randomizirani 1:1.

Stoga je 1147 bolesnika randomizirano u dvije skupine: 578 bolesnika iz grupe koja je vježbala s regadenozonom i 569 bolesnika samo s regadenozonom do ili 3 minutnim oporavkom (za vježbanje s skupinom s regadenozonom) ili u mirovanju 1 sat kasnije (za skupinu samo s regadenozonom).

Bolesnici iz obje skupine (vježbanje s regadenozonom i samo s regadenozonom) su podvrgnuti SPECT snimanju perfuzije miokarda (MPI) 60-90 minuta po primjeni regadenozona.

Osnovno snimanje MPI u mirovanju i snimanje MPI za skupne koje su vježbale s regadenozonom i samo s regadenozonom su činile MPI 1 faze.

Nakon toga su bolesnici iz obje skupine vraćeni 1-14 dana kasnije, kako bi se na njima provelo druga studija MPI pod opterećenjem samo s regadenozonom, bez vježbanja.
Osnovno snimanje MPI u mirovanju i bez vježbanja 1-14 dana kasnije iz obje su činile MPI 2 faze.

Snimke iz MPI1 i MPI 2 su uspoređene za prisustvo i odsustvo defekta perfuzije.
Razine podudarnosti očitanja između MPI 1 (vježbanje s regadenozonom) i MPI 2 su ispala slična prema razinama podudarnosti između očitanja MPI 1 (samo s regadenozonom) i MPI 2.

Za dva bolesnika iz skupine koja je vježbala s regadenozonom prijavljene su ozbiljne kardiološke nuspojave. Nakon preispitivanja slučaja, oba bolesnika su doživjeli ishemijske simptome i promijene na EKG-u tijekom vježbanja, ili oporavka prije primjene regadenozona.

Kod bolesnika na kojima je primijenjen regadenozon nisu se pojavile ozbiljne kardiološke nuspojave 1 sat nakon neadekvatnog ergometrijskog stresa.

Mjerenje FFR-a
Za mjerenje FFR-a provedeno je pet neovisnih studija. Ukupno 249 bolesnika kojima je klinički indicirano provođenje koronarne angiografije s invazivnim mjerenjem FFR-a, primilo je regadenozon, a 88 tih bolesnika primilo je regadenozon dvaput. FFR je mjeren nakon primjene i.v. infuzije adenozina i i.v. injekcije regadenozona (400 μg). Adenozin je bio primijenjen prvi, nakon čega je slijedio regadenozon jer kod njega trajanje hiperemije može biti nepredvidivo, te su se uspoređivale izmjerene vrijednosti FFR-a.

Kao najčešća kardiovaskularna stanja bolesnici su u anamnezi imali hipertenziju, dislipidemiju/ hiperkolesterolemiju, diabetes melitus, pušenje, raniji PCI (engl. *percutaneous coronary intervention*) i raniji infarkta miokarda.

Kod mjerenja FFR-a, dijagnoza inducibilne ishemije postavljena na temelju izmjerene vrijednosti FFR-a od 0.8 (>0,8 predstavlja odsustvo inducibilne ishemije naspram vrijednosti ≤ 0,8 koja predstavlja postojanje inducibilne ishemije). Adenozin je uzet kao zlatni standard kako bi se procijenila osjetljivost, specifičnost i omjer točnosti.

Studija	**Osjetljivost**	**Specifičnost**	**Klasifikacijsko slaganje Cohen's kappa**
Stolker i sur., 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen i sur., 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminofilin

Injekcija aminofilina (100 mg, primijenjen sporom injekcijom u venu u tijekom 60 sekundi) primijenjena 1 minutu nakon 400 mikrograma regadenozona kod bolesnika s kardiološkom kateterizacijom u tijeku, skraćuje trajanje odaziva koronarnog protoka krvi na regadenozon, što je izmjereno Dooplerovim ultrazvukom pulsnog vala. Aminofilin se koristi za smanjenje nuspojava na regadenozon (vidjeti dio 4.4).

Učinak kofeina
U ispitivanju na odraslim bolesnicima koji će se podvrgnuti farmakološkom stresu primjenom regadenozona radi SPECT MPI, u kojem su ispitanici randomizirani u skupinu koja prima placebo (n=66) ili skupinu koja prima kofein (200 mg, n=70 ili 400 mg, n=71) 90 minuta prije testiranja, kofein je kompromitirao dijagnostičku preciznost utvrđivanja reverzibilnih defekata perfuzije (p<0,001). Nije bilo statističke razlike između 200 mg i 400 mg kofeina i regadenozona. Također nije bilo očitog učinka 200 mg ili 400 mg kofeina na koncentraciju regadenozona u plazmi.

Testiranje sigurnosti i podnošljivosti
U ispitivanjima ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2 sljedeći su prespecificirani krajnji ishodi sigurnosti i podnošljivosti bili statistički značajni u usporedbi regadenozona s adenozinom: (1) zbirni rezultat za prisutnost i težina simptoma u skupinama sa simptomima crvenila s osjećajem vrućine, bolova u prsnom košu i dispneje bili su niži za regadenozon (0,9 ± 0,03) nego za adenozin (1,3 ± 0,05); i (2) u skupinama sa simptomima crvenila (21% odnosno 32%), bolova u prsnom košu (28% odnosno 40%), i 'boli u grlu, vratu i čeljusti' (7% odnosno 13%) bili su manje česti za regadenozon; incidencija glavobolje (25% odnosno 16%) bila je češća za regadenozon.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja regadenozona u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa smetnjama perfuzije miokarda (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Regadenozon se primjenjuje u obliku intravenske injekcije kao farmakološki stresni agens za slikovnu

dijagnostiku perfuzije miokarda. Profil koncentracije regadenozona u plazmi u zdravih dragovoljaca je po prirodi multieksponencijalan i najbolje se opisuje modelom 3 odjeljka. Maksimalna koncentracija regadenozona u plazmi dostiže se unutar 1 do 4 minute od injekcije regadenozona i paralelna je s početkom farmakodinamičkog odgovora (vidjeti dio 5.1). Poluvijek ove inicijalne faze iznosi oko 2 do 4 minute. Slijedi intermedijalna faza s poluvijekom koji u prosjeku iznosi 30 minuta, a podudara se s gubitkom farmakodinamičkog učinka. Terminalna faza sastoji se od pada koncentracije u plazmi s poluvijekom od oko 2 sata. U rasponu doza od 0,003 do 0,02 mg/kg (ili oko 0,18-1,2 mg) u zdravih ispitanika, klirens, terminalni poluvijek ili volumen distribucije čini se da nisu ovisni o dozi.

Distribucija
Regadenozon se umjereno veže na proteine plazme u ljudi (25-30%).

Biotransformacija
Nije poznat način metaboliziranja regadenozona u ljudi. Inkubacija s mikrosomima jetre štakora, psa i čovjeka, kao i s hepatocitima čovjeka nije pokazala prepoznatljive metabolite regadenozona. Nakon intravenske primjene ^{14}C-radioobilježenog regadenozona u štakora i pasa, najveći dio radioaktivnosti (85-96%) izlučio se u obliku nepromijenjenog regadenozona. Ovi nalazi ukazuju da metaboliziranje regadenozona igra malu ulogu u njegovoj eliminaciji.

Eliminacija
U zdravih dragovoljaca, 57% doze regadenozona izlučuje se nepromijenjeno urinom (raspon 19-77%), s prosječnim bubrežnim klirensom plazme od oko 450 ml/min, tj. većim od brzine glomerularne filtracije. Ovo ukazuje da izlučivanje preko bubrežnih tubula ima ulogu u eliminaciji regadenozona.

Višestruke injekcije
U zdravih dobrovoljaca ispitane su do tri uzastopne injekcije regadenozona (100 i 200 μg) i dvije uzastopne doze od 400 μg, kao i kod bolesnika kod kojih se procjenjivao FFR. Do prolaznih, o dozi ovisnih porasta srčane frekvencije došlo je nakon primjene svake doze regadenozona, a nije uočen dosljedni, s dozom povezani učinak na sistolički tlak. Prosječne vrijednosti koncentracije u plazmi povećavale su se vezano uz dozu i ponavljanjem doza, što je uočeno kod zdravih dobrovoljaca.

Posebne populacije
Podaci dobiveni analizom populacijske farmakokinetike, uključujući podatke dobivene od ispitanika i bolesnika, pokazuju da klirens regadenozona pada paralelno sa smanjenjem klirensa kreatinina (CLcr), a raste s porastom tjelesne težine. Dob, spol i rasa imaju minimalni utjecaj na farmakokinetiku regadenozona.

Oštećenje funkcije bubrega
Raspoloživost regadenozona ispitivana je na 18 ispitanika s različitim stupnjevima poremećaja bubrežne funkcije i 6 zdravih ispitanika. Pogoršanjem bubrežne funkcije, od blage (CLcr 50 do < 80 ml/min) do umjerene (CLcr 30 do < 50 ml/min) i do teške (CLcr < 30 ml/min), udio regadenozona koji se izlučuje nepromijenjen urinom i klirens bubrega su opadali, imajući za posljedicu porast poluživota eliminacije i vrijednosti AUC, u usporedbi sa zdravim ispitanicima (CLcr ml/min). Ipak, zabilježena maksimalna koncentracija u plazmi kao i procjene volumena distribucije bili su slični u svim skupinama. Profil koncentracije u plazmi nije bio značajno promijenjen u ranijim stadijima nakon primjene doze, kada je primijećena većina farmakoloških učinaka. Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu lijeka.

Farmakokinetika regadenozona u bolesnika na dijalizi još nije ispitana.

Oštećenje funkcije jetre
Više od 55% doze regadenozona izlučuje se nepromijenjeno urinom i faktor snižavanja klirensa ne utječe na njegovu koncentraciju u plazmi u ranim stadijima nakon primjene doze pri kojoj su zabilježeni klinički značajni farmakološki učinci. Farmakokinetički parametri regadenozona nisu još specifično procijenjeni u bolesnika s promjenjivim stupnjevima oštećenja funkcije jetre. Ipak, tzv. "post hoc" analiza podataka dobivenih u dva klinička ispitivanja faze 3 pokazala je da farmakokinetika regadenozona nije bila promijenjena u maloj podskupini bolesnika s laboratorijskim vrijednostima koji govore u prilog oštećenja funkcije jetre (2,5-erostruki porast transaminaza ili 1,5-erostruko povećanje serumskog bilirubina ili

protrombinskog vremena). Kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu lijeka.

Stariji bolesnici
Na temelju analize populacijske farmakokinetike, dob ima malo utjecaja na farmakokinetiku regadenozona. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetički parametri regadenozona još nisu ispitani u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, embriofetalnog razvoja. Znakovi toksičnosti za majku i fetus zapaženi su u štakora i kunića (smanjena fetalna težina, zakašnjela osifikacija [štakori], smanjena veličina legla i broj živih fetusa [kunići], ali ne i teratogenost. Fetalna toksičnost zabilježena je nakon ponovljenih dnevnih primjena regadenozona, ali u dozama koje prilično nadilaze preporučene doze za ljude. Ispitivanja utjecaja na plodnost, prenatalni i postnatalni razvoj nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidrogenfosfat
Natrijev dihidrogenfosfat
Propilenglikol
Dinatrijev edetat
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u jednokratnoj staklenoj bočici (staklo tipa 1) od 5 ml ili 7 ml sa čepom od (butil)gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene lijeka treba vizualno provjeriti jesu li u njemu prisutne čestice i je li promijenio boju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norveška

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/643/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. rujna 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norveška

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja PSUR-eva podudaraju s nadopunama RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rapiscan 400 mikrograma otopina za injekciju
regadenozon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 400 mikrograma regadenozona u 5 ml otopine (80 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, propilenglikol, dinatrijev edetat, voda za injekcije

Dodatne informacije pogledati u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Lijek koristiti samo u medicinskim ustanovama u kojima postoji kardiološki monitoring i oprema za reanimaciju.
Samo u dijagnostičke svrhe.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norveška

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/643/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rapiscan 400 mikrograma otopina za injekciju
regadenozon
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

400 mikrograma

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rapiscan 400 mikrograma otopina za injekcije
regadenozon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rapiscan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Rapiscan
3. Kako se primjenjuje Rapiscan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rapiscan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rapiscan i za što se koristi

Rapiscan sadrži djelatnu tvar regadenozon. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju "koronarni vazodilatatori". Proširuje arterije u srcu i ubrzava otkucaje srca. Time se povećava protok krvi u srčanom mišiću.

Ovaj lijek koristi se samo u dijagnostičke svrhe.

Rapiscan se koristi u odraslih pri vrsti snimanja srca koje se naziva "snimanje perfuzije miokarda"**.**

Za stvaranje slike koriste se dijagnostički agensi. Te slike nam pokazuju u kojoj mjeri krv dotiče u srčani mišić. Da bi se srce podvrglo naporu prije snimanja obično se koristi traka za hodanje. Za vrijeme napora mala količina dijagnostičkog agensa se ubrizga u tijelo, obično kroz venu na ruci.
Potom se slika srce. Liječnik može tako vidjeti prima li srčani mišić dovoljno krvi kad je pod naporom.
Ako ne možete izvesti ove tjelesne aktivnosti u mjeri koja je potrebna za postizanje dovoljne razine napora za srce, ubrizgat će Vam se Rapiscan kako bi uzrokovao sličnu razinu napora za srce koja će dovesti do povećanog protoka krvi.

Rapiscan se koristi i tijekom kateterizacije i snimanja arterija srca (invazivna koronarna angiografija) kako bi se proširile srčane arterije te izmjerila razlika u tlaku, uzrokovana sužavanjem jedne ili više arterija. Tijekom kateterizacije srca, dugačka, tanka cjevčica koja se naziva kateter uvodi se kroz femoralnu ili radijalnu arteriju i provodi kroz krvne žile do srca. Liječnik koji provodi kateterizaciju može također željeti izmjeriti razliku u tlaku (rezerva frakcijskog protoka) zbog suženja otkrivenog u jednoj ili više srčanih arterija.

2. Što morate znati prije nego primite Rapiscan

Nemojte uzimati Rapiscan:
- ako imate spore otkucaje srca (visoki stupanj srčanog bloka ili bolestan sinusni čvor), a nemate ugrađen električni stimulator srca (pacemaker).
- ako imate bol u prsnom košu koja nastaje nepredvidivo (nestabilna angina) i koja se nije poboljšala nakon liječenja.
- ako imate niski krvni tlak (hipotenziju).
- ako bolujete od zatajenja srca.
- ako ste alergični na regadenozon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rapiscan
Prije nego Vam da Rapiscan Vaš liječnik mora znati:
- ako ste **nedavno** imali **ozbiljne poteškoće sa srcem** *(primjerice srčani udar ili nenormalni srčani*

ritam).
- ako vam je ritam otkucaja srca vrlo brz ili neujednačen (fibrilacija ili undulacija atrija)
- ako imate visoki krvni tlak koji nije reguliran, naročito ako je popraćen nedavnim krvarenjem iz nosa, glavoboljama ili zamagljenim vidom ili dvoslikama.
- ako ste imali male moždane udare (koji se nazivaju tranzitorne ishemijske atake).
- ako imate poremećaj srčanog ritma zvan **sindrom produženog QT intervala.**
- ako imate epizode **srčanog bloka** (koji mogu usporiti rad srca) ili **vrlo spore srčane otkucaje.**
- ako bolujete od bilo kojeg **stanja srca** ili **krvnih žila,** posebno onog **koje se pogorša** kada se snizi krvni tlak. Ovo uključuje smanjen volumen krvi *(uzrokovan primjerice jakim proljevom, dehidracijom ili uzimanjem tableta za mokrenje)*, upalu srčane ovojnice *(perikarditis)* i neke oblike bolesti srčanog zaliska ili aorte *(primjerice aortalna ili mitralna stenoza).*
- ako imate stanje koje uzrokuje napadaje (konvulzije), kao što je epilepsija, ili ako ste ikada imali napadaje.
- ako bolujete od **astme** ili **bolesti pluća.**

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **recite to svom liječniku prije nego primite injekciju.**

Djeca i adolescenti
Rapiscan se ne bi smio koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Rapiscan
Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno se treba biti oprezno kod uzimanja sljedećih lijekova:
- **teofilin,** lijek koji se koristi za liječenje astme i drugih bolesti pluća, **ne smije se uzeti najmanje 12 sati prije** nego primite Rapiscan jer može blokirati njegov učinak.
- **dipiridamol,** lijek koji se koristi za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka, **ne smije se uzeti najmanje 2 dana prije** nego primite Rapiscan jer može promijeniti njegov učinak.

Rapiscan s hranom i pićem
Nemojte jesti hranu ili piti pića koja sadrže kofein (primjerice čaj, kavu, kakao, kolu ili čokoladu) najmanje 12 sati prije nego primite Rapiscan. Ovo iz razloga što kofein može interferirati s učinkom Rapiscana.

Trudnoća i dojenje
Prije nego primite Rapiscan obratite se svom liječniku:
- ako **ste trudni,** mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imate dijete. Nema odgovarajućih podataka o primjeni Rapiscana u trudnica. Primijećeni su štetni učinci u ispitivanjima na životinjama ali nije poznato postoji li rizik za ljude. Vaš će Vam liječnik dati Rapiscan samo ako je to neophodno.
- **ako dojite.** Nije poznato izlučuje li se Rapiscan u majčino mlijeko i bit će Vam dan samo ako Vaš liječnik smatra da je potrebno. Morate izbjegavati dojiti barem 10 sati nakon što primite Rapiscan.

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Rapiscan može učiniti da osjećate omaglicu. Može uzrokovati i druge simptome (glavobolju ili nedostatak zraka) koji mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ovi učinci obično ne traju duže od 30 minuta. Nemojte voziti, rukovati alatima niti strojevima dok ovi učinci ne prođu.

Rapiscan sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po dozi. Nakon što primite Rapiscan primit ćete injekciju 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) koja sadrži 45 mg natrija. Ovo treba uzeti u obzir ako ste na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

3. Kako se primjenjuje Rapiscan

Rapiscan injiciraju zdravstveni radnici (liječnik, medicinska sestra, medicinski tehničar) u zdravstvenim ustanovama u kojima se može nadzirati rad srca i krvni tlak. Injicira se u venu kao jednokratna injekcija od

400 mikrograma u 5 ml otopine - za dovršenje injekcije trebat će oko 10 sekundi. Injicirana doza ne ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

Također ćete primiti injekciju (5 ml) 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) i injekciju male količine dijagnostičkog agensa.

Nakon što primite Rapiscan otkucaju Vašeg srca naglo će se ubrzati. Nadzirat će se Vaš puls i krvni tlak.

Nakon injekcije Rapiscana trebat ćete sjediti ili ležati dok Vam se puls i krvni tlak ne vrate na normalne vrijednosti. Liječnik, medicinska sestra ili medicinski tehničar reći će Vam kad smijete ustati.

Snimanje srca učinit će se kad prođe dovoljno vremena koje omogućuje da dijagnostički agens dospije do srčanog mišića.

Tijekom kateterizacije arterija srca liječnik može izmjeriti razliku u tlaku (također poznatu i kao rezerva frakcijskog protoka – engl. *fractional flow reserve*, FFR) zbog suženja jedne ili više srčanih arterija

Ako se smatra potrebnim, za ovakvo mjerenje razlike u tlaku se tijekom istog postupka kateterizacije može ubrizgati drugu dozu od 400 mikrograma ali tek nakon što je prošlo najmanje 10 minuta od prve doze. Za vrijeme trajanja cijelog postupka nadzire se puls i tlak.

Ako primite više Rapiscana nego što ste trebali
Kod nekih ljudi pojavi se crvenilo, omaglica i ubrzani rad srca ako prime previše Rapiscana. Ako Vaš liječnik bude smatrao da imate teške nuspojave, ili da učinci Rapiscana traju predugo, može Vam dati injekciju lijeka zvanog aminofilin koji će smanjiti ove učinke.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su obično blage. Obično se javljaju odmah nakon injekcije Rapiscana i **obično prolaze unutar 30 minuta.** Obično ne zahtijevaju liječenje.

Teže nuspojave uključuju:
- iznenadni prestanak rada srca ili njegovo oštećenje, srčani blok (poremećaj srčanog električnog impulsa, kada signal ne može prijeći s pretklijetki na klijetke), ubrzane srčane otkucaje
- niski krvni tlak koji može imati za posljedicu gubitak svijesti ili manji moždani udar (uključujući slabost lica ili nemogućnost govora). Rijetko, Rapiscan može uzrokovati moždani udar (što se naziva i cerebrovaskularnim inzultom).
- alergijska reakcija, koja može uzrokovati osip, urtikariju, oticanje potkožnog tkiva oko očiju ili grla, stezanje u grlu i poteškoće s disanjem, može se pojaviti odmah nakon injekcije Rapiscana ili s odgođenim početkom.

Odmah recite svom liječniku ako mislite da imate teške nuspojave. Liječnik Vam tada može dati injekciju lijeka zvanog aminofilin koji će smanjiti ove učinke.

Vrlo česte nuspojave
(može se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja, omaglica
- nedostatak zraka
- bol u prsnom košu
- promjene u elektrokardiogramu
- crvenilo s osjećajem vrućine
- nelagoda u trbuhu

Česte nuspojave
(mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- bol oko srca (angina), nenormalni srčani ritam, ubrzani otkucaji srca, osjećaj da srce preskače, treperenje srca, prejako ili prebrzo kucanje (palpitacije)
- niski krvni tlak
- stezanje u grlu, nadražaj u grlu, kašalj
- mučnina i povraćanje
- opće loše stanje ili opća slabost
- prekomjerno znojenje
- bol u leđima, rukama, nogama, vratu ili čeljusti
- nelagoda u kostima i mišićima
- osjećaj mravinjanja i bockanja, oslabljen osjet, promjene okusa
- neugodan osjećaj u ustima

Manje česte nuspojave
(mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- iznenadni prestanak rada srca ili njegovo oštećenje, srčani blok (poremećaj srčanog električnog impulsa, kada signal ne može prijeći s pretklijetki na klijetke), usporeni srčani otkucaji
- napadaji, gubitak svijesti, manji moždani udari (uključujući slabost lica i nemogućnost govora), nereagiranje na vanjske podražaje (što može uključivati i stanje kome), drhtavica, pospanost
- alergijska reakcija koja može uzrokovati osip, urtikariju, oticanje potkožnog tkiva oko očiju ili grla, stezanje u grlu, poteškoće s disanjem
- zviždanje pri disanju u plućima
- ubrzano disanje
- visoki krvni tlak, bljedilo, hladne okrajine
- zamućen vid, bol u oku
- anksioznost, smetnje spavanja
- zujanje u ušima
- nadutost, proljev, nemogućnost zadržavanja stolice
- crvenilo kože
- bol u zglobovima
- bol ili neugodan osjećaj oko mjesta injekcije, bol u tijelu.

Nepoznato
(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- otežano disanje (bronhospazam)
- zastoj disanja

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rapiscan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili “EXP”. Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Rapiscan se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina promijenila boju ili sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša. Zdravstveni radnici bit će odgovorni za čuvanje i bacanje lijeka.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rapiscan sadrži
Djelatna tvar Rapiscana je regadenozon. Jedna bočica Rapiscan otopine za injekciju sadrži 400 mikrograma regadenozona u 5 ml otopine.

Drugi sastojci su: dinatrijev edetat, natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, propilenglikol, voda za injekcije.

Kako Rapiscan izgleda i sadržaj pakiranja
Rapiscan otopina za injekciju je bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica. Rapiscan se isporučuje u kutijama koje sadrže jednokratnu staklenu bočicu s gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem. Rapiscan se isporučuje u staklenim bočicama od 5 ml ili 7 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norveška

Proizvođač:

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norveška

Ova uputa je zadnji puta odobrena u 01/2022

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Rapiscan treba primijeniti kao brzu injekciju u perifernu venu, kroz 10 sekundi, koristeći kanilu ili iglu od 22G ili veću.

Odmah nakon injekcije Rapiscana treba injicirati 5 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekcije (9 mg/ml).

Dijagnostički agens za slikovni prikaz perfuzije miokarda treba primijeniti 10-20 sekundi nakon 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekcije (9 mg/ml). Dijagnostički se agens može ubrizgati izravno kroz istu kanilu kao i Rapiscan.

Za mjerenje FFR-a Rapiscan treba primijeniti kao brzu injekciju u perifernu venu, kroz 10 sekundi, koristeći kanilu ili iglu od 22G, ili veću. Odmah nakon injekcije Rapiscana treba injicirati 10 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekcije (9 mg/ml). Potrebno je primijeniti standardnu kateterizaciju i tehnike mjerenja FFR-a, dok FFR treba mjeriti kao najnižu vrijednost Pd/Pa postignutu tijekom faze stabilne (*steady state*) maksimalne hiperemije.

Ako se smatra potrebnim, za mjerenje FFR-a se tijekom istog postupka kateterizacije može ubrizgati drugu dozu od 400 mikrograma ali tek nakon što je prošlo najmanje 10 minuta od prve doze.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Prije primjene lijeka treba vizualno provjeriti jesu li u njemu prisutne čestice i je li promijenio boju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Dodatne informacije potražite u sažetku opisa svojstava lijeka priloženom.