

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapiscan 400 mikrogramů injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mikrogramů regadenosonu v 5 ml roztoku (80 mikrogramů/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Rapiscan je selektivní koronární vazodilatátor pro použití u dospělých pacientů jako farmakologická zátěžová látka pro:

- zobrazení perfuze myokardu (*myocardial perfusion imaging*, MPI) u pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit adekvátní fyzickou zátěž.
- měření frakční průtokové rezervy (FFR) stenózy jedné koronární tepny během invazivní koronární angiografie v případě, že nejsou předpokládána opakovaná měření FFR (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Rapiscan je omezena na použití ve zdravotnickém zařízení, kde je k dispozici vybavení pro kardiologické monitorování a resuscitaci.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna injekce 400 mikrogramů regadenosonu (5 ml) do periferní žíly, bez nutnosti úpravy dávkování podle tělesné hmotnosti.

Pacienti nesmí alespoň 12 hodin před podáním přípravku Rapiscan konzumovat žádné produkty obsahující metylxantiny (např. kofein) ani žádné léčivé přípravky obsahující teofylin (viz bod 4.5).

Pokud je to možné, měl by se alespoň dva dny před podáním přípravku Rapiscan vysadit dipyridamol (viz bod 4.5).

K zmírnění závažných a/nebo perzistentních nežádoucích účinků regadenosonu se může použít aminofylin, ale nemá se používat výhradně k ukončení záchvatu křečí způsobených přípravkem Rapiscan (viz bod 4.4).

Regadenoson způsobuje rychlé zvýšení srdečního tepu (viz body 4.4 a 5.1). Pacienti musí zůstat sedět nebo ležet a musí se sledovat v častých intervalech po podání injekce až do doby, kdy se parametry EKG, srdeční tep a krevní tlak vrátí zpět na hodnoty před podáním dávky.

Opakované použití

Pro použití při MPI: Tento přípravek se smí podávat pouze jednou za 24 hodin. Bezpečnost a snášenlivost při opakovaném použití tohoto přípravku během 24 hodin nebyla stanovena.

Pro použití při FFR: Tento přípravek nesmí být podáván více než dvakrát během 24 hodin, s nejméně 10minutovým odstupem podání. Jsou-li během 24 hodin podány dvě dávky s 10minutovým odstupem, nejsou pro druhou injekci léčivého přípravku Rapiscan k dispozici úplné bezpečnostní údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost regadenosonu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Zobrazení perfuze myokardu (MPI):

- Přípravek Rapiscan se má podat jako rychlá, 10sekundová injekce do periferní žíly za použití katétru či jehly o velikosti 22 G nebo větších.
- Ihned po injekci přípravku Rapiscan je třeba podat 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
- Akviziční protokol pro MPI má být v souladu s doporučenými postupy pro klinickou praxi.

Frakční průtoková rezerva (FFR):

- Přípravek Rapiscan se má podat jako rychlá, 10sekundová injekce do periferní žíly za použití katétru či jehly o velikosti 22 G nebo větších.
- Ihned po injekci přípravku Rapiscan je třeba podat 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
- Hodnota FFR má být měřena jako nejnižší hodnota poměru Pd/Pa dosažená při stabilním stavu hyperémie.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Atrioventrikulární (AV) blokáda druhého nebo třetího stupně nebo dysfunkce sinusového uzlu, pokud nemají tito pacienti funkční umělý kardiostimulátor.
- Nestabilní angina pectoris, která nebyla stabilizovaná medikamentózní terapií.
- Závažná hypotenze.
- Dekompenzované srdeční selhání.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Regadenoson může způsobovat závažné a život ohrožující reakce, včetně těch uvedených níže (viz také bod 4.8). Nepřetržitě se musí sledovat EKG a životní funkce se musí sledovat v častých intervalech až do doby, kdy se parametry EKG, srdeční tep a krevní tlak vrátí zpět na hodnoty před

podáním dávky. Regadenoson se musí používat s opatrností a smí se podávat pouze ve zdravotnickém zařízení, kde je k dispozici vybavení pro kardiologické monitorování a resuscitaci. K zmírnění závažných nebo perzistentních nežádoucích účinků regadenosonu je možné podat aminofylin v dávkách v rozsahu od 50 mg do 250 mg pomalou intravenózní injekcí (50 mg až 100 mg po dobu 30-60 sekund), ale nemá se používat výhradně k ukončení záchvatu křečí způsobených regadenosonem.

Ischémie myokardu

Fatální srdeční zástava, život ohrožující ventrikulární arytmie a infarkt myokardu mohou být následkem ischémie způsobené farmakologickými zátěžovými látkami jako je regadenoson.

Regadenoson je třeba používat s opatrností u pacientů s nedávným infarktem myokardu. Pacienti s nedávným (v průběhu 3 měsíců) infarktem myokardu byli vyloučeni z klinických studií s využitím SPECT (*single photon emission computed tomography*, jednofotonová emisní výpočetní tomografie) MPI prováděných s regadenosonem.

Z klinických hodnocení zkoumajících měření FFR byli vyloučeni pacienti s akutním infarktem myokardu nebo během 5 dnů po akutním infarktu myokardu.

Blokáda sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu

Agonisté adenosinových receptorů včetně regadenosonu mohou způsobit ochabnutí sinoatriálních (SA) a AV uzlů a způsobit tím AV blokádu prvního, druhého nebo třetího stupně nebo sinusovou bradykardii.

Hypotenze

Agonisté adenosinových receptorů včetně regadenosonu způsobují arteriální vazodilataci a hypotenzi. Riziko závažné hypotenze může být vyšší u pacientů s autonomní dysfunkcí, hypovolemií, stenózou kmene levé koronární tepny, valvulární stenózou srdce, perikarditidou nebo perikardiální efuzí nebo stenózou karotické tepny s cerebrovaskulární insuficiencí.

Zvýšený krevní tlak

Regadenoson může způsobit klinicky významné zvýšení krevního tlaku, které u některých pacientů může vést k hypertenzní krizi (viz bod 4.8). Riziko významného zvýšení krevního tlaku může být vyšší u pacientů s neléčenou hypertenzí. Je třeba zvážit oddálení podávání regadenosonu do té doby, než bude krevní tlak dobře upraven.

Kombinace s fyzickou zátěží

Použití regadenosonu s fyzickou zátěží je spojováno se závažnými nežádoucími účinky včetně hypotenze, hypertenze, synkopy a srdeční zástavy. Pacienti, u kterých se vyskytly jakékoli příznaky nebo známky ukazující na akutní ischemii myokardu během zátěže nebo zotavení, mají pravděpodobně zvláště vysoké riziko závažných nežádoucích účinků.

Transitorní ischemické ataky a cerebrovaskulární příhoda

Regadenoson může způsobit transitorní ischemickou ataku (viz bod 4.8). Na základě post-marketingových zkušeností se vyskytly zprávy o cerebrovaskulární příhodě (CMP).

Riziko epileptického záchvatu

Opatrnosti je zapotřebí při podávání regadenosonu pacientům s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo s jinými rizikovými faktory pro výskyt křečí včetně současného podávání léčivých přípravků, snižujících záchvatový práh (jako jsou např. antipsychotika, antidepressiva, theofyliny, tramadol, systémové steroidy a chinolony).

Aminofylin je třeba používat s opatrností u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze nebo s jinými rizikovými faktory pro výskyt křečí, jelikož může prodloužit křeče nebo způsobit opakované křeče kvůli svým prokřečovým účinkům. Proto se podávání aminofylinu výhradně k ukončení křečí vyvolaných regadenosonem nedoporučuje.

Fibrilace nebo flutter síní

Regadenoson je třeba používat s opatrností u pacientů s fibrilací nebo flutterem síní v anamnéze. V rámci zkušeností po uvedení přípravku na trh se vyskytly případy zhoršení nebo recidivy fibrilace síní po podání regadenosonu.

Bronchokonstrikce

Regadenoson může způsobit bronchokonstrikci a zástavu respirační funkce (viz bod 4.8), zejména u pacientů se známým bronchokonstriktivním onemocněním, nebo s podezřením na bronchokonstriktivní onemocnění, chronickou obstruktivní plicní nemocí (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) nebo astmatem. Před podáním regadenosonu má být k dispozici vhodná bronchodilatační léčba a vybavení pro resuscitaci.

Syndrom dlouhého intervalu QT

Regadenoson stimuluje sympatickou aktivitu a může zvýšit riziko ventrikulárních tachyarytmií u pacientů se syndromem dlouhého intervalu QT.

Upozornění týkající se pomocných látek

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. Injekce roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) podávaná po regadenosonu však obsahuje 45 mg sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metylxantiny

Metylxantiny (např. kofein a teofylin) jsou nespecifičtí antagonisté adenosinových receptorů a mohou interferovat s vazodilatační aktivitou regadenosonu (viz bod 5.1). Pacienti nesmí alespoň 12 hodin před podáním regadenosonu konzumovat žádné léčivé přípravky obsahující metyloxantiny ani žádné léčivé přípravky obsahující teofylin (viz bod 4.2).

Dipyridamol

Dipyridamol zvyšuje hladinu adenosinu v krvi a odezva na regadenoson se může změnit, když se zvýší hladina adenosinu v krvi. Pokud je to možné, měl by se alespoň dva dny před podáním regadenosonu vysadit dipyridamol (viz bod 4.2).

Kardioaktivní léčivé přípravky

V klinických studiích byl regadenoson podáván pacientům užívajícím jiné kardioaktivní léčivé přípravky (tj. β -blokátory, blokátory kalciového kanálu, inhibitory ACE, nitráty, srdeční glykosidy a blokátory angiotenzinových receptorů) bez zjevných účinků na profil bezpečnosti nebo účinnosti regadenosonu.

Další interakce

Regadenoson neinhibuje metabolismus substrátů pro CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 v mikrozómech lidských jater, což naznačuje, že je nepravděpodobné, aby měnil farmakokinetické vlastnosti léčivých přípravků metabolizovaných těmito enzymy cytochromu P450.

Regadenoson neinhibuje významně transportéry OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 nebo ENT2 při 1 μ M. Tyto údaje jsou nedostatečné k učinění závěru o rizicích interakcí na úrovni těchto transportérů vzhledem k tomu, že ve většině případů byla vyhodnocována jedna koncentrace.

Regadenoson může mít mírný inhibiční účinek na aktivní renální transportér OCT2 a bylo zjištěno, že je pravděpodobně substrátem pro transport zprostředkovaný BCRP, ENT1 nebo ENT2. Při dané navrhované době trvání použití je však nepravděpodobné, že by byly účinky transportérů léčiv klinicky relevantní.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání regadenosonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny studie na zvířatech ohledně pre- a postnatálního vývoje. Ve studiích embryo-fetálního vývoje byla zaznamenána fetotoxicita, ne však teratogenita (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Regadenoson lze v těhotenství použít pouze v případě, že je to nevyhnutelně nutné.

Kojení

Není známo, zda se regadenoson vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování regadenosonu do mléka nebylo u zvířat studováno. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání regadenosonu. Jestliže je regadenoson podáván, žena nemá kojit po dobu alespoň 10 hodin (to je nejméně 5násobek poločasů plazmatické eliminace) po podání regadenosonu.

Fertilita

Studie fertility s regadenosonem nebyly provedeny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Podávání regadenosonu může způsobovat brzy po podání nežádoucí účinky, jako například závratě, bolest hlavy a dyspnoe (viz bod 4.8). Většina nežádoucích účinků je však mírná a přechodné povahy a během 30 minut po podání regadenosonu odezní. Proto je regadenoson považován, po dokončení léčby a odeznění nežádoucích účinků, za přípravek, který nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky u většiny pacientů léčených regadenosonem v klinických studiích byly mírné, přechodné povahy (obvykle odezněly během 30 minut po podání regadenosonu) a nevyžadovaly zásah lékaře. Nežádoucí účinky se objevily u asi 80 % pacientů. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během klinických studií u celkem 1 651 pacientů/dobrovolníků byly: dyspnoe (29 %), bolest hlavy (27 %), zarudnutí (23 %), bolest na hrudi (19 %), změny ST úseků v elektrokardiogramu (18 %), gastrointestinální diskomfort (15 %) a závratě (11 %).

Regadenoson může způsobit ischemii myokardu (potenciálně spojenou s fatální srdeční zástavou, život ohrožující ventrikulární arytmií a infarktem myokardu), hypotenzi vedoucí k synkopě a přechodným ischemickým záchvatům, zvýšení krevního tlaku vedoucí k hypertenzi a hypertenzním krizím, a blokádu SA/AV uzlu vedoucí k AV bloádě prvního, druhého nebo třetího stupně nebo sinusovou bradykardii vyžadující lékařský zásah (viz bod 4.4). Příznaky hypersenzitivity (vyrážka, kopřivka, angioedém, anafylaxe a/nebo stažení hrdla) se mohou objevit okamžitě nebo opožděně. K zmírnění závažných nebo perzistentních nežádoucích účinků regadenosonu se může použít aminofylin, ale nemá se používat výhradně k ukončení záchvatu křečí vyvolaných regadenosonem (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků v souvislosti s regadenosonem je založeno na údajích o bezpečnosti z klinických studií a na postmarketingových zkušenostech. Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce níže a jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou vyjádřeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy imunitního systému:	
Méně časté	hypersenzitivní reakce zahrnující: vyrážku, kopřivku, angioedém, anafylaxi
Psychiatrické poruchy:	
Méně časté	úzkost, insomnie
Poruchy nervového systému:	

Velmi časté	bolest hlavy, závratě
Časté	parestezie, hypestezie, dysgeuzie
Méně časté	křeče, synkopa, přechodný ischemický záchvat, nereagování na podněty, snížená úroveň vědomí, tremor, somnolence
Vzácné	cévní mozková příhoda
<i>Poruchy oka:</i>	
Méně časté	rozmazané vidění, bolest očí
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Méně časté	tinitus
<i>Srdeční poruchy</i>	
Velmi časté	změny ST úseků na elektrokardiogramu
Časté	angina pectoris, atrioventrikulární blokáda, tachykardie, palpitace, další abnormality na EKG včetně prodlouženého upraveného intervalu QT na elektrokardiogramu
Méně časté	srdeční zástava, infarkt myokardu, celková AV blokáda, bradykardie, flutter síní, nově vzniklá fibrilace síní, zhoršení nebo recidiva fibrilace síní
<i>Cévní poruchy:</i>	
Velmi časté	zarudnutí
Časté	hypotenze
Méně časté	hypertenze, bledost, studené končetiny
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	
Velmi časté	dyspnoe
Časté	svírání v krku, dráždění v krku, kašel
Méně časté	tachypnoe, sípání
Není známo	bronchospasmus, zástava dýchání
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté	gastrointestinální diskomfort
Časté	zvracení, nauzea, diskomfort v ústech
Méně časté	abdominální distenze, průjem, fekální inkontinence
<i>Poruchy kůže a podkoží tkáně:</i>	
Časté	hyperhidróza
Méně časté	erytém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Časté	bolest zad, šíje nebo čelisti, bolest v končetinách, muskuloskeletální diskomfort
Méně časté	artralgie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté	bolest na hrudi
Časté	malátnost, astenie
Méně časté	bolest v místě vpichu injekce, celková bolest těla

Popis vybraných nežádoucích účinků

Fatální srdeční zástava, život ohrožující ventrikulární arytmie a infarkt myokardu mohou být následkem ischemie způsobené farmakologickými zátěžovými látkami. Před podáním regadenosonu musí být k dispozici vybavení pro kardiologickou resuscitaci a školený personál (viz bod 4.4).

Sinoatriální a atrioventrikulární nodální blokáda

Regadenoson může způsobit ochabnutí SA a AV uzlů, a způsobit tím AV blokádu prvního, druhého nebo třetího stupně nebo sinusovou bradykardii vyžadující lékařský zásah. V klinických studiích se během 2 hodin po podání regadenosonu vyvinula AV blokáda prvního stupně (PR prodloužení > 220 ms) u 3 % pacientů; u jednoho pacienta se po podání regadenosonu objevila přechodná AV blokáda druhého stupně s jedním vynechaným stahem. Z postmarketingových zkušeností byla hlášena srdeční blokáda třetího stupně a asystola během několika minut po podání regadenosonu.

Hypotenze

Agonisté adenosinových receptorů včetně regadenosonu způsobují arteriální vazodilataci a hypotenzi. V klinických studiích byl během 45 minut po podání regadenosonu pozorován snížený systolický

krvní tlak (> 35 mm Hg) u 7 % pacientů a snížený diastolický krvní tlak (> 25 mm Hg) u 4 % pacientů. Riziko závažné hypotenze může být vyšší u pacientů s autonomní dysfunkcí, hypovolemií, stenózou kmene levé koronární tepny, valvulární stenózou srdce, perikarditidou nebo perikardiální efuzí nebo stenózou karotické tepny s cerebrovaskulární insuficiencí. Z postmarketingových zkušeností byla hlášena synkopa a přechodný ischemický záchvat.

Zvýšený krvní tlak

V klinických studiích bylo pozorováno zvýšení systolického krvního tlaku (≥ 50 mm Hg) u 0,7 % pacientů a zvýšení diastolického krvního tlaku (≥ 30 mm Hg) u 0,5 % pacientů. U většiny případů ustoupilo zvýšení během 10 až 15 minut, ale v některých případech bylo zvýšení pozorováno po 45 minutách po podání.

Syndrom prodlouženého QT

Regadenoson zvyšuje sympatický nervový tonus, což způsobuje zvýšení srdečního tepu a zkrácení intervalu QT. U pacientů se syndromem dlouhého intervalu QT může sympatická stimulace vést k menšímu zkrácení intervalu QT než obvykle a může dokonce způsobit paradoxní vzrůst intervalu QT. U těchto pacientů se může objevit syndrom R na T, kdy extrasystola přerušuje T vlnu předchozího stahu a zvyšuje se tak riziko ventrikulární tachyarytmie.

Bolesti hlavy

Bolest hlavy byla hlášena u 27 % pacientů v klinických studiích po podání regadenosonu. Bolest hlavy byla u 3 % pacientů považována za závažnou.

Populace starších pacientů

Starší pacienti (≥ 75 let; $n = 321$) měli podobný profil nežádoucích účinků v porovnání s mladšími pacienty (< 65 let; $n = 1\,016$), byl však u nich vyšší výskyt hypotenze (2 % oproti < 1 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Ve studii zdravých dobrovolníků se příznaky zarudnutí, závratě a zvýšeného srdečního tepu hodnotily jako nesnesitelné při dávce regadenosonu větší než 0,02 mg/kg.

Léčba

K zmírnění závažných nebo perzistentních nežádoucích účinků regadenosonu se může použít aminofylin. Podání aminofylinu výhradně za účelem ukončení záchvatu křečí vyvolaných regadenosonem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, jiná kardiaka, ATC kód: C01EB21

Mechanismus účinku

Regadenoson je nízkoafinitní agonista ($K_i \approx 1,3$ μ M) pro adenosinový receptor A_{2A} , s nejméně 10krát nižší afinitou pro adenosinový receptor A_1 ($K_i > 16,5$ μ M) a velmi nízkou, pokud vůbec nějakou, afinitou pro adenosinové receptory A_{2B} a A_3 . Aktivace adenosinového receptoru A_{2A} způsobuje koronární vazodilataci a zvyšuje koronární krvní průtok (*coronary blood flow*, CBF). Přes nízkou afinitu pro adenosinový receptor A_{2A} má regadenoson vysokou schopnost k zvýšení koronární konduktance v izolovaných srdcích potkanů a morčat, s EC_{50} hodnotami 6,4 nM, resp. 6,7-18,6 nM.

Regadenoson vykazuje selektivitu (≥ 215 krát) k zvýšení koronární kondukce (odezva zprostředkovaná A_{2A}) v porovnání k zpomalení srdeční kondukce AV uzlů (odezva zprostředkovaná A_1), což bylo měřeno jako čas AV kondukce (srdce potkana) nebo interval S-H (srdce morčete). Regadenoson přednostně zvyšoval krevní průtok v koronárním ve srovnání s periferním (přední končetiny, mozek, plíce) arteriálním řečištěm u anestetizovaných psů.

Farmakodynamické účinky

Koronární krevní průtok

Regadenoson způsobuje rychlý nárůst CBF, který trvá krátkou dobu. U pacientů podstupujících koronární katetrizaci byla použita metoda dopplerovské ultrasonografie s impulzně modulovanou nosnou vlnou (*pulsed-wave*) k měření průměrné maximální rychlosti (*average peak velocity*, APV) CBF před podáním a až po dobu 30 minut po podání regadenosonu (400 mikrogramů, intravenózně). Průměrná hodnota APV vzrostla více než dvojnásobně po 30 sekundách a snížila se na méně než polovinu maximálního účinku během 10 minut (viz bod 5.2).

Resorpce radiofarmaka v myokardu je úměrná CBF. Jelikož regadenoson zvyšuje krevní tok v normálních koronárních artériích s malým nebo žádným nárůstem v stenotických artériích, regadenoson způsobuje relativně menší resorpci radiofarmaka ve vaskulárních oblastech zásobených stenotickými artériemi. Resorpce radiofarmaka v myokardu po podání regadenosonu je proto větší v oblastech prokrvovaných normálními artériemi ve srovnání se stenotickými artériemi. Totéž platí i pro měření FFR, kde je maximální průtok krve myokardem snížen v přítomnosti závažné stenózy koronární tepny.

Zobrazení perfuze myokardu (MPI)

Hemodynamické účinky

Většina pacientů zaznamenává rychlé zvýšení srdečního tepu. Největší průměrná změna od počáteční hodnoty (21 tepů/min) se objevuje asi 1 minutu po podání regadenosonu. Níže v části CMR MPI s odkazem na příslušnou literaturu je však popsáno zvýšení srdeční frekvence až o 42 tepů/min. Srdeční tep se vrátí do původního stavu během 10 minut. Změny systolického a diastolického krevního tlaku byly různé, s největší průměrnou změnou v systolickém tlaku -3 mm Hg a v diastolickém tlaku -4 mm Hg asi 1 minutu po podání regadenosonu. U některých pacientů bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku (maximální systolický krevní tlak 240 mm Hg a maximální diastolický krevní tlak 138 mm Hg).

Respirační účinky

Adenosinové receptory A_{2B} a A_3 byly prokázány jako účinné v patofyziologii bronchokonstrikce u citlivých osob (tj. astmatiků). V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že regadenoson má pro adenosinové receptory A_{2B} a A_3 nízkou vazebnou afinitu. Výskyt redukce $FEV_1 > 15$ % od počáteční hodnoty po podání regadenosonu byl hodnocen ve třech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích. V první studii s 49 pacienty se středně závažnou až závažnou COPD byla po podání dávky regadenosonu nebo placebo míra výskytu redukce $FEV_1 > 15$ % od počáteční hodnoty 12 %, resp. 6 % ($p = 0,31$). Ve druhé studii s 48 pacienty s mírným až středně závažným astmatem, u kterých byly dříve prokázány bronchokonstriktivní reakce na adenosin monofosát, byla po podání dávky regadenosonu i po podání placebo míra výskytu redukce $FEV_1 > 15$ % od počáteční hodnoty stejná (4%). Ve třetí studii s 1 009 pacienty s mírným až středně závažným astmatem ($n = 537$) a středně závažnou až závažnou COPD ($n = 472$) byla po podání dávky regadenosonu nebo placebo míra výskytu redukce $FEV_1 > 15$ % od počáteční hodnoty 1,1 %, resp. 2,9 % u pacientů s astmatem ($p = 0,15$) a 4,2 %, resp. 5,4 % u pacientů s COPD ($p = 0,58$). V první a druhé studii byla hlášena dyspnoe jako nežádoucí účinek po podání dávky regadenosonu (61 % u pacientů s COPD; 34 % u pacientů s astmatem) zatímco u žádného z pacientů užívajících placebo se dyspnoe nevyskytla. Ve třetí studii byla dyspnoe hlášena mnohem častěji po podání regadenosonu (18 % u pacientů s COPD; 11 % u pacientů s astmatem) než po podání placebo, ale v menší míře než během klinických studií (viz bod 4.8). Souvislost mezi rostoucí závažností onemocnění a vyšším výskytem dyspnoe byla zjevná u pacientů s astmatem, ale nikoli u pacientů s COPD. Využití bronchodilatační terapie k léčbě symptomů se u podávání regadenosonu a placebo nelišila. Dyspnoe nekorelovala se snížením FEV_1 .

Frakční průtoková rezerva (FFR)

Hemodynamické účinky

Při měření FFR byl čas do dosažení maximální hyperémie 30 ± 13 sekund. Průměrná doba trvání ustálené úrovně hyperémie byla $163 (\pm 169)$ sekund a maximální hyperémie trvala u 90 % pacientů alespoň 19 sekund, u jednotlivých pacientů se však doba trvání hyperémie pohybovala od 10 sekund do více než 10 minut. Hyperémie může kolísat mezi sub-maximem a maximem do chvíle, než pomalu vymizí. 10sekundové okno stabilního stavu hyperémie může být příliš krátké pro provedení rozsáhlých „pull-back“ měření za účelem posouzení komplexní nebo difuzní ischemické choroby srdeční. Opakovaná dávkování během 10 minut – s výjimkou pacientů, u nichž délka trvání hyperémie byla více než 10 minut – způsobila podobný účinek na vrchol a dobu trvání maximální hyperémie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost regadenosonu u pacientů indikovaných pro farmakologickou zátěžovou SPECT, PET (pozitronovou emisní tomografii), CMR (*cardiac magnetic resonance*, kardiovaskulární magnetickou rezonanci) a MDCT (*multidetector computed tomography*, multidetektorovou výpočetní tomografii) MPI, a měření FFR.

Zátěžová SPECT MPI studie s využitím regadenosonu

Účinnost a bezpečnost regadenosonu pro zátěžovou SPECT MPI s využitím regadenosonu byly stanoveny ve vztahu k adenosinu ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených studiích (ADVANCE MPI 1 a ADVANCE MPI 2) s 2 015 pacienty s prokázaným onemocněním koronárních tepen nebo s podezřením na toto onemocnění, u kterých byla doporučena klinicky indikovaná farmakologická zátěžová MPI. Celkem 1 871 z těchto pacientů měli scintigrafické snímky validované pro hodnocení primární účinnosti, což zahrnovalo 1 294 (69 %) mužů a 577 (31 %) žen s mediánem věku 66 let (rozsah 26-93 let). Každý pacient podstoupil počáteční zátěžovou scintigrafii za použití adenosinu (6minutová infuze použitím dávky $0,14 \text{ mg/kg/min}$, bez zátěže) s protokolem scintigrafie metodou hradlované (gated) SPECT. Po počátečním skenování byli pacienti randomizováni do skupin s regadenosonem nebo adenosinem a podstoupili druhý zátěžový sken se stejným SPECT protokolem jako u prvního skenu. Medián času mezi skeny byl 7 dní (rozsah 1-104 dnů).

Nejčastěji se vyskytující kardiovaskulární anamnézou byla hypertenze (81 %), aortokoronární bypass (*coronary artery bypass graft*, CABG), perkutánní transluminální koronární angioplastika (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) nebo stenting (51 %), angina pectoris (63 %) a anamnéza infarktu myokardu (41 %) nebo arytmie (33 %); jiné lékařské anamnézy zahrnovaly diabetes (32 %) a COPD (5 %). Pacienti se stávající anamnézou závažné nekontrolované ventrikulární arytmie, infarktem myokardu nebo nestabilní anginou pectoris a anamnézou AV blokády vyššího než prvního stupně nebo se symptomatickou bradykardií, syndromem nemocného sinu nebo s transplantací srdce byli ze studie vyřazeni. Řada pacientů užila v den skenování kardioaktivní léčivé přípravky, včetně β -blokátorů (18 %), blokátorů kalciového kanálu (9 %) a nitrátů (6 %).

Porovnání snímků získaných použitím regadenosonu se snímky získanými použitím adenosinu bylo provedeno následujícím způsobem. Za použití 17segmentového modelu byl vypočten počet segmentů zobrazujících reverzibilní perfuzní defekt pro zahajovací studii s adenosinem a pro randomizovanou studii s regadenosonem nebo adenosinem. Ve sdružené populaci studie mělo 68 % pacientů 0-1 segment ukazující reverzibilní defekt na prvním skenu, u 24 % pacientů to byly 2-4 segmenty a u 9 % ≥ 5 segmentů. Míra shody snímku získaného použitím regadenosonu nebo adenosinu v porovnání s prvním snímkem za použití adenosinu se vypočítala na základě stanovení frekvence pacientů přiřazených do každé kategorie zahajovací studie s adenosinem (0-1, 2-4, 5-17 reverzibilních segmentů) a umístění do stejné kategorie s randomizovaným skenem. Míry shody regadenosonu a adenosinu se vypočítaly jako průměrné míry shod v rámci všech tří kategorií stanovených zahajovacím skenem. Studie ADVANCE MPI 1 a ADVANCE MPI 2, samostatně i v kombinaci, prokázaly, že regadenoson je v hodnocení rozsahu reverzibilních perfuzních abnormalit srovnatelný s adenosinem:

	MPI 1 (n = 1 113)	MPI 2 (n = 758)	studií (n = 1 871)
Míra shody adenosin – adenosin ($\pm$ SE)	61 $\pm$ 3 %	64 $\pm$ 4 %	62 $\pm$ 3 %
Počet pacientů (n)	372	259	631
Míra shody adenosin – regadenoson ($\pm$ SE)	62 $\pm$ 2 %	63 $\pm$ 3 %	63 $\pm$ 2 %
Počet pacientů (n)	741	499	1 240
Míra rozdílu (regadenoson – adenosin) ($\pm$ SE)	1 $\pm$ 4 %	-1 $\pm$ 5 %	0 $\pm$ 3 %
95% interval spolehlivosti	-7,5; 9,2 %	-11,2; 8,7 %	-6,2; 6,8 %

Ve studiích ADVANCE MPI 1 a ADVANCE MPI 2 byly koeficienty kappa mediánu skóre vážené metodou Cicchetti-Allison a Fleiss-Cohen pro kategorii závažnosti ischemie hodnoceného třemi zaslepenými hodnotiteli (bez započítání segmentů s normální resorpcí v klidu a mírným/nejasným snížením resorpce při zátěži jako ischemických segmentů) u kombinace studií s regadenosonem a adenosinem středně významné, s hodnotami 0,53 resp. 0,61 stejně tak i vážené koeficienty kappa pro dva po sobě následující skeny za použití adenosinu, s hodnotami 0,50 resp. 0,55.

Zátěžová PET MPI studie s využitím regadenosonu

V prospektivní studii bylo provedeno intraindividuální srovnání regadenosonu (0,4 mg/5 ml bolus) vs. dipyridamolu (0,57 mg/kg po dobu 4 minut) u 32 osob (23 mužů a 9 žen, průměrný věk 62 $\pm$ 12,1 let). Z nich 26 již mělo potvrzený reverzibilní perfuzní defekt pomocí dipiridamol-zátěžové PET studie s 82RbCl a 6 osob s <5% pravděpodobností onemocnění koronárních tepen (*coronary artery disease*, CAD) před testem nemělo na dipyridamol PET snímcích žádné defekty. Studie zahrnuje pacienty s mírným až středním stupněm ischemie a menší počet pacientů se střední až závažnou ischemií, kteří měli normální nebo téměř normální funkci levé komory.

V této studii byla infuze 82RbCl zahájena ihned po injekci regadenosonu (tj. zobrazování začalo 2 minuty po zahájení infuze 82Rb). Při vizuálním hodnocení PET snímků nebyl žádný rozdíl v počtu segmentů s reverzibilními defekty mezi regadenosonem a dipyridamolem u 30/32 párů snímků.

Výsledky nemusí platit u pacientů se zpomalenou cirkulací spojenou s levostranným nebo pravostranným srdečním selháním, u pacientů s plicní hypertenzí nebo morbidně obézních, u kterých může být zpomalen přesun radiofarmaka, které může dorazit do srdečního svalu až po peak fázi.

Zátěžová CMR MPI studie s využitím regadenosonu

V prospektivní studii bylo provedeno intraindividuální srovnání zátěžové CMR MPI s regadenosonem vs. s adenosinem ve vztahu k vyvolané koronární hyperemii u pacientů s různou velikostí těla. Bylo vyšetřeno 28 osob (12 žen, 16 mužů), 43 % bylo obézních a 25 % mělo jeden nebo více známých koronárních rizikových faktorů. Zobrazení MR s Gd-BOPTA bylo provedeno nejdříve v klidu, poté během adenosinové infuze (140 μ g/kg/min) a o 30 minut později s regadenosonem (0,4 mg po dobu 10 s/5 ml bolus). Studie prokázala, že oba vazodilatátory mají podobnou účinnost na vazodilataci (dobrá shoda mezi myokardiální perfuzní rezervou (*myocardial perfusion reserve*, MPR) měřenou adenosinem a regadenosonem ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). Studovaná populace by pravděpodobně neobsáhla široké spektrum tělesných velikostí, které může být zachyceno u pacientů v běžné praxi při CMR MPI.

V prospektivní studii bylo provedeno intraindividuální srovnání regadenosonu vs. adenosinu s cílem zhodnotit vliv vazodilatátorů na objemy a funkci komor získaných z CMR u 25 zdravých osob. CMR byla provedena po podání adenosinu (140 μ g/kg/min i.v. po dobu 6 minut) a regadenosonu (0,4 mg i.v. po dobu 10 sekund) na začátku, ihned po podání, potom v 5minutových intervalech až do 15 min. Nejvyšší srdeční frekvence byla zjištěna brzo po podání jak adenosinu, tak regadenosonu. Zvýšení z výchozí hodnoty na maximální srdeční frekvenci bezprostředně po podání vazodilatátoru bylo 64 $\pm$ 8 až 96 $\pm$ 13 tepů/min u adenosinu vs. 65 $\pm$ 13 až 107 $\pm$ 10 tepů/min u regadenosonu. Srdeční frekvence se vrátila na výchozí hodnoty do 10 minut u adenosinu, u regadenosonu přetrvávala zvýšená ještě v 15. minutě po aplikaci farmaka. Ejekční frakce levé komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) se zvýšila okamžitě po podání obou vazodilatátorů a vrátila se na výchozí hodnotu u adenosinu do 10 minut, ale zůstala zvýšená po podání regadenosonu v 15. minutě. U regadenosonu byla pozorována srovnatelná úroveň redukce jak u end-diastolického objemového indexu levé komory (*LV end-diastolic volume index*, LVEDVi) tak u end-systolického objemového indexu levé komory (*LV end-systolic volume index*, LVESVi) v 15. minutě, zatímco LVESVi se v 15. minutě po adenosinu vrátil do

výchozích hodnot a LVEDVi zůstal v 15. minutě pod výchozími hodnotami.

V prospektivní studii bylo provedeno intraindividuální srovnání k zhodnocení relativní síly regadenosonu (bolus 400 µg), adenosinu (140 µg/kg/min po dobu 5 až 6 minut) a dipyridamolu (0,56 mg/kg po dobu 4 minut) kvantitativním zhodnocením myokardiální perfuze v klidu a po zátěži pomocí CMR u 15 normálních mladých zdravých dobrovolníků. Použitý protokol v této studii je jiný než nyní užívané protokoly: počáteční CMR zobrazení klidové perfuze, po kterém o 20 minut později následuje zátěžové zobrazení provedené ve fázi největšího peaku vazodilatace. Výsledný pozátěžový průtok krve myokardem (*myocardial blood flow*, MBF) byl větší u regadenosonu v porovnání s dipyridamolem a adenosinem ($3,58 \pm 0,58$ vs. $2,81 \pm 0,67$ vs. $2,78 \pm 0,61$ ml/min/g, $p=0,0009$ a $p=0,0008$). Regadenoson měl lepší odpověď u zvýšení srdeční frekvence než adenosin a dipyridamol (95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 úderů/min).

Po korekci zátěžového MBF na srdeční frekvenci nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi regadenosonem a adenosinem ($37,8 \pm 6$ vs. $36,6 \pm 4$ µl/sec/g), zatímco přetrvával rozdíl mezi regadenosonem a dipyridamolem ($37,8 \pm 6$ vs. $32,6 \pm 5$ µl/sec/g, $p=0,03$).

Zátěžová MDCT MPI studie s využitím regadenosonu

Fáze 2 multicentrické otevřené, randomizované, zkřížené prospektivní studie (Study 3606-CL-2001) byla designována za účelem zjistit, zda zátěžový SPECT s regadenosonem je srovnatelný se zátěžovým CT perfuzním vyšetřením s regadenosonem při detekci přítomnosti ischemie (definované jako 2 a více reverzibilních defektů při vizuálním hodnocení) u 110 pacientů se suspektním nebo potvrzeným CAD, kteří byli indikováni k jednomu z těchto vyšetření. Osoby byly randomizovány do jedné ze dvou zobrazovacích sekvencí a absolvovaly klidové/zátěžové vyšetření SPECT a klidové/zátěžové vyšetření MDCT. Regadenoson byl podáván v dávce 0,4 mg v 5ml intravenózním bolusu před každou zátěžovou CT perfuzí a zátěžovou SPECT procedurou.

Zatímco zátěžové SPECT vyšetření s použitím regadenosonu identifikovalo u 100 osob 0-1 reverzibilní defekt (tj. žádná ischemie) a u 10 osob 2 a více reverzibilní defekty (tj. ischemie), zátěžové MDCT vyšetření pomocí regadenosonu identifikovalo 0-1 reverzibilní defekt u 85 osob a 2 a více reverzibilní defekty u 25 osob. Míra shody mezi zátěžovým SPECT a MDCT MPI vyšetřením s použitím regadenosonu byla 87 % (95 % CI: 77 %, 97 %).

Suboptimální zátěžový test

Ve studii EXERRT byla účinnost a bezpečnost regadenosonu u pacientů hodnocena suboptimálním zátěžovým testem v otevřené randomizované, multicentrické, neinferiorní studii tak, že regadenoson byl podán za 3 minuty během zotavování (fyzická zátěž s regadenosonem) nebo v klidu o 1 hodinu později (pouze regadenoson).

V souladu s pokyny ASNC 2009 absolvovalo všech 1 404 pacientů nejdříve základní SPECT MPI vyšetření v klidu.

Pacienti započali fyzickou zátěž v souladu se standardním nebo upraveným Bruceovým protokolem. Pacienti, kteří nedosáhli ≥ 85 % maximální předpokládané tepové frekvence (MPHR) a/nebo ≥ 5 METS (metabolické ekvivalenty), byli převedeni do 3–5 minut dlouhé zotavovací chůze, kde během prvních 3 minut zotavování byli randomizováni 1:1.

1 147 pacientů bylo proto randomizováno do dvou skupin: 578 pacientů ze skupiny fyzické zátěže s regadenosonem a 569 ze skupiny pouze se zátěží regadenosonem, buď do zotavení po 3 minutách (pro skupinu s fyzickou zátěží s regadenosonem) nebo o 1 hodinu později (pro skupinu pouze se zátěží regadenosonem).

Pacienti z obou skupin (fyzická zátěž s regadenosonem a pouze regadenoson) podstoupili 60–90 minut po podání regadenosonu vyšetření SPECT MPI.

Základní MPI vyšetření v klidu a vyšetření MPI u skupin po fyzické zátěži s regadenosonem a pouze s regadenosonem představovala fázi MPI 1.

Následně se pacienti z obou skupin o 1–14 dní později vrátili, aby podstoupili druhou zátěžovou MPI studii s regadenosonem bez fyzické zátěže.

Základní MPI vyšetření v klidu a vyšetření bez fyzické zátěže o 1–14 dní později představovala u obou skupin pacientů fázi MPI 2.

Snímky získané z MPI 1 a MPI 2 byly porovnány s ohledem na přítomnost nebo nepřítomnost defektů perfuze.

Úroveň shody interpretace mezi MPI 1 (fyzická zátěž s regadenosonem) a MPI 2 byla podobná úrovni shody interpretace MPI 1 (pouze regadenoson) a MPI 2.

U dvou pacientů ze skupiny fyzické zátěže s regadenosonem byla hlášena závažná srdeční nežádoucí reakce. Po přezkoumání případu se potvrdilo, že oba pacienti měli během fyzické zátěže nebo zotavování před podáním regadenosonu ischemické příznaky a změny na EKG.

U pacientů, kterým byl během 1 hodiny po nedostačující fyzické zátěži podán regadenoson, nebyly zaznamenány žádné závažné srdeční nežádoucí reakce.

Měření FFR

V souvislosti s měřením FFR bylo provedeno pět nezávislých studií. Celkový počet 249 pacientů, kteří byli klinicky indikováni k podstoupení koronární angiografie s invazivním měřením FFR, obdržel regadenoson, 88 z těchto pacientů obdrželo regadenoson dvakrát. FFR byla měřena po i.v. infuzi adenosinu a i.v. injekci regadenosonu (400 µg). Nejdříve byl podán adenosin, následovaný regadenosonem, jelikož jeho hyperémie může trvat nepředvídatelně dlouhou dobu a naměřené hodnoty FFR byly vzájemně porovnány.

Mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění u pacientů patřila hypertenze na základě lékařské anamnézy, dyslipidémie/hypercholesterolémie, diabetes mellitus, kouření, předchozí perkutánní koronární intervence a předchozí infarkt myokardu.

Pro měření FFR byla provedena diagnóza indukované ischemie na základě naměřené hodnoty FFR 0,8 (> 0,8 představuje nepřítomnost indukované ischemie, zatímco $\leq 0,8$ představuje přítomnost indukované ischemie). Adenosin byl považován za zlatý standard pro odhad citlivosti, specifity a poměru přesnosti.

Studie	Citlivost	Specifita	Dohoda o klasifikaci Cohenův koeficient kappa
Stolker et al. 2015 (n = 149)	98 %	97 %	0,94
van Nunen et al. 2015 (n = 98)	98 %	95 %	0,94

Aminofylin

Aminofylin (100 mg, podáváno pomalou intravenózní injekcí po dobu 60 sekund) podán 1 minutu po 400 mikrogramech regadenosonu u pacientů podstupujících srdeční katetrizaci, zkrátí dobu odezvy koronárního krevního průtoku na regadenoson, což bylo prokázáno měřením dopplerovskou ultrasonografií s impulzně modulovanou nosnou vlnou (pulsed-wave). Aminofylin se používal k zmírnění nežádoucích účinků regadenosonu (viz bod 4.4).

Účinek kofeinu

V randomizované, placebem kontrolované (n = 66), studii účinků kofeinu (200 mg, n=70, nebo 400 mg, n=71) podávaného 90 minut před testem, která byla provedena na dospělých pacientech podstupujících farmakologickou zátěžovou SPECT MPI s regadenosonem, kofein snižoval diagnostickou přesnost detekce reverzibilních perfuzních defektů ($p < 0,001$). Mezi 200 mg a 400 mg kofeinu s regadenosonem nebyl zaznamenán žádný statistický rozdíl. Rovněž nebyl zjištěn žádný zjevný účinek 200 či 400 mg kofeinu na plazmatické koncentrace regadenosonu.

Testování bezpečnosti a snášenlivosti

Ve studiích ADVANCE MPI 1 a ADVANCE MPI 2 dosáhly následující předem stanovené cílové hodnoty týkající se bezpečnosti a snášenlivosti regadenosonu v porovnání s adenosinem statistický význam : (1) souhrnné skóre výskytu a závažnosti skupin příznaků zarudnutí, bolest na hrudi a

dyspnoe bylo nižší s regadenosonem ($0,9 \pm 0,03$) než s adenosinem ($1,3 \pm 0,05$); a (2) skupiny příznaků zarudnutí (21 % oproti 32 %), bolest na hrudi (28 % oproti 40 %) a bolest v krku, šíje a čelisti (7 % oproti 13 %) byly méně častější s regadenosonem; výskyt bolesti hlavy (25 % oproti 16 %) byl častější s regadenosonem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s regadenosonem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s perfuzními poruchami myokardu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pro farmakologickou zátěžovou MPI se regadenoson podává intravenózní injekcí. Profil plazmatické koncentrace regadenosonu v čase je u zdravých dobrovolníků multiexponenciální a nejlépe ho vyjadřuje 3kompartimentový model. Maximální plazmatické koncentrace regadenosonu se dosáhne během 1 až 4 minut po podání injekce regadenosonu a současně odpovídá začátku farmakodynamické odezvy (viz bod 5.1). Poločas této počáteční fáze je přibližně 2 až 4 minuty. Následuje střední fáze s poločasem v průměru 30 minut, která se kryje s klesáním farmakodynamických účinků. Terminální fáze se skládá z poklesu plazmatické koncentrace s poločasem přibližně 2 hodiny. V rozsahu dávek 0,003-0,02 mg/kg (nebo přibližně 0,18-1,2 mg) se u zdravých dobrovolníků clearance, terminální poločas nebo objem distribuce nejeví být závislý na dávce.

Distribuce

Regadenoson se mírně váže na lidské plazmatické proteiny (25-30%).

Biotransformace

Metabolismus regadenosonu u lidí není znám. Inkubace s potkaními, psími a lidskými mikrozomy jater a též s lidskými hepatocyty neměla za následek žádné detekovatelné metabolity regadenosonu. Po intravenózním podání regadenosonu značeném ^{14}C potkanům a psům byla většina radioaktivity (85-96 %) vyloučena ve formě nezměněného regadenosonu. Tyto nálezy naznačují, že metabolismus regadenosonu nehraje hlavní roli ve vylučování regadenosonu.

Eliminace

U zdravých dobrovolníků se 57 % dávky regadenosonu vyloučilo v nezměněné formě močí (rozsah 19-77 %), s průměrnou plazmatickou renální clearance kolem 450 ml/min, tj. přesahující rychlost glomerulární filtrace. To naznačuje, že renální tubulární sekrece je pro vylučování regadenosonu důležitá.

Vícenásobné injekce

U zdravých dobrovolníků byly testovány až tři po sobě následující injekce regadenosonu (100 a 200 μg) a u zdravých dobrovolníků také dvě po sobě následující dávky 400 μg , stejně jako u pacientů hodnocených v souvislosti s FFR. Po podání jednotlivých dávek regadenosonu došlo v závislosti na dávce k výskytu přechodných zvýšení srdeční frekvence, zatímco žádný konzistentní vliv dávky na systolický krevní tlak nebyl pozorován. Jak se u zdravých dobrovolníků prokázalo, způsobem závislým na dávce a po postupně jdoucích dávkách docházelo ke zvyšování průměrných koncentrací v plazmě.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza včetně údajů od dobrovolníků a pacientů prokázala, že clearance regadenosonu se snižuje paralelně s redukcí clearance kreatininu (CL_{Cr}) a zvyšuje se zvyšující se tělesnou hmotností. Věk, pohlaví a rasa mají na farmakokinetické vlastnosti regadenosonu minimální vliv.

Porucha funkce ledvin

Povaha regadenosonu byla studována u 18 dobrovolníků s poruchou funkce ledvin různého stupně a u 6 zdravých dobrovolníků. Se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin od mírné (CL_{Cr} 50 až

< 80 ml/min) po středně závažnou (CLcr 30 až < 50 ml/min) až po závažnou poruchu funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min) se frakce regadenosonu vyloučeného v nezměněné formě močí a renální clearance snižovaly, což vedlo ke zvýšení poločasů eliminace a hodnot AUC v porovnání se zdravými dobrovolníky (CLcr ≥ 80 ml/min). Maximální pozorované plazmatické koncentrace a také odhady objemů distribuce byly však podobné ve všech skupinách. Profily plazmatické koncentrace v čase se výrazně neměnily v časných fázích po podání dávky, kdy bývají pozorovány největší farmakologické účinky. U pacientů s poruchami funkce ledvin není nutná úprava dávky.

Farmakokinetické vlastnosti regadenosonu u pacientů na dialýze nebyly hodnoceny.

Porucha funkce jater

Více než 55 % dávky regadenosonu se vyloučí v nezměněné formě močí a faktory, které snižují clearance, nemají vliv na plazmatickou koncentraci v časných fázích po podání dávky, kdy bývají pozorovány klinicky významné farmakologické účinky. Farmakokinetické parametry regadenosonu nebyly hodnoceny zvlášť u osob s různými stupni poruch funkce jater. Post-hoc analýza údajů ze dvou klinických studií fáze 3 však prokázala, že farmakokinetické vlastnosti regadenosonu nebyly ovlivněny v malé podskupině pacientů, jejichž laboratorní hodnoty naznačovaly poruchu funkce jater (2,5násobné zvýšení transamináz nebo 1,5násobné zvýšení sérového poločasu bilirubinu nebo protrombinu). U pacientů s poruchami funkce jater není nutná úprava dávky.

Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy má věk pouze malý vliv na farmakokinetické vlastnosti regadenosonu. U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

U pediatrické populace (< 18 let) nebyly farmakokinetické parametry regadenosonu dosud studovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podání, genotoxicity a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Známky maternální a fetální toxicity byly pozorovány u potkanů a králíků (snížená hmotnost plodů, zpoždění v osifikaci [u potkanů], menší vrhy a menší počet živých plodů [u králíků]), známky teratogenity ale nebyly pozorovány. Fetální toxicita byla zaznamenána po opakovaném denním podávání regadenosonu, jednalo se však o dávky mnohem vyšší, než jsou dávky doporučené pro lidi. Studie fertility a pre- a postnatální studie nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrogenfosforečnan sodný
Propylenglykol
Dinatrium-edetát
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku v jednorázové 5ml nebo 7ml injekční lahvičce ze skla třídy 1 s (butyl) kaučukovou zátkou a hliníkovým krytem.

Velikost balení: 1.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek se před podáním musí pohledem zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice nebo není zabarvený.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/643/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 06/09/2010

Datum posledního prodloužení registrace: 24/04/2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rapiscan 400 mikrogramů injekční roztok
regadenoson

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mikrogramů regadenosonu v 5 ml roztoku (80 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, propylenglykol, dinatrium-edetát, voda pro injekci

Viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání

Pouze pro jednorázové použití

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek používejte pouze ve zdravotnickém zařízení, kde je k dispozici vybavení pro kardiologické monitorování a resuscitaci.

Pouze pro diagnostické použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/643/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
--

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rapiscan 400 mikrogramů injekční roztok
Regadenoson
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

400 mikrogramů

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rapiscan 400 mikrogramů injekční roztok Regadenoson

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám začne být tento přípravek podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rapiscan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Rapiscan
3. Jak se přípravek Rapiscan podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rapiscan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rapiscan a k čemu se používá

Přípravek Rapiscan obsahuje léčivou látku regadenoson. Náleží do skupiny léčivých přípravků nazývaných „koronární vazodilatátory“. Roztahuje srdeční tepny a zvyšuje srdeční tep. To má za následek vyšší přítok krve do svalů srdce.

Tento lék je určen pouze k diagnostickým účelům.

Přípravek Rapiscan se používá při typu skenování srdce u dospělých zvaném „zobrazení perfuze myokardu“.

K vytváření snímků se při tomto skenování používá diagnostická látka. Tyto snímky zobrazují, jak krev vtéká do svalů srdce. Pro zatížení srdce před skenováním se obvykle používá běhání na běžícím pásu. Při běhání se do těla vstříkne malé množství diagnostické látky, většinou do žíly na ruce. Potom se pořizují snímky srdce. Lékař si potom může prohlédnout, zda srdečními svaly prochází při zátěži dostatečné množství krve.

Pokud nemůžete podat požadovaný výkon pro dosažení dostatečného zatížení Vašeho srdce, bude Vám přípravek Rapiscan podán prostřednictvím injekce tak, aby za účelem zvýšení průtoku krve Vaším srdcem byla poskytnuta zátěž podobného rozsahu.

Přípravek Rapiscan je také používán při katetrizaci (vyšetřovací metoda při podezření na srdeční chorobu) a zobrazování srdečních tepen (invazivní koronární angiografie) k rozšíření srdečních tepen za účelem měření rozdílu v tlaku způsobeného zúžením v jedné nebo více tepnách. Během srdeční katetrizace je přes Vaši stehenní nebo radiální (od lokte k zápěstí) tepnu aplikována dlouhá tenká trubička nazývaná katétr, která je následně zavedena skrz Vaše krevní cévy do Vašeho srdce. Lékař provádějící katetrizaci může také s ohledem na zúžení zjištěné v jedné nebo více srdečních tepnách požadovat měření rozdílu v tlaku (frakční průtoková rezerva).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Rapiscan

Neužívejte přípravek Rapiscan:

- jestliže máte pomalý srdeční tep (*srdeční blokáda vysokého stupně nebo onemocnění sinusového uzlu*) a nemáte zavedený kardiostimulátor.
- jestliže trpíte bolestí na hrudi, která se objevuje nepředvídatelně (*nestabilní angina pectoris*) a která se po léčbě nezlepšila.
- jestliže máte nízký krevní tlak (*hypotenze*).

- jestliže trpíte srdečním selháním.
- jestliže jste alergický(á) na regadenoson nebo na kteroukoli další složku přípravku Rapiscan (uvedenou v bodě 6).

Před užitím přípravku Rapiscan se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

Dříve než je Vám přípravek Rapiscan podán, Váš lékař musí vědět:

- jestli jste někdy měl(a) **závažný problém se srdcem** (*například srdeční infarkt nebo neobvyklý srdeční rytmus*).
- jestli máte srdeční rytmus, při kterém je Váš srdeční tep velmi rychlý nebo nepravidelný (fibrilace síní nebo flutter síní).
- jestli máte vysoký krevní tlak, který není upraven léčbou, zejména pokud je doprovázen nedávnými epizodami krvácení z nosu, bolestí hlavy nebo rozmazaným nebo dvojitým viděním.
- jestli se u Vás vyskytly epizody „malé mrtvice“ (označovaná jako tranzitorní ischemická ataka).
- jestli máte poruchu srdečního rytmu zvanou **syndrom dlouhého intervalu QT**.
- jestli se u Vás vyskytly případy **srdeční blokády** (která může zpomalovat činnost srdce) nebo máte **velmi pomalý srdeční tep**.
- jestli máte jakýkoli problém se **srdcem** nebo s **krevními cévami**, zejména takový, který se **zhorší**, když se Váš krevní tlak sníží. To může zahrnovat nízký objem krve (*způsobený například závažným příjmem nebo dehydratací nebo užíváním přípravků na odvodnění*), zánět kolem srdce (*perikarditidu*) a některé formy onemocnění srdeční chlopně nebo tepny (*jako například zúžení srdeční tepny nebo chlopně*).
- jestliže máte onemocnění, které způsobuje záchvaty (křeče), jako je např. epilepsie, nebo jestliže jste někdy měl(a) záchvaty.
- jestli máte **astma** nebo **plicní onemocnění**.

Před podáním injekce informujte svého lékaře, pokud se Vás týká něco z výše uvedeného.

Děti a dospívající

Přípravek Rapiscan nemá být používán u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Rapiscan

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláštní péče se musí věnovat u následujících léčivých přípravků:

- **theofylin**, léčivo používané k léčbě astmatu a jiných plicních chorob, **se nesmí použít alespoň 12 hodin předtím**, než je Vám podán přípravek Rapiscan, protože by mohl blokovat účinek přípravku Rapiscan.
- **dipyridamol**, léčivý přípravek používaný k prevenci krevních sraženin, **se nesmí použít alespoň 2 dny předtím**, než je Vám podán přípravek Rapiscan, protože by mohl změnit účinek přípravku Rapiscan.

Přípravek Rapiscan s jídlem a pitím

Nejezte jídlo a nepijte nápoje s obsahem kofeinu (například čaj, kávu, kakao, kolu nebo čokoládu) alespoň 12 hodin předtím, než je Vám podán přípravek Rapiscan, a to z toho důvodu, že kofein může ovlivnit účinek přípravku Rapiscan.

Těhotenství a kojení

Dříve než je Vám podán přípravek Rapiscan, informujte svého lékaře:

- Pokud **jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Neexistují adekvátní údaje o používání přípravku Rapiscan u těhotných žen. Ve studiích na zvířatech byly pozorovány škodlivé účinky, není však známo, zda existuje riziko pro lidi. Váš lékař Vám podá přípravek Rapiscan pouze v případě, že je to nevyhnutelně nutné.
- Pokud **kojíte**. Není známo, zda je přípravek Rapiscan vylučován do lidského mléka a bude Vám podán pouze tehdy, když je Váš lékař přesvědčený, že je to nutné. Kojení musíte přerušit na dobu alespoň 10 hodin po podání přípravku Rapiscan.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete používat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Rapiscan Vám může způsobit závratě. Může způsobovat další příznaky (bolest hlavy nebo dušnost), které by mohly ovlivňovat Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tyto účinky obvykle netrvají déle než 30 minut. Neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud se tyto účinky nezlepší.

Přípravek Rapiscan obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. Po podání přípravku Rapiscan Vám bude podána injekce s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), která obsahuje 45 mg sodíku. Nutno vzít v úvahu, jestliže jste na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Rapiscan podává

Přípravek Rapiscan je podáván injekcí zdravotnickým pracovníkem (lékařem, zdravotní sestrou nebo zdravotním technikem) ve zdravotnickém zařízení, kde je možné sledovat Vaše srdce a krevní tlak. Je podán injekcí přímo do žíly jako jedna dávka 400 mikrogramů v 5 ml roztoku. Podání injekce trvá asi 10 sekund. Podaná dávka nezávisí na Vaší hmotnosti.

Dostanete rovněž injekci s roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (5 ml) a injekci s malým množstvím diagnostické látky.

Po podání injekce přípravku Rapiscan se Váš srdeční tep rychle zvýší. Váš srdeční tep a krevní tlak bude sledován.

Po podání injekce přípravku Rapiscan musíte zůstat sedět nebo ležet tak dlouho, až se Váš srdeční tep a krevní tlak vrátí na Vaše normální hodnoty. Lékař, zdravotní sestra nebo zdravotní technik Vám řeknou, kdy můžete vstát.

Po uplynutí dostatečného času na to, aby se diagnostická látka dostala do srdečního svalu, Vám bude pořízen snímek srdce.

Během katetrizace srdečních tepen může Váš lékař s ohledem na zúžení zjištěné v jedné nebo více srdečních tepnách také měřit rozdíly v tlaku (známé také jako frakční průtoková rezerva – FFR).

Pokud to bude považováno za nezbytné, může být pro takové měření rozdíl tlaku v průběhu stejné katetrizační procedury nejméně 10 minut po první dávce injekčně podána druhá dávka 400 mikrogramů. Hodnoty tepové frekvence a krevního tlaku budou sledovány v průběhu celé procedury.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Rapiscan, než mělo být

Po podání příliš velkého množství přípravku Rapiscan se u některých osob objevilo zrudnutí, závratě a zvýšený srdeční tep. Jestliže se Váš lékař domnívá, že máte závažné nežádoucí účinky, nebo že účinky přípravku Rapiscan trvají příliš dlouho, může Vám podat injekci léčivého přípravku zvaného aminofylin, který tyto účinky zmírňuje.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Rapiscan nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky jsou obvykle mírné. Obvykle se objevují brzy po podání injekce přípravku Rapiscan a **obvykle odezní během 30 minut**. Obvykle není potřebná jejich léčba.

Závažnější nežádoucí účinky zahrnují:

- náhlé zastavení srdce nebo poškození srdce, srdeční blokáda (porucha srdečního elektrického signálu, kdy signál nemůže projít z horních do spodních komor), zrychlený srdeční tep.

- nízký krevní tlak, který může vést k mdlobám nebo „malé mrtvici“ (zahrnující ochablost svalů obličeje nebo neschopnost mluvit). Vzácně může přípravek Rapiscan způsobit mrtvici (známá také jako cévní mozková příhoda).
- alergická reakce, která může způsobit vyrážku, podlitiny, otok pod kůží v okolí očí nebo hrdla, stažení hrdla a dýchací potíže a která se může objevit okamžitě nebo s odstupem po injekci přípravku Rapiscan.

Pokud se domníváte, že máte závažné nežádoucí účinky, ihned informujte svého lékaře. Váš lékař Vám může podat injekci léčivého přípravku zvaného aminofylin, který tyto účinky zmírňuje.

Velmi časté

(mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- bolest hlavy, závratě
- dušnost
- bolest na hrudi
- změny v testech sledování srdeční činnosti (elektrokardiogram)
- zarudnutí
- nepříjemné pocity v oblasti žaludku

Časté

(mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- bolest srdce (angina pectoris), neobvyklý srdeční rytmus, zrychlený srdeční tep, pocit vynechání srdečního tepu, chvění (flutter) srdce, nebo příliš silný nebo rychlý tep (palpitace)
- nízký krevní tlak
- svírání v krku, dráždění v krku, kašel
- zvracení, nevolnost (pocit na zvracení)
- celkový špatný pocit nebo pocit slabosti
- nadměrné pocení
- bolest zad, rukou a nohou, šije nebo čelisti
- nepříjemný pocit v oblasti kostí a svalů
- mravenčení, snížená citlivost, změny chuti
- nepříjemný pocit v ústech

Méně časté

(mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- náhlé zastavení srdce nebo poškození srdce, srdeční blokáda (porucha srdečního elektrického signálu, kdy signál nemůže projít z horní do spodní komory), pomalý srdeční tep
- křeče, mdloba, „malá mrtvice“ (zahrnující ochablost svalů obličeje nebo neschopnost mluvení), snížená vnímavost (která může zahrnovat stav hlubokého bezvědomí – kóma), třes, ospalost
- alergická reakce, která může způsobit vyrážku, podlitiny, otok pod kůží v okolí očí nebo hrdla, stažení hrdla, dýchací potíže
- sípání
- zrychlený dech
- vysoký krevní tlak, bledost, studené ruce a nohy
- rozmazané vidění, bolest očí
- úzkost, potíže se spánkem
- zvonění v uších
- plynatost, průjem, mimovolní únik stolice
- zarudnutí pokožky
- bolest v kloubech
- bolest nebo nepříjemné pocity v oblasti vpichu injekce, celková bolest těla

Není známo

(frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- potíže s dýcháním (bronchospasmus)
- zástava dýchání

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rapiscan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Rapiscan po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičky za „EXP“. Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Přípravek Rapiscan se nesmí používat, jestliže je roztok zabarvený nebo obsahuje pevné částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Za uchovávání a likvidaci tohoto léčivého přípravku bude odpovědný zdravotnický personál.

6. Obsah balení a další informace

Co Rapiscan obsahuje

Léčivou látkou v přípravku Rapiscan je regadenoson. Jedna lahvička injekčního roztoku přípravku Rapiscan obsahuje 400 mikrogramů regadenosonu v 5 ml roztoku.

Dalšími složkami jsou: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, propylenglykol, dinatrium-edetát, voda pro injekci.

Jak Rapiscan vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční roztok Rapiscan je čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic. Rapiscan je dodáván v krabičce obsahující jednorázovou skleněnou injekční lahvičku s kaučukovou zátkou a hliníkovým krytem. Rapiscan je dodáván ve skleněné injekční lahvičce o objemu 5 ml nebo 7 ml.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norsko

Výrobci:

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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Str. 5

D-82515 Wolfratshausen
Německo

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek Rapiscan se má podat jako rychlá, 10sekundová injekce do periferní žíly za použití katétru či jehly o velikosti 22 G nebo větších.

Okamžitě po injekci přípravku Rapiscan je třeba podat 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Diagnostická látka pro zobrazení perfuze myokardu má být podána během 10-20 sekund po podání injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Diagnostickou látku je možné podat přímo do stejného katétru jako přípravek Rapiscan.

Pro měření FFR má být léčivý přípravek Rapiscan podán jako rychlá, 10sekundová injekce do periferní žíly za použití katétru či jehly o velikosti 22 G nebo větších. Okamžitě po injekci přípravku Rapiscan je třeba podat 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Musí být dodrženy obvyklé techniky katetrizace a měření FFR a hodnota FFR má být měřena jako nejnižší hodnota poměru Pd/Pa dosažená při stabilním stavu maximální hyperémie.

Pokud to bude považováno za nezbytné, může být v průběhu stejné katetrizační procedury pro měření FFR nejméně 10 minut po první dávce injekčně podána druhá dávka 400 mikrogramů.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Tento léčivý přípravek se před podáním musí pohledem zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice nebo není zabarvený.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Další informace naleznete v úplném znění souhrnu údajů o přípravku.