

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapiscan 400 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 400 μικρογραμμάρια ρεγαδενοσόνης (80 μικρογραμμάρια/ml).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα
Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το Rapiscan είναι ένας επιλεκτικός στεφανιαίος αγγειοδιαστολέας για χρήση στους ενήλικες ως παράγοντας φαρμακολογικού στρες για:

- την απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (*myocardial perfusion imaging*, MPI) με ραδιονουκλίδιο σε ασθενείς που αδυνατούν να υποβληθούν σε επαρκή κόπωση μέσω άσκησης.
- τη μέτρηση της κλασματικής εφεδρείας ροής (*fractional flow reserve*, FFR) μιας στένωσης στεφανιαίας αρτηρίας κατά τη διάρκεια επεμβατικής στεφανιαίας αγγειογραφίας, όταν δεν αναμένεται επανάληψη των μετρήσεων FFR (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή με το Rapiscan περιορίζεται στη χρήση εντός ιατρικών εγκαταστάσεων που διαθέτουν εξοπλισμό καρδιακής παρακολούθησης και ανάνηψης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι μία εφάπαξ ένεση των 400 μικρογραμμάτων ρεγαδενοσόνης (5 ml) σε μια περιφερική φλέβα, χωρίς να απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε σχέση με το σωματικό βάρος.

Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση οποιωνδήποτε προϊόντων που περιέχουν μεθυλοξανθίνες (π.χ. καφεΐνη) καθώς και οποιωνδήποτε φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θεοφυλλίνη τουλάχιστον 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του Rapiscan (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν είναι δυνατό, η διπυριδαμόλη πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από τη χορήγηση του Rapiscan (βλ. παράγραφο 4.5).

Η αμινοφυλλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετριάσει τις σοβαρές και/ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες στη ρεγαδενοσόνη αλλά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό ενός σπασμού που προκλήθηκε από το Rapiscan (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ρεγαδενοσόνη προκαλεί μια ταχεία αύξηση του καρδιακού ρυθμού (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε καθιστή ή ύπτια θέση και να παρακολουθούνται σε συχνά διαστήματα μετά από την ένεση μέχρι οι παράμετροι του ΗΚΓ, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση να επιστρέψουν στα επίπεδα πριν από τη χορήγηση της δόσης.

Επαναλαμβανόμενη χρήση

Για χρήση σε MPI με ραδιονουκλίδιο: Αυτό το προϊόν προορίζεται να χορηγείται μόνο μία φορά εντός μιας περιόδου 24 ωρών. Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα της επαναλαμβανόμενης χρήσης αυτού του προϊόντος εντός 24 ωρών δεν έχουν περιγραφεί.

Για χρήση σε FFR: Αυτό το προϊόν προορίζεται να χορηγείται περισσότερο από δύο φορές, με διαφορά τουλάχιστον 10 λεπτών, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 24 ωρών. Όταν χορηγείται δύο φορές με διαφορά 10 λεπτών σε μια περίοδο 24 ωρών, δεν διατίθενται πλήρη δεδομένα για την ασφάλεια της δεύτερης ένεσης με Rapiscan.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρεγαδενοσόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με ραδιονουκλίδιο (radionuclide myocardial perfusion imaging, MPI):

- Το Rapiscan πρέπει να χορηγείται ως μια ταχεία ένεση 10 δευτερολέπτων σε μια περιφερική φλέβα χρησιμοποιώντας καθετήρα ή βελόνα διαμέτρου 22 G ή μεγαλύτερης.
- Αμέσως μετά από την ένεση του Rapiscan, πρέπει να χορηγούνται 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Το ραδιοφάρμακο για την απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης πρέπει να χορηγείται 10-20 δευτερόλεπτα μετά από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το ραδιοφάρμακο μπορεί να ενεθεί απευθείας στον ίδιο καθετήρα όπως και το Rapiscan.

Κλασματική εφεδρεία ροής (fractional flow reserve, FFR):

- Το Rapiscan πρέπει να χορηγείται ως μια ταχεία ένεση 10 δευτερολέπτων σε μια περιφερική φλέβα, χρησιμοποιώντας καθετήρα ή βελόνα διαμέτρου 22 G ή μεγαλύτερης.
- Αμέσως μετά από την ένεση του Rapiscan, πρέπει να χορηγούνται 10 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Η FFR πρέπει να υπολογίζεται ως η χαμηλότερη τιμή Pd/Pa που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια υπεραιμίας σταθερής κατάστασης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός (AV) αποκλεισμός ή δυσλειτουργία του φλεβόκομβου, εκτός εάν οι συγκεκριμένοι ασθενείς φέρουν λειτουργικό τεχνητό βηματοδότη.
- Ασταθής στηθάγχη που δεν έχει σταθεροποιηθεί με ιατρική θεραπεία.
- Σοβαρή υπόταση.
- Μη αντιρροπούμενες καταστάσεις καρδιακής ανεπάρκειας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ρεγαδενοσόνη έχει το δυναμικό να προκαλέσει σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών που παρατίθενται παρακάτω (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). Απαιτείται συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων σε συχνά διαστήματα μέχρι οι παράμετροι του ΗΚΓ, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση να επιστρέψουν στα επίπεδα πριν από τη χορήγηση της δόσης. Η ρεγαδενοσόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και να χορηγείται μόνο σε ιατρικές εγκαταστάσεις που διαθέτουν εξοπλισμό καρδιακής παρακολούθησης και ανάνηψης. Η αμινοφυλλίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις που κυμαίνονται από 50 mg έως 250 mg μέσω βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης (50 mg έως 100 mg σε χρονικό διάστημα 30-60 δευτερολέπτων) για να μετριάσει τις σοβαρές και/ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες στη ρεγαδενοσόνη αλλά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό ενός σπασμού που προκλήθηκε από τη ρεγαδενοσόνη.

Μυοκαρδιακή ισχαιμία

Η ισχαιμία που επάγεται από παράγοντες φαρμακολογικού στρες όπως η ρεγαδενοσόνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα θανατηφόρο καρδιακή ανακοπή, απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ρεγαδενοσόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Κλινικές δοκιμές MPI με ραδιονουκλίδιο που διεξάχθηκαν με ρεγαδενοσόνη απέκλεισαν ασθενείς με πρόσφατο (εντός 3 μηνών) έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Κλινικές δοκιμές για τη μέτρηση της FFR απέκλεισαν ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή εντός 5 ημερών από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός και αποκλεισμός κολποκοιλιακού κόμβου

Οι αγωνιστές των υποδοχέων αδενosίνης, συμπεριλαμβανομένης της ρεγαδενοσόνης μπορούν να καταστείλουν τον φλεβοκομβοκολπικό (SA) και τον AV κόμβο και μπορεί να προκαλέσουν πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού AV αποκλεισμό ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία.

Υπόταση

Οι αγωνιστές των υποδοχέων αδενosίνης, συμπεριλαμβανομένης της ρεγαδενοσόνης, επάγουν αρτηριακή αγγειοδιαστολή και υπόταση. Ο κίνδυνος σοβαρής υπότασης μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, υποογκαιμία, στένωση του αριστερού κύριου κλάδου της στεφανιαίας αρτηρίας, στενωτική βαλβιδική καρδιοπάθεια, περικαρδίτιδα ή περικαρδιακή συλλογή ή στενωτική νόσο της καρωτίδας με αγγειοεγκεφαλική ανεπάρκεια.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Η ρεγαδενοσόνη ενδέχεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης, γεγονός που σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε υπερτασική κρίση (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος σημαντικών αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης ενδέχεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ανεξέλεγκτη υπέρταση. Θα πρέπει να μελετάται η καθυστέρηση χορήγησης της ρεγαδενοσόνης έως ότου η αρτηριακή πίεση είναι καλά ελεγχόμενη.

Συνδυασμός με άσκηση

Η χρήση της ρεγαδενοσόνης περιλαμβάνοντας άσκηση έχει σχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες

ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, υπέρτασης, συγκοπής και καρδιακής ανακοπής. Οι ασθενείς που είχαν οποιαδήποτε συμπτώματα ή σημεία υποδηλωτικά οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια άσκησης ή ανάληψης είναι πιθανό να βρίσκονται σε εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να προκαλέσει παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 4.8). Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν επίσης υπάρξει αναφορές αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ).

Κίνδυνος σπασμών

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν χορηγείται η ρεγαδενοσόνη σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών ή άλλων παραγόντων κινδύνου για σπασμούς, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, θεοφυλλίνες, τραμαδόλη, συστηματικώς χορηγούμενα στεροειδή και κινολόνες).

Η αμινοφυλλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή που έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις καθώς ενδέχεται να παρατείνει ένα σπασμό ή να προκαλέσει πολλαπλούς σπασμούς εξαιτίας της προσπασμωδικής δράσης της. Επομένως η χορήγηση της αμινοφυλλίνης αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό ενός σπασμού που προκλήθηκε από τη ρεγαδενοσόνη δεν συνιστάται.

Κολπική μαρμαρυγή ή κολπικός πτερυγισμός

Η ρεγαδενοσόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού πτερυγισμού. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν υπάρξει περιπτώσεις επιδείνωσης ή υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής μετά από χορήγηση της ρεγαδενοσόνης.

Βρογχοσυστολή

Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να προκαλέσει βρογχοσυστολή και αναπνευστική ανακοπή (βλ. παράγραφο 4.8), ιδιαίτερα σε ασθενείς με γνωστή ή υποπτευόμενη βρογχοσπαστική νόσο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή άσθμα. Πρέπει να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη βρογχοδιασταλτική θεραπεία και μέτρα ανάληψης πριν από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης.

Σύνδρομο μακρού QT

Η ρεγαδενοσόνη διεγείρει την συμπαθητική λειτουργία και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών σε ασθενείς με σύνδρομο μακρού QT.

Προειδοποιήσεις σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Ωστόσο, η ένεση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χορηγούμενη μετά τη ρεγαδενοσόνη, περιέχει 45 mg νατρίου. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεθυλοξανθίνες

Οι μεθυλοξανθίνες (π.χ. καφεΐνη και θεοφυλλίνη) είναι μη ειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων αδενosίνης και μπορεί να παρεμβληθούν στην αγγειοδιασταλτική δραστηριότητα της ρεγαδενοσόνης (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση οποιωνδήποτε φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθυλοξανθίνες καθώς και οποιωνδήποτε φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θεοφυλλίνη τουλάχιστον 12 ώρες πριν από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διτυριδαμόλη

Η διτυριδαμόλη αυξάνει τα επίπεδα της αδενosίνης στο αίμα και η απόκριση στη ρεγαδενοσόνη μπορεί να μεταβληθεί όταν αυξάνονται τα επίπεδα αδενosίνης στο αίμα. Όταν είναι δυνατό, η διτυριδαμόλη πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από τη χορήγηση της

ρεγαδενοσόνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιοενεργά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε κλινικές μελέτες, η ρεγαδενοσόνη χορηγήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν άλλα καρδιοενεργά φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. β-αποκλειστές, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, αναστολείς ΜΕΑ, νιτρικά, καρδιακούς γλυκοσίδες και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης) χωρίς εμφανείς επιδράσεις στο προφίλ ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας της ρεγαδενοσόνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Η ρεγαδενοσόνη δεν αναστέλλει το μεταβολισμό των υποστρωμάτων για τα CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, το οποίο υποδεικνύει ότι είναι απίθανο να μεταβάλλει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η ρεγαδενοσόνη δεν αναστέλλει σημαντικά τους μεταφορείς OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 ή ENT2 στο 1 μΜ και αυτά τα δεδομένα δεν επαρκούν για να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τον κίνδυνο αλληλεπιδράσεων στο επίπεδο αυτών των μεταφορέων, δεδομένου ότι στις περισσότερες περιπτώσεις αξιολογήθηκε μία μόνο συγκέντρωση. Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να ενεργεί ως ήπιος αναστολέας στον ενεργό νεφρικό μεταφορέα, στον 6 οργανικό κατιονικό μεταφορέα 2 (OCT2) και έχει διαπιστωθεί να είναι πιθανώς υπόστρωμα για μεταφορά μέσω BCRP, ENT1 ή ENT2. Ωστόσο, δεδομένης της προτεινόμενης διάρκειας χρήσης,

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διαθέθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ρεγαδενοσόνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα σχετικά με την προγεννητική και την μεταγεννητική ανάπτυξη δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Εμβρυοτοξικότητα, αλλά όχι τερατογένεση, παρατηρήθηκε σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η ρεγαδενοσόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεγαδενοσόνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση της ρεγαδενοσόνης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα αποφευχθεί η χορήγηση της ρεγαδενοσόνης, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα. Εάν χορηγηθεί η ρεγαδενοσόνη, η γυναίκα δεν πρέπει να θηλάσει για τουλάχιστον 10 ώρες (δηλ. τουλάχιστον 5 φορές την ημίσεια ζωή απέκκρισης πλάσματος) μετά από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με τη ρεγαδενοσόνη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η χορήγηση της ρεγαδενοσόνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, κεφαλαλγία και δύσπνοια (βλ. παράγραφο 4.8) σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από τη χορήγηση. Εντούτοις, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και παροδικές, οι οποίες επιλύονται εντός 30 λεπτών από τη λήψη της ρεγαδενοσόνης. Συνεπώς, η ρεγαδενοσόνη αναμένεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας και την επίλυση αυτών των αντιδράσεων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους περισσότερους ασθενείς που έλαβαν ρεγαδενοσόνη στις κλινικές

δοκιμές ήταν ήπιες, παροδικές (συνήθως επιλύθηκαν εντός 30 λεπτών από τη λήψη της ρεγαδενοσόνης) και δεν χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν σε περίπου 80% των ασθενών.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης σε ένα σύνολο 1.651 ασθενών/ατόμων ήταν: δύσπνοια (29%), κεφαλαλγία (27%), έξαψη (23%), θωρακικός πόνος (19%), μεταβολές διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (18%), γαστρεντερική δυσφορία (15%) και ζάλη (11%).

Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία (ενδεχομένως σχετιζόμενη με θανατηφόρο καρδιακή ανακοπή, απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου), υπόταση με αποτέλεσμα συγκοπή και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, αυξημένη αρτηριακή πίεση που οδηγεί σε υπέρταση και υπερτασικές κρίσεις, και αποκλεισμό SA/AV κόμβου με αποτέλεσμα πρώτου, δευτέρου ή τρίτου βαθμού AV αποκλεισμό ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία που απαιτεί παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Σημεία υπερευαισθησίας (εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα, αναφυλαξία ή/και συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού) ενδέχεται να έχουν άμεση ή καθυστερημένη έναρξη. Η αμινοφυλλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετριάσει τις σοβαρές ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες στη ρεγαδενοσόνη αλλά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό ενός σπασμού που προκλήθηκε από τη ρεγαδενοσόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών για τη ρεγαδενοσόνη βασίζεται σε δεδομένα ασφαλείας από κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβάνοντας: Εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα, αναφυλαξία ή/και συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	
Όχι συχνές	Άγχος, αϋπνία.
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές	Παραίσθησία, υπαίσθησία, δυσγευσία
Όχι συχνές	Σπασμοί, συγκοπή, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, μη ανταπόκριση σε ερεθίσματα, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, τρόμος, υπνηλία
Σπάνιες	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	
Όχι συχνές	Θολή όραση, οφθαλμικός πόνος
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	
Όχι συχνές	Εμβοές
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	
Πολύ συχνές	Μεταβολές διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
Συχνές	Στηθάγγη, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, άλλες ανωμαλίες του ΗΚΓ συμπεριλαμβανομένου επιμηκυμένου διορθωμένου διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
Όχι συχνές	Καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, πλήρης AV αποκλεισμός, βραδυκαρδία, κολπικός περφυγισμός, πρόσφατη έναρξη, επιδείνωση ή υποτροπή κολπικής μαρμαρυγής
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	
Πολύ συχνές	Εξάψη
Συχνές	Υπόταση
Όχι συχνές	Υπέρταση, ωχρότητα, περιφερικό αίσθημα κρύου
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	
Πολύ συχνές	Δύσπνοια
Συχνές	Σφίξιμο του λαιμού, ερεθισμός του λαιμού, βήχας
Όχι συχνές	Ταχύπνοια, συριγμός
Μη γνωστές	Βρογχόσπασμος, Αναπνευστική ανακοπή
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές	Γαστρεντερική δυσφορία
Συχνές	Εμετός, ναυτία, στοματική δυσφορία
Όχι συχνές	Κοιλιακή διάταση, διάρροια, ακράτεια κοπράνων
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές	Υπεριδρωσία
Όχι συχνές	Ερύθημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές	Πόνος στην πλάτη, στον αυχένα ή στις σιαγόνες, πόνος στα άκρα, μυοσκελετική δυσφορία
Όχι συχνές	Αρθραλγία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές	Θωρακικός πόνος
Συχνές	Αίσθημα κακουχίας, εξασθένηση
Όχι συχνές	Πόνος στο σημείο της ένεσης, γενικευμένος πόνος στο σώμα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ισχαιμία που επάγεται από παράγοντες φαρμακολογικού στρες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα θανατηφόρο καρδιακή ανακοπή, απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πριν από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος εξοπλισμός καρδιακής ανάνηψης και εκπαιδευμένο προσωπικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός και αποκλεισμός κολποκοιλιακού κόμβου

Η ρεγαδενοσόνη μπορεί να καταστείλει τους SA και AV κόμβους και μπορεί να προκαλέσουν πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού AV αποκλεισμό ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία που να απαιτεί παρέμβαση. Στις κλινικές δοκιμές, πρώτου βαθμού AV αποκλεισμός (επιμήκυνση PR > 220 msec) αναπτύχθηκε στο 3% των ασθενών εντός 2 ωρών από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης. Παροδικός δεύτερου βαθμού AV αποκλεισμός με έναν απόντα παλμό παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή που έλαβε ρεγαδενοσόνη. Από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν τρίτου βαθμού καρδιακός αποκλεισμός και ασυστολία εντός λεπτών από τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης.

Υπόταση

Οι αγωνιστές των υποδοχέων αδενosίνης, συμπεριλαμβανομένης της ρεγαδενοσόνης, επάγουν αρτηριακή αγγειοδιαστολή και υπόταση. Στις κλινικές δοκιμές, μειωμένη συστολική πίεση (> 35 mm Hg) παρατηρήθηκε στο 7% των ασθενών και μειωμένη διαστολική πίεση (> 25 mm Hg) παρατηρήθηκε στο 4% ασθενών εντός 45 λεπτών από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης. Ο κίνδυνος σοβαρής υπότασης μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, υποογκαιμία, στένωση του αριστερού κύριου κλάδου της στεφανιαίας αρτηρίας, στενωτική βαλβιδική καρδιοπάθεια, περικαρδίτιδα ή περικαρδιακή συλλογή ή στενωτική νόσο της καρωτίδας με αγγειοεγκεφαλική ανεπάρκεια. Από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν συγκοπή και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Σε κλινικές δοκιμές, αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση (≥ 50 mm Hg) παρατηρήθηκε στο 0,7% των ασθενών και αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση (≥ 30 mm Hg) στο 0,5% των ασθενών. Οι περισσότερες αυξήσεις επιλύθηκαν εντός 10 έως 15 λεπτών, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις, αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε 45 λεπτά μετά τη χορήγηση.

Σύνδρομο μακρού QT

Η ρεγαδενοσόνη αυξάνει τον συμπαθητικό τόνο, προκαλώντας μια αύξηση στον καρδιακό ρυθμό και μια βράχυνση του διαστήματος QT. Σε έναν ασθενή με σύνδρομο μακρού QT, η συμπαθητική διέγερση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα λιγότερο βραχυμένο διάστημα QT από ό,τι είναι φυσιολογικό και επίσης μπορεί να προκαλέσει παράδοξη αύξηση του διαστήματος QT. Σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να παρουσιαστεί το φαινόμενο του συνδρόμου R-on-T, όπου ένας επιπλέον παλμός διακόπτει το κύμα T του προηγούμενου παλμού, αυξάνοντας τον κίνδυνο κοιλιακής ταχυαρρυθμίας.

Κεφαλαλγία

Κεφαλαλγία αναφέρθηκε από το 27% των ατόμων που έλαβαν ρεγαδενοσόνη στις κλινικές δοκιμές. Η κεφαλαλγία θεωρήθηκε σοβαρή στο 3% των ατόμων.

Ηλικιωμένοι

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 75 ετών, n = 321) είχαν παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (< 65 ετών, n = 1.016), αλλά είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπότασης (2% έναντι < 1%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, συμπτώματα έξαψης, ζάλης και αυξημένου καρδιακού ρυθμού αξιολογήθηκαν ως μη ανεκτά σε δόσεις ρεγαδενοσόνης άνω των 0,02 mg/kg.

Αντιμετώπιση

Η αμινοφυλλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετριάσει σοβαρές ή επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες της ρεγαδενοσόνης. Δεν συνιστάται η χορήγηση αμινοφυλλίνης, αποκλειστικά με σκοπό τον τερματισμό μιας επαγόμενης από ρεγαδενοσόνη κρίσης (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Καρδιολογική θεραπεία, άλλα καρδιολογικά σκευάσματα, κωδικός ATC: C01EB21

Μηχανισμός δράσης

Η ρεγαδενοσόνη είναι ένας αγωνιστής χαμηλής συγγένειας ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) για τον A2A υποδοχέα αδενosίνης, με τουλάχιστον 10 φορές χαμηλότερη συγγένεια για τον A1 υποδοχέα αδενosίνης ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) και πολύ χαμηλή, εάν όχι καμία, συγγένεια για τους A2B και A3 υποδοχείς αδενosίνης. Η ενεργοποίηση του A2A υποδοχέα αδενosίνης παράγει στεφανιαία αγγειοδιαστολή και αυξάνει τη στεφανιαία αιματική ροή (*coronary blood flow*, CBF). Παρά τη χαμηλή συγγένεια για τον A2A υποδοχέα αδενosίνης, η ρεγαδενοσόνη έχει υψηλή ισχύ για αύξηση της στεφανιαίας αγωγιμότητας σε καρδιές που απομονώθηκαν από αρουραίους και ινδικά χοιρίδια, με τιμές EC50 6,4 nM και 6,7-18,6 nM, αντίστοιχα. Η ρεγαδενοσόνη παρουσιάζει εκλεκτικότητα (≥ 215 φορές) για την αύξηση της στεφανιαίας αγωγιμότητας (A2A-μεσολαβούμενη απόκριση) σε σχέση με την επιβράδυνση της καρδιακής AV κομβικής αγωγιμότητας (A1-μεσολαβούμενη απόκριση), όπως μετριέται από το χρόνο AV αγωγιμότητας (καρδιά αρουραίου) ή το διάστημα S-H (καρδιά ινδικού χοιριδίου). Η ρεγαδενοσόνη κατά προτίμηση αυξάνει την αιματική ροή στις στεφανιαίες σε σχέση με τις περιφερικές (πρόσθιο σκέλος, εγκέφαλος, πνεύμονας) αρτηριακές αγγειακές κοίτες στον αναισθητοποιημένο σκύλο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στεφανιαία αιματική ροή

Η ρεγαδενοσόνη προκαλεί ταχεία αύξηση της CBF η οποία διατηρείται για μικρό χρονικό διάστημα. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιαίο καθετηριασμό, χρησιμοποιήθηκε υπερηχογραφία Doppler παλμικού κύματος για τη μέτρηση της μέσης μέγιστης ταχύτητας (*average peak velocity*, APV) της CBF πριν από και μέχρι 30 λεπτά μετά από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης (400 μικρογραμμάρια, ενδοφλέβια). Η μέση APV αυξήθηκε περισσότερο από δύο φορές την αρχική τιμή σε 30 δευτερόλεπτα και μειώθηκε λιγότερο από το μισό της μέγιστης επίδρασης εντός 10 λεπτών (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μυοκαρδιακή πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου είναι ανάλογη με την CBF. Επειδή η ρεγαδενοσόνη αυξάνει την αιματική ροή στις φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες με μικρή ή καμία αύξηση στις στενωτικές αρτηρίες, η ρεγαδενοσόνη προκαλεί σχετικά μικρότερη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σε αγγειακές περιοχές που τροφοδοτούνται από στενωτικές αρτηρίες. Η μυοκαρδιακή πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου μετά από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης είναι συνεπώς μεγαλύτερη σε περιοχές που αιματώνονται από φυσιολογικές σε σχέση με στενωτικές αρτηρίες. Το ίδιο ισχύει για τη μέτρηση της FFR όπου η μέγιστη μυοκαρδιακή αιματική ροή είναι μειωμένη παρουσία σοβαρής στένωσης στεφανιαίας αρτηρίας.

Απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με ραδιονουκλίδιο (radionuclide myocardial perfusion imaging, MPI)

Αιμοδυναμικές επιδράσεις

Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζουν ταχεία αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Η μεγαλύτερη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή (21 bpm) εμφανίζεται περίπου 1 λεπτό μετά από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης. Ο καρδιακός ρυθμός επιστρέφει στην αρχική τιμή εντός 10 λεπτών. Οι μεταβολές της συστολικής πίεσης και της διαστολικής πίεσης ήταν κυμαινόμενες, με μέγιστη μέση μεταβολή στη συστολική πίεση -3 mm Hg και στη διαστολική πίεση -4 mm Hg περίπου 1 λεπτό μετά από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης. Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε αύξηση στην αρτηριακή πίεση (μέγιστη συστολική πίεση 240 mm Hg και μέγιστη διαστολική πίεση 138 mm Hg).

Επιδράσεις στην αναπνευστική λειτουργία

Οι υποδοχείς αδενোসίνης A2B και A3 συμμετείχαν στην παθοφυσιολογία της βρογχοσυστολής σε επιρρεπή άτομα (π.χ. ασθματικοί). Σε μελέτες *in vitro*, η ρεγαδενοσόνη καταδείχθηκε ότι έχει μικρή συγγένεια σύνδεσης για τους υποδοχείς αδενোসίνης A2B και A3. Η συχνότητα εμφάνισης μείωσης του FEV1 $> 15\%$ από την αρχική τιμή μετά από τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης αξιολογήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Στην πρώτη μελέτη σε 49 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ, ο ρυθμός μείωσης του FEV1 $> 15\%$ από την αρχική τιμή ήταν 12% και 6% μετά από τη χορήγηση της δόσης ρεγαδενοσόνης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα ($p = 0,31$). Στη δεύτερη μελέτη σε 48 ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα οι οποίοι είχαν προηγουμένως δείξει ότι παρουσιάζουν αντιδράσεις βρογχοσυστολής στη μονοφωσφορική αδενοσίνη, ο ρυθμός μείωσης του FEV1 $> 15\%$ από την αρχική τιμή ήταν ο ίδιος (4%) τόσο μετά από τη χορήγηση της δόσης ρεγαδενοσόνης όσο και του εικονικού φαρμάκου. Στην τρίτη μελέτη σε 1009 ασθενείς με ήπιο ή μέτριο άσθμα ($n=537$) και μέτρια ή βαριά ΧΑΠ ($n=472$) η συχνότητα εμφάνισης μείωσης του FEV1 $> 15\%$ από την αρχική τιμή ήταν 1,1% και 2,9% σε ασθενείς με άσθμα ($p=0,15$) και 4,2% και 5,4% σε ασθενείς με ΧΑΠ ($p=0,58$) μετά από τη χορήγηση της δόσης ρεγαδενοσόνης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στην πρώτη και στη δεύτερη μελέτη, αναφέρθηκε δύσπνοια ως ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από τη χορήγηση της δόσης ρεγαδενοσόνης (61% για ασθενείς με ΧΑΠ, 34% για ασθενείς με άσθμα) ενώ κανένα άτομο δεν παρουσίασε δύσπνοια μετά από τη χορήγηση της δόσης εικονικού φαρμάκου. Στην τρίτη μελέτη αναφέρθηκε δύσπνοια πιο συχνά έπειτα από χορήγηση ρεγαδενοσόνης (18% για ασθενείς με ΧΑΠ, 11% για ασθενείς με άσθμα) παρά με το εικονικό φάρμακο, αλλά σε μικρότερο ρυθμό από ό,τι αναφέρθηκε κατά την κλινική ανάπτυξη (βλ. Παράγραφο 4.8). Σχέση μεταξύ αυξημένης βαρύτητας της νόσου και αυξημένης συχνότητας εμφάνισης δύσπνοιας ήταν εμφανής σε ασθενείς με άσθμα, αλλά όχι σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η χρήση θεραπείας με βρογχοδιασταλτικά για τα συμπτώματα δεν ήταν διαφορετική μεταξύ της ρεγαδενοσόνης και του εικονικού φαρμάκου. Η δύσπνοια δεν συσχετίστηκε με μείωση του FEV1.

Κλασματική εφεδρεία ροής (fractional flow reserve, FFR)

Αιμοδυναμικές επιδράσεις

Κατά τη μέτρηση της FFR, ο χρόνος έως τη μέγιστη υπεραιμία ήταν 30 ± 13 δευτερόλεπτα. Η μέση διάρκεια του υπεραϊμικού πλατώ ήταν 163 (± 169) δευτερόλεπτα και η μέγιστη υπεραϊμία είχε διάρκεια τουλάχιστον 19 δευτερόλεπτα σε 90% των ασθενών. Ωστόσο, στον μεμονωμένο ασθενή η διάρκεια της υπεραϊμίας κυμαινόταν από 10 δευτερόλεπτα έως περισσότερο από 10 λεπτά. Η υπεραϊμία μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις μεταξύ του υπομέγιστου και του μέγιστου έως ότου εξαφανιστεί σιγά σιγά. Το παράθυρο 10 δευτερολέπτων υπεραϊμίας σταθερής κατάστασης μπορεί να είναι πολύ μικρό για την πραγματοποίηση εκτενών μετρήσεων της πίεσης για την αξιολόγηση περίπλοκης ή διάχυτης νόσου των στεφανιαίων αρτηριών. Η επανάληψη της δοσολογίας εντός 10 λεπτών – εκτός από ασθενείς στους οποίους η διάρκεια της υπεραϊμίας ήταν μεγαλύτερη από 10 λεπτά – είχε παρόμοια επίδραση στο μέγιστο και τη διάρκεια της μέγιστης υπεραϊμίας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι κλινικές μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρεγαδενοσόνης σε ασθενείς για τους οποίους ενδείκνυται φαρμακολογικό στρες για MPI με ραδιονουκλίδιο και μέτρηση της FFR.

Φαρμακολογικό στρες για MPI με ραδιονουκλίδιο

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρεγαδενοσόνης για φαρμακολογικό στρες για MPI με ραδιονουκλίδιο προσδιορίστηκαν σε σχέση με την αδενοσίνη σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες (ADVANCE MPI 1 και ADVANCE MPI 2) σε 2.015 ασθενείς με γνωστή ή υποπτευόμενη στεφανιαία αρτηριακή νόσο οι οποίοι παραπέμφθηκαν για κλινικά ενδεικνυόμενο φαρμακολογικό

στρες για MPI. Ένα σύνολο 1.871 από αυτούς τους ασθενείς είχαν απεικονίσεις που θεωρήθηκαν έγκυρες για την αξιολόγηση της κύριας αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένων 1.294 (69%) ανδρών και 577 (31%) γυναικών με διάμεση ηλικία τα 66 έτη (εύρος ηλικίας 26-93 έτη). Κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε μια αρχική σάρωση κόπωσης χρησιμοποιώντας αδενοσίνη (έγχυση 6 λεπτών χρησιμοποιώντας δόση 0,14 mg/kg/min, χωρίς άσκηση) με πρωτόκολλο απεικόνισης gated SPECT (*single photon emission computed tomography*, υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλών φωτονίων) με ραδιονουκλίδιο. Μετά από την αρχική σάρωση, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ρεγαδενοσόνη είτε σε αδενοσίνη και υποβλήθηκαν σε δεύτερη σάρωση κόπωσης με το ίδιο πρωτόκολλο απεικόνισης με ραδιονουκλίδιο με εκείνο που χρησιμοποιήθηκε για την αρχική σάρωση. Ο διάμεσος χρόνος μεταξύ των σαρώσεων ήταν 7 ημέρες (εύρος 1-104 ημέρες).

Τα πιο συχνά καρδιαγγειακά ιστορικά συμπεριλάμβαναν υπέρταση (81%), μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (*coronary artery bypass graft*, CABG), διαδερμική διαυλική στεφανιαία αγγειοπλαστική (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) ή στεντ (51%), στηθάγχη (63%) και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (41%) ή αρρυθμία (33%), ενώ άλλα ιατρικά ιστορικά συμπεριλάμβαναν διαβήτη (32%) και ΧΑΠ (5%). Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό σοβαρής μη ελεγχόμενης κοιλιακής αρρυθμίας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης ή ιστορικό AV αποκλεισμού μεγαλύτερου από πρώτου βαθμού ή με συμπτωματική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου ή καρδιακό μόσχευμα αποκλείστηκαν. Ένας αριθμός ασθενών έλαβε καρδιοενεργά φαρμακευτικά προϊόντα κατά την ημέρα της σάρωσης, συμπεριλαμβανομένων β-αποκλειστών (18%), αποκλειστών διαύλων ασβεστίου (9%) και νιτρικών (6%).

Η σύγκριση των απεικονίσεων που ελήφθησαν με τη ρεγαδενοσόνη με εκείνες που ελήφθησαν με την αδενοσίνη πραγματοποιήθηκε ως εξής. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο 17 τομών, ο αριθμός των τομών που παρουσίαζαν αναστρέψιμη βλάβη αιμάτωσης υπολογίστηκε για την αρχική μελέτη της αδενοσίνης και την τυχαιοποιημένη μελέτη που ελήφθη με χρήση της ρεγαδενοσόνης ή της αδενοσίνης. Στη δεξαμενή του πληθυσμού της μελέτης, 68% των ασθενών είχαν 0-1 τομές που παρουσίαζαν αναστρέψιμες βλάβες στην αρχική σάρωση, 24% είχαν 2-4 τομές και 9% είχαν ≥ 5 τομές. Το ποσοστό συμφωνίας για την απεικόνιση που ελήφθη με τη ρεγαδενοσόνη ή την αδενοσίνη σε σχέση με την αρχική απεικόνιση με την αδενοσίνη υπολογίστηκε προσδιορίζοντας πόσο συχνά οι ασθενείς που είχαν εκχωρηθεί σε κάθε αρχική κατηγορία με την αδενοσίνη (0-1, 2-4, 5-17 αναστρέψιμες τομές) τοποθετήθηκαν στην ίδια κατηγορία με την τυχαιοποιημένη σάρωση. Τα ποσοστά συμφωνίας για τη ρεγαδενοσόνη και την αδενοσίνη υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος των ποσοστών συμφωνίας και στις τρεις κατηγορίες που προσδιορίστηκαν από την αρχική σάρωση. Οι μελέτες ADVANCE MPI 1 και ADVANCE MPI 2, μεμονωμένα και σε συνδυασμό, κατέδειξαν ότι η ρεγαδενοσόνη είναι παρόμοια με την αδενοσίνη στην αξιολόγηση του βαθμού αναστρέψιμων ανωμαλιών αιμάτωσης:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1.113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Συνδυασμένες μελέτες (n = 1.871)
Ποσοστό συμφωνίας Αδενοσίνη – Αδενοσίνη (\pm SE)	61 \pm 3%	64 \pm 4%	62 \pm 3%
Αριθμός ασθενών (n)	372	259	631
Ποσοστό συμφωνίας Αδενοσίνη – Ρεγαδενοσόνη (\pm SE)	62 \pm 2%	63 \pm 3%	63 \pm 2%
Αριθμός ασθενών (n)	741	499	1.240
Διαφορά ποσοστών (Ρεγαδενοσόνη – Αδενοσίνη) (\pm SE)	1 \pm 4%	-1 \pm 5%	0 \pm 3%
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	-7,5, 9,2%	-11,2, 8,7%	-6,2, 6,8%

Στις μελέτες ADVANCE MPI 1 και ADVANCE MPI 2, τα σταθμισμένα κάππα Cicchetti-Allison και Fleiss-Cohen της διάμεσης βαθμολογίας τριών «τυφλών» αξιολογητών όσον αφορά την κατηγορία μεγέθους ισχαιμίας (χωρίς να μετρώνται τομές με φυσιολογική πρόσληψη σε κατάσταση ανάπαυσης και ήπια/αμφίβολη μείωση στην πρόσληψη σε κατάσταση κόπωσης ως ισχαιμικές) για τις συνδυασμένες μελέτες της ρεγαδενοσόνης με τη σάρωση αδενοσίνης ήταν μέτρια, 0,53 και 0,61, αντίστοιχα, όπως ήταν τα σταθμισμένα κάππα δύο διαδοχικών σαρώσεων αδενοσίνης, 0,50 και 0,55, αντίστοιχα.

Υποβέλτιση δοκιμασία κοπώσεως

Στη μελέτη EXERRT αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρεγαδενοσόνης σε

ασθενείς με υποβέλτιστο στρες άσκησης σε ανοικτή τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας όταν η ρεγαδενοσόνη χορηγήθηκε είτε στα 3 λεπτά κατά τη διάρκεια της ανάκαμψης (άσκηση με ρεγαδενοσόνη) είτε σε ηρεμία 1 ώρα αργότερα (μόνο ρεγαδενοσόνη).

Όλοι οι 1404 ασθενείς υποβλήθηκαν σε σάρωση για την απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (MPI) σε κατάσταση ηρεμίας σύμφωνα με τις οδηγίες ASNC 2009.

Οι ασθενείς άρχισαν άσκηση χρησιμοποιώντας ένα κλασικό ή τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν $\geq 85\%$ του μέγιστου προβλεπόμενου καρδιακού ρυθμού (MPHR) και / ή ≥ 5 METS (μεταβολικά ισοδύναμα), μεταφέρθηκαν σε βράδιση ανάκαμψης 3-5 λεπτών, όπου κατά τα πρώτα 3 λεπτά της ανάκαμψης οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1: 1 .

Ως εκ τούτου, 1147 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: 578 ασθενείς από την ομάδα άσκησης με ρεγαδενοσόνη και 569 από την ομάδα ρεγαδενοσόνης μόνο σε είτε 3 λεπτά ανάκαμψης (για την ομάδα άσκησης με ρεγαδενοσόνη) ή σε ηρεμία 1 ώρα αργότερα (για την ομάδα ρεγαδενοσόνης μόνο).

Οι ασθενείς και από τις δύο ομάδες (άσκηση με ρεγαδενοσόνη και ρεγαδενοσόνη μόνο) υποβλήθηκαν σε απεικόνιση SPECT Myocardial Perfusion Imaging (MPI) σε διάστημα 60-90 λεπτών μετά τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης.

Ο αρχικός έλεγχος MPI σε κατάσταση ηρεμίας και οι έλεγχοι MPI για την ομάδα άσκησης με ρεγαδενοσόνη και την ομάδα με ρεγαδενοσόνη μόνο αποτέλεσαν τη φάση MPI 1.

Στη συνέχεια, οι ασθενείς και από τις δύο ομάδες επέστρεψαν 1-14 ημέρες αργότερα, για να υποβληθούν σε δεύτερη μελέτη στρες MPI με ρεγαδενοσόνη χωρίς άσκηση.

Οι αρχικές μελέτες MPI σε κατάσταση ηρεμίας και οι μελέτες χωρίς άσκηση μετά από 1-14 ημέρες και από τις δύο ομάδες αποτελούν τη φάση MPI 2.

Οι λήψεις από τις φάσεις MPI 1 και MPI 2 συγκρίθηκαν για παρουσία ή απουσία ελλειμμάτων αιμάτωσης.

Το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των ευρυμάτων της φάσης MPI 1 (άσκηση με ρεγαδενοσόνη) και της MPI 2 ήταν παρόμοιο με το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ MPI 1 (ρεγαδενοσόνη μόνο) και MPI 2.

Για δύο ασθενείς από την ομάδα άσκησης με ρεγαδενοσόνη, αναφέρθηκε σοβαρό ανεπιθύμητο καρδιακό συμβάν. Κατά την ανασκόπηση των περιπτώσεων, και οι δύο ασθενείς, εμφάνισαν ισχαιμικά συμπτώματα και μεταβολές ΗΚΓ κατά τη διάρκεια άσκησης ή ανάκαμψης πριν από τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν ρεγαδενοσόνη 1 ώρα μετά από ανεπαρκές στρες άσκησης.

Μέτρηση της FFR

Για τη μέτρηση της FFR, διενεργήθηκαν πέντε ανεξάρτητες μελέτες. Συνολικά 249 ασθενείς, κλινικά ενδεδειγμένοι για στεφανιαία αγγειογραφία με επεμβατική μέτρηση της FFR, έλαβαν ρεγαδενοσόνη, 88 ασθενείς από τους οποίους έλαβαν ρεγαδενοσόνη εις διπλούν. Η FFR μετρήθηκε μετά από ενδοφλέβια έγχυση αδενοσίνης και ενδοφλέβια έγχυση ρεγαδενοσόνης (400 μg). Αρχικά χορηγήθηκε αδενοσίνη, η οποία συνοδεύτηκε από ρεγαδενοσόνη καθώς η υπεραιμία ενδέχεται να έχει απρόβλεπτη διάρκεια και συγκρίθηκαν οι μετρούμενες τιμές της FFR.

Οι πιο συχνές καρδιαγγειακές παθήσεις ήταν ασθενείς με ιατρικό ιστορικό υπέρτασης, δισλιπιδαιμία/υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, προηγούμενο PCI και προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Για τη μέτρηση της FFR, διαγνώστηκε επαγόμενη ισχαιμία σύμφωνα με τη μέτρηση FFR 0,8 ($>0,8$ αντιπροσωπεύει την απουσία επαγώγιμης ισχαιμίας έναντι $\leq 0,8$ που αντιπροσωπεύει την παρουσία επαγώγιμης ισχαιμίας). Η αδενοσίνη αντιμετωπίστηκε ως το χρυσό πρότυπο για την εκτίμηση της ευαισθησίας, της ειδικότητας και του ποσοστού ακρίβειας.

Μελέτη	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Συμφωνία ταξινόμησης Συντελεστής κάρπια του Cohen
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Αμινοφυλλίνη

Η αμινοφυλλίνη (100 mg χορηγούμενη με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε χρονικό διάστημα 60 δευτερολέπτων) ενιόμενη 1 λεπτό μετά από τη χορήγηση 400 μικρογραμμάτων ρεγαδενοσόνης σε άτομα που υποβάλλονται σε καρδιακό καθετηριασμό, αποδείχθηκε ότι μειώνει τη διάρκεια απόκρισης της στεφανιαίας αιματικής ροής στη ρεγαδενοσόνη, μετρούμενη με υπερηχογραφία Doppler παλμικού κύματος. Η αμινοφυλλίνη έχει χρησιμοποιηθεί για να μετριάσει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη ρεγαδενοσόνη (βλ. παράγραφο 4.4)

Επιδράσεις της καφεΐνης

Σε μια μελέτη με ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονταν σε φαρμακολογική πίεση με ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με ρεγαδενοσόνη, τυχαίοι μόνον να λάβουν εικονικό φάρμακο (n=66) ή καφεΐνη (200 mg, n=70 ή 400 mg, n=71) που χορηγήθηκε 90 λεπτά πριν από την εξέταση, η καφεΐνη διακύβευσε τη διαγνωστική ακρίβεια ανίχνευσης μη αναστρέψιμων ελλειμμάτων αιμάτωσης (p<0,001). Δεν υπήρξε στατιστική διαφορά μεταξύ 200 mg και 400 mg καφεΐνης με ρεγαδενοσόνη. Επίσης, δεν υπήρξε εμφανής επίδραση των 200 mg ή των 400 mg καφεΐνης στις συγκεντρώσεις ρεγαδενοσόνης στο πλάσμα.

Δοκιμές ασφάλειας και ανεκτικότητας

Στις μελέτες ADVANCE MPI 1 και ADVANCE MPI 2, τα ακόλουθα προκαθορισμένα τελικά σημεία ασφάλειας και ανεκτικότητας για τη σύγκριση της ρεγαδενοσόνης με την αδενοσίνη πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα: (1) μια αθροισμένη βαθμολογία της παρουσίας και της σοβαρότητας των ομάδων συμπτωμάτων έξαψη, θωρακικός πόνος και δύσπνοια ήταν χαμηλότερη με τη ρεγαδενοσόνη (0,9 ± 0,03) από ό,τι με την αδενοσίνη (1,3 ± 0,05) και (2) οι ομάδες συμπτωμάτων έξαψη (21% έναντι 32%), θωρακικός πόνος (28% έναντι 40%) και «πόνος στο λαιμό, στον αυχένα ή τις σιαγόνες» (7% έναντι 13%) ήταν λιγότερο συχνές με τη ρεγαδενοσόνη. Η συχνότητα εμφάνισης της κεφαλαλγίας (25% έναντι 16%) ήταν μεγαλύτερη με τη ρεγαδενοσόνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ρεγαδενοσόνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με διαταραχές μυοκαρδιακής αιμάτωσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεγαδενοσόνη χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση για φαρμακολογικό στρες με MPI με ραδιοουκλίδιο. Το προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου της ρεγαδενοσόνης σε υγιείς εθελοντές είναι στη φύση του πολυεκθετικό και χαρακτηρίζεται καλύτερα από το μοντέλο 3 διαμερισμάτων. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ρεγαδενοσόνης επιτυγχάνεται εντός 1 έως 4 λεπτών μετά από την ένεση της ρεγαδενοσόνης και είναι παράλληλη με την έναρξη της φαρμακοδυναμικής απόκρισης (βλ. παράγραφο 5.1). Η ημίσεια ζωή αυτής της αρχικής φάσης είναι περίπου 2 έως 4 λεπτά. Ακολουθεί μια ενδιάμεση φάση, με ημίσεια ζωή κατά μέσο όρο 30 λεπτών που συμπίπτει με την απώλεια της φαρμακοδυναμικής επίδρασης. Η τελική φάση αποτελείται από μια μείωση στη συγκέντρωση πλάσματος με ημίσεια ζωή περίπου 2 ωρών. Εντός του εύρους δόσης των 0,003-0,02 mg/kg (ή περίπου 0,18-1,2 mg) σε υγιή άτομα, η κάθαρση, η τελική ημίσεια ζωή ή ο όγκος κατανομής δεν φαίνεται να εξαρτώνται από τη δόση.

Κατανομή

Η ρεγαδενοσόνη συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (25-30%).

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ρεγαδενοσόνης είναι άγνωστος στους ανθρώπους. Η επώαση με ηπατικά μικροσώματα αρουραίου, σκύλου και ανθρώπου, καθώς και με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα δεν παρήγαγε ανιχνεύσιμους μεταβολίτες της ρεγαδενοσόνης. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση ¹⁴C-ραδιοσημασμένης ρεγαδενοσόνης σε αρουραίους και σκύλους, η περισσότερη ραδιενέργεια (85-96%) απεκκρίθηκε με τη μορφή αμετάβλητης ρεγαδενοσόνης. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός της ρεγαδενοσόνης δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην απέκκριση της ρεγαδενοσόνης.

Αποβολή

Σε υγιείς εθελοντές, το 57% της δόσης ρεγαδενοσόνης αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα (εύρος 19-77%), με μέση νεφρική κάθαρση πλάσματος γύρω στα 450 ml/min, δηλ. πάνω από το ρυθμό πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η νεφρική σωληναριακή απέκκριση παίζει ρόλο στην απέκκριση της ρεγαδενοσόνης.

Πολλαπλές ενέσεις

Έως τρεις διαδοχικές ενέσεις ρεγαδενοσόνης (100 και 200 μg) έχουν ελεγχθεί σε υγιείς εθελοντές, και δύο διαδοχικές δόσεις των 400 μg σε υγιείς εθελοντές, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους έχει αξιολογηθεί η FFR. Παροδική, δοσοεξαρτώμενη αύξηση της καρδιακής συχνότητας εμφανίστηκε ύστερα από τη χορήγηση κάθε δόσης ρεγαδενοσόνης, ενώ δεν παρατηρήθηκε σταθερή σχετιζόμενη με τη δόση επίδραση στη συστολική αρτηριακή πίεση. Οι μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος αυξήθηκαν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και μέσω των διαδοχικών δόσεων όπως παρατηρείται σε υγιείς εθελοντές.

Ειδικοί πληθυσμοί

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού που συμπεριέλαβε δεδομένα από άτομα και ασθενείς κατέδειξε ότι η κάθαρση της ρεγαδενοσόνης μειώνεται παράλληλα με μια μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) και αυξάνεται με το αυξημένο σωματικό βάρος. Η ηλικία, το φύλο και η φυλή έχουν ελάχιστη επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεγαδενοσόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η διάθεση της ρεγαδενοσόνης μελετήθηκε σε 18 άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρική δυσλειτουργία και 6 υγιή άτομα. Με την αυξανόμενη νεφρική δυσλειτουργία, από ήπια (CLcr 50 έως < 80 ml/min) έως μέτρια (CLcr 30 έως < 50 ml/min) έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr < 30 ml/min), το κλάσμα της ρεγαδενοσόνης που απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα και η νεφρική κάθαρση μειώθηκαν, με αποτέλεσμα αυξημένες ημίσειες ζωές απέκκρισης και τιμές AUC, σε σύγκριση με υγιή άτομα (CLcr ≥ 80 ml/min). Εντούτοις, οι μέγιστες παρατηρούμενες συγκεντρώσεις πλάσματος καθώς και οι εκτιμήσεις των όγκων κατανομής ήταν παρόμοιες σε όλες τις ομάδες. Τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στα πρώιμα στάδια μετά από τη χορήγηση της δόσης, όταν παρατηρούνται οι περισσότερες φαρμακολογικές επιδράσεις. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεγαδενοσόνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση δεν έχουν αξιολογηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Πάνω από το 55% της δόσης ρεγαδενοσόνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα και παράγοντες που μειώνουν την κάθαρση δεν επηρεάζουν τη συγκέντρωση πλάσματος στα πρώιμα στάδια μετά από τη χορήγηση της δόσης όταν παρατηρούνται κλινικά σημαντικές φαρμακολογικές επιδράσεις. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ρεγαδενοσόνης δεν έχουν ακόμα αξιολογηθεί ειδικά σε άτομα με διάφορους βαθμούς ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η post-hoc ανάλυση των δεδομένων από δύο κλινικές δοκιμές Φάσης 3 κατέδειξε ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεγαδενοσόνης δεν επηρεάστηκαν σε ένα μικρό υποσύνολο ασθενών με εργαστηριακές τιμές, που υποδεικνύουν μειωμένη ηπατική λειτουργία (αύξηση τρανσαμινάσης κατά 2,5 φορές ή αύξηση χολερυθρίνης ορού ή χρόνου προθρομβίνης κατά 1,5 φορά). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, η ηλικία έχει ελάχιστη επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεγαδενοσόνης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ρεγαδενοσόνης δεν έχουν ακόμα μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (< 18 ετών).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σημεία τοξικότητας για τη μητέρα και το έμβρυο παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια (μειωμένο βάρος εμβρύων, καθυστερήσεις στην οστεοποίηση [αρουραίοι], μειωμένο μέγεθος νεογνών και μειωμένος αριθμός ζώντων εμβρύων [κουνέλια]), αλλά όχι τερατογένεση. Εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση ρεγαδενοσόνης, αλλά σε δόσεις επαρκώς ανώτερες της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας καθώς και προγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φωσφορικό δινάτριο διϋδρικό
Δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό
Προπυλενογλυκόλη
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml διάλυμα σε φιαλίδιο μίας χρήσης από γυαλί τύπου 1 με πόμα εισχώρησης από (βουτυλικό) ελαστικό και σφράγιση από αλουμίνιο.

Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Νορβηγία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/643/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06/09/2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24/04/2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye, Hereford
HR3 5PG
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapiscan 400 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα
ρεγαδενοςόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 400 μικρογραμμάρια ρεγαδενοςόνης (80 μικρογραμμάρια/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Φωσφορικό δινάτριο διϋδρικό, δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό, προπυλενογλυκόλη, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, ύδωρ για ενέσιμα

Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιείτε το προϊόν μόνο σε ιατρικές εγκαταστάσεις με εξοπλισμό καρδιακής παρακολούθησης και ανάνηψης.
Για διαγνωστικούς σκοπούς μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Νορβηγία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/643/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rapiscan 400 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα
Ρεγαδενοσόνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

400 μικρογραμμάρια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rapiscan 400 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα ρεγαδενοσόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rapiscan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rapiscan
3. Πώς χορηγείται το Rapiscan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rapiscan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rapiscan και ποια είναι η χρήση του

Το Rapiscan περιέχει τη δραστική ουσία ρεγαδενοσόνη. Αυτή ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «στεφανιαίοι αγγειοδιαστολείς». Προκαλεί διαστολή των καρδιακών αρτηριών και αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Αυτό προκαλεί μεγαλύτερη ροή αίματος προς τους μύες της καρδιάς.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το Rapiscan χρησιμοποιείται σε έναν τύπο καρδιολογικής σάρωσης σε ενήλικους, που ονομάζεται «απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης».

Η σάρωση χρησιμοποιεί μια ραδιενεργό ουσία που ονομάζεται «ραδιοφάρμακο» για τη δημιουργία απεικονίσεων. Αυτές οι απεικονίσεις δείχνουν πόσο καλά ρέει το αίμα στους μύες της καρδιάς. Συνήθως, η άσκηση σε ένα διάδρομο γυμναστικής χρησιμοποιείται για να φέρει την καρδιά σε κατάσταση κόπωσης πριν από μια σάρωση. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, μια μικρή ποσότητα ραδιοφαρμάκου ενίεται στο σώμα, συχνά σε μια φλέβα στο χέρι. Κατόπιν λαμβάνονται απεικονίσεις της καρδιάς. Ο γιατρός μπορεί τότε να δει εάν οι μύες της καρδιάς λαμβάνουν αρκετή αιματική ροή όταν βρίσκεται σε συνθήκες κόπωσης.

Εάν δεν μπορείτε να ασκηθείτε αρκετά ώστε να προκαλέσετε επαρκή κατάσταση κόπωσης στην καρδιά, το Rapiscan θα χορηγηθεί με ένεση για την παροχή συνθηκών κόπωσης παρόμοιου μεγέθους στην καρδιά για την αύξηση της ροής του αίματος.

Το Rapiscan χρησιμοποιείται επίσης κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού και της απεικόνισης των αρτηριών της καρδιάς (επεμβατική στεφανιαία αγγειογραφία) για τη διεύρυνση των αρτηριών της καρδιάς με σκοπό τη μέτρηση της διαφοράς στην πίεση, η οποία προκαλείται από μια στένωση εντός ή περισσοτέρων αρτηριών. Κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού της καρδιάς, ένας επιμήκης λεπτός σωλήνας που ονομάζεται καθετήρας εισέρχεται είτε διαμέσου της μηριαίας είτε της κερκιδικής αρτηρίας και οδηγείται διαμέσου των αιμοφόρων αγγείων σας προς στην καρδιά. Ο γιατρός που πραγματοποιεί τον καθετηριασμό ενδέχεται επίσης να επιθυμεί να μετρήσει τη διαφορά στην πίεση (κλασματική εφεδρεία ροής) που οφείλεται σε μια στένωση που ανιχνεύεται σε μία ή περισσότερες από τις αρτηρίες της καρδιάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το Rapiscan

Μην πάρετε το Rapiscan:

- εάν έχετε αργό καρδιακό ρυθμό (υψηλού βαθμού καρδιακό αποκλεισμό ή νόσο του φλεβόκομβου) και δεν φέρετε βηματοδότη.
- εάν έχετε θωρακικό πόνο που παρουσιάζεται απρόβλεπτα (ασταθή στηθάγχη) και δεν έχει βελτιωθεί μετά από αγωγή.
- εάν έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση).
- εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια.
- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρεγαδενοσόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Rapiscan

Ο γιατρός σας χρειάζεται να γνωρίζει προτού σας χορηγήσει το Rapiscan:

- εάν είχατε **πρόσφατο σοβαρό καρδιακό πρόβλημα** (για παράδειγμα καρδιακή προσβολή ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό).
- εάν έχετε καρδιακό ρυθμό όπου ο καρδιακός παλμός σας είναι πολύ γρήγορος ή ακανόνιστος (κολπική μαρμαρυγή ή κολπικός πτερυγισμός)
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν είναι ελεγχόμενη, ιδιαίτερα εάν αυτό συνοδεύεται από πρόσφατα επεισόδια ρινορραγίας, κεφαλαλγίας ή θαμπής ή διπλής όρασης.
- εάν είχατε υποστεί επεισόδια μίνι εγκεφαλικών (ονομάζονται παροδικά ισχαιμικά επεισόδια)
- εάν έχετε μια διαταραχή του καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται **σύνδρομο μακρού QT**.
- εάν έχετε επεισόδια **καρδιακού αποκλεισμού** (που μπορεί να επιβραδύνουν την καρδιά) ή **πολύ αργό καρδιακό ρυθμό**.
- -εάν έχετε οποιαδήποτε **κατάσταση της καρδιάς ή των αιμοφόρων αγγείων**, ειδικά μια κατάσταση που **επιδεινώνεται** όταν μειώνεται η αρτηριακή σας πίεση. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν χαμηλό όγκο αίματος (που προκαλείται, για παράδειγμα, από σοβαρή διάρροια ή αφυδάτωση ή λήψη διουρητικών χαπιών), φλεγμονή γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα) και ορισμένες μορφές νόσου των καρδιακών βαλβίδων ή αρτηριών (για παράδειγμα, αορτική ή μιτροειδική στένωση).
- εάν έχετε μια κατάσταση που προκαλεί κρίσεις (σπασμούς), όπως επιληψία, ή εάν είχατε ποτέ κρίσεις.
- εάν έχετε άσθμα ή νόσο των πνευμόνων.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, **ενημερώστε το γιατρό σας προτού σας χορηγηθεί η ένεση.**

Παιδιά και έφηβοι

Το Rapiscan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Rapiscan

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με τα ακόλουθα φάρμακα:

- η **θεοφυλλίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων νόσων των πνευμόνων, **δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τουλάχιστον 12 ώρες προτού σας χορηγηθεί το Rapiscan** διότι μπορεί να εμποδίσει τη δράση του Rapiscan.
- η **διπυριδαμόλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αποφυγή θρόμβων αίματος, **δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τουλάχιστον δύο ημέρες προτού σας χορηγηθεί το Rapiscan** διότι μπορεί να αλλάξει τη δράση του Rapiscan.

Το Rapiscan με τροφές και ποτά

Μην καταναλώνετε τροφές ή πίνετε ποτά που περιέχουν καφεΐνη (για παράδειγμα, τσάι, καφέ, κακάο, ποτά τύπου κόλα ή σοκολάτα) για τουλάχιστον 12 ώρες προτού σας χορηγηθεί το Rapiscan. Αυτό γιατί η καφεΐνη μπορεί να επηρεάσει τη δράση του Rapiscan.

Κύηση και θηλασμός

Προτού σας χορηγηθεί το Rapiscan, ενημερώστε το γιατρό σας:

- εάν **είσθε έγκυος**, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος, ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Δεν διατίθενται επαρκείς πληροφορίες από τη χρήση του Rapiscan σε έγκυες γυναίκες. Έχουν παρατηρηθεί επιβλαβείς επιδράσεις σε μελέτες σε ζώα, αλλά δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει κίνδυνος για τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει το Rapiscan μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.
- εάν **θηλάζετε**. Δεν είναι γνωστό εάν το Rapiscan μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και θα σας χορηγηθεί μόνο εάν ο γιατρός σας κρίνει πως είναι απαραίτητο. Πρέπει να αποφύγετε το θηλασμό για τουλάχιστον 10 ώρες αφότου σας χορηγηθεί το Rapiscan.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Rapiscan μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη. Μπορεί να προκαλέσει άλλα συμπτώματα (πονοκέφαλο ή δύσπνοια) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Αυτές οι επιδράσεις συνήθως δεν διαρκούν για περισσότερο από 30 λεπτά. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές μέχρι να βελτιωθούν αυτές οι επιδράσεις.

Το Rapiscan περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Μετά τη χορήγηση του Rapiscan, θα σας χορηγηθεί μια ένεση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), η οποία περιέχει 45 mg νατρίου. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν βρίσκεστε σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πως χορηγείται το Rapiscan

Το Rapiscan ενίεται από έναν επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης (έναν γιατρό, νοσηλεύτη ή τεχνολόγο ιατρικών εφαρμογών) εντός ιατρικών εγκαταστάσεων όπου είναι δυνατή η παρακολούθηση της καρδιάς σας και της αρτηριακής σας πίεσης. Ενίεται απευθείας σε μία φλέβα, ως εφάπαξ δόση των 400 μικρογραμμαρίων σε διάλυμα των 5 ml – η ένεση χρειάζεται περίπου 10 δευτερόλεπτα για να ολοκληρωθεί. Η ενιόμενη δόση δεν εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος.

Θα σας χορηγηθεί επίσης μια ένεση διαλύματος 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου (5 ml) και μια ένεση μικρής ποσότητας ραδιενεργού ουσίας (ραδιοφάρμακο).

Όταν σας χορηγηθεί το Rapiscan, ο καρδιακός ρυθμός σας θα αυξηθεί γρήγορα. Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή σας πίεση θα παρακολουθούνται.

Μετά από την ένεση του Rapiscan, θα χρειαστεί να καθίσετε ή να ξαπλώσετε μέχρι ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή σας πίεση να επιστρέψουν στα φυσιολογικά σας επίπεδα. Ο γιατρός, ο νοσηλεύτης ή ο τεχνολόγος ιατρικών εφαρμογών θα σας πουν πότε μπορείτε να σηκωθείτε.

Μια σάρωση της καρδιάς σας θα πραγματοποιηθεί αφού έχει περάσει το απαραίτητο χρονικό διάστημα που θα επιτρέψει στο ραδιοφάρμακο να φθάσει στο μυοκάρδιο.

Κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού των αρτηριών της καρδιάς, ο γιατρός σας ενδέχεται να μετρήσει τη διαφορά πίεσης (επίσης γνωστή ως κλασματική εφεδρεία ροής – FFR) που οφείλεται σε στένωση σε μία ή περισσότερες αρτηρίες της καρδιάς.

Εάν κριθεί αναγκαίο, μια δεύτερη δόση των 400 μικρογραμμαρίων μπορεί να ενεθεί τουλάχιστον 10 λεπτά μετά την πρώτη δόση για τέτοια μέτρηση της διαφοράς πίεσης κατά τη διάρκεια της ίδιας διαδικασίας καθετηριασμού. Η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση θα παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Rapiscan από την κανονική

Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν έξαψη, ζάλη και αυξημένο καρδιακό ρυθμό όταν τους χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση Rapiscan. Εάν ο γιατρός σας νομίζει ότι έχετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή οι επιδράσεις του Rapiscan διαρκούν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να σας χορηγηθεί μια ένεση ενός φαρμάκου που ονομάζεται αμινοφυλλίνη, το οποίο μειώνει αυτές τις επιδράσεις.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες. Κανονικά αρχίζουν σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από την ένεση του Rapiscan και **συνήθως εξαφανίζονται εντός 30 λεπτών**. Δεν χρειάζεται συνήθως καμία αγωγή για την αντιμετώπισή τους.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

- αφνίδια διακοπή της καρδιάς ή βλάβη στην καρδιά, καρδιακός αποκλεισμός (μια διαταραχή του ηλεκτρικού σήματος της καρδιάς, όπου το σήμα δεν μπορεί να περάσει από τους άνω στους κάτω θαλάμους), γρήγορος καρδιακός παλμός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα λιποθυμία ή πολύ μικρά εγκεφαλικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένης αδυναμίας κινήσεων του προσώπου και ανικανότητας για ομιλία). Σπάνια, το Rapiscan μπορεί να προκαλέσει κάποιο εγκεφαλικό (γνωστό επίσης ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).
- αλλεργική αντίδραση η οποία μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα, πομφούς, διόγκωση κάτω από το δέρμα κοντά στα μάτια ή στο λαιμό, συσφιγτικό αίσθημα λαιμού, και δυσκολία στην αναπνοή ενδέχεται να παρουσιαστεί αμέσως ή να έχει καθυστερημένη έναρξη μετά την ένεση με το Rapiscan

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν νομίζετε ότι έχετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί τότε να σας χορηγήσει μια ένεση ενός φαρμάκου που ονομάζεται αμινοφυλλίνη, το οποίο μειώνει αυτές τις επιδράσεις.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(επιπηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10)

- πονοκέφαλος, ζάλη
- δύσπνοια
- θωρακικός πόνος
- μεταβολές στις καρδιακές κυματομορφές (ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- έξαψη
- δυσφορία στο στομάχι

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(επιπηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)

- καρδιακός πόνος (στηθάγχη), μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, γρήγορος καρδιακός παλμός, αίσθημα ότι η καρδιά παραλείπει έναν παλμό, περυσισμός ή πολύ δυνατοί ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι (αίσθημα παλμών)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- σφιξίμο του λαιμού, ερεθισμός του λαιμού, βήχας
- έμετος, ναυτία
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδυναμίας
- υπερβολική εφίδρωση
- πόνος στην πλάτη, στα χέρια, στα πόδια, στον αυχένα ή τις σιαγόνες
- αίσθημα δυσφορίας στα οστά και στους μύες
- μυρμήγκιασμα, μειωμένη αίσθηση, μεταβολές στη γεύση
- αίσθημα δυσφορίας στο στόμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)

- αιφνίδια διακοπή της καρδιάς ή βλάβη στην καρδιά, καρδιακός αποκλεισμός (μια διαταραχή του ηλεκτρικού σήματος της καρδιάς, όπου το σήμα δεν μπορεί να περάσει από τους άνω στους κάτω θαλάμους), αργός καρδιακός παλμός
- σπασμοί, λιποθυμία, πολύ μικρά εγκεφαλικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένης αδυναμίας κινήσεων του προσώπου και ανικανότητας για ομιλία), μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης (που μπορεί να περιλαμβάνει κωματώδη κατάσταση), τρεμούλιασμα, υπνηλία
- αλλεργική αντίδραση η οποία μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα, πομφούς, διόγκωση κάτω από το δέρμα κοντά στα μάτια ή στο λαιμό, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή
- συριγμός
- γρήγορη αναπνοή
- υψηλή αρτηριακή πίεση, ωχρότητα, κρύα άκρα
- θολή όραση, οφθαλμικός πόνος
- άγχος, δυσκολία στον ύπνο
- βόμβος στα αυτιά
- φούσκωμα, διάρροια, ακούσια απώλεια κοπράνων
- ερυθρότητα του δέρματος
- πόνος στις αρθρώσεις
- πόνος ή αίσθημα δυσφορίας γύρω από την περιοχή της ένεσης, πόνος στο σώμα

Μη γνωστές

(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμος)
- αναπνευστική ανακοπή

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσετε το Rapiscan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά..

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά τη EXP/ΛΗΞΗ. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Το Rapiscan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση αλλοίωσης του χρώματος του διαλύματος ή παρουσίας σωματιδιακής ύλης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος. Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη και την απόρριψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπες πληροφορίες

Τι περιέχει το Rapiscan

Η δραστική ουσία στο Rapiscan είναι η ρεγαδενοσόνη. Κάθε φιαλίδιο Rapiscan των 5 ml περιέχει 400 μικρογραμμάρια ρεγαδενοσόνης.

Τα άλλα συστατικά είναι: αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, φωσφορικό δινάτριο διϋδρικό, δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό, προπυλενογλυκόλη, ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Rapiscan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rapiscan ενέσιμο διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια. Το Rapiscan παρέχεται σε ένα κουτί που περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο μίας χρήσης των 5 ml με ελαστικό πώμα εισχώρησης και πώμα με σφράγιση από αλουμίνιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Νορβηγία.

Παρασκευαστής:
AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye, Hereford
HR3 5PG
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Rapiscan πρέπει να χορηγείται ως μια ταχεία ένεση 10 δευτερολέπτων σε μια περιφερική φλέβα χρησιμοποιώντας καθετήρα ή βελόνα διαμέτρου 22 G ή μεγαλύτερης.

Αμέσως μετά από την ένεση του Rapiscan, πρέπει να χορηγούνται 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Το ραδιοφάρμακο για την απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης πρέπει να χορηγείται 10-20 δευτερόλεπτα μετά από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το ραδιοφάρμακο μπορεί να ενεθεί απευθείας στον ίδιο καθετήρα όπως και το Rapiscan.

Για τη μέτρηση της FFR, το Rapiscan πρέπει να χορηγείται ως μια ταχεία ένεση 10 δευτερολέπτων σε μια περιφερική φλέβα χρησιμοποιώντας καθετήρα ή βελόνα διαμέτρου 22 G ή μεγαλύτερης. Αμέσως μετά από την ένεση του Rapiscan, πρέπει να χορηγούνται 10 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Πρέπει να ακολουθούνται πρότυπες μέθοδοι καθετηριασμού και μέτρησης της FFR, και η FFR πρέπει να μετράται ως η χαμηλότερη τιμή Pd/Pa που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια μέγιστης υπεραιμίας σταθερής κατάστασης.

Εάν κριθεί αναγκαίο, μια δεύτερη δόση των 400 μικρογραμμαρίων μπορεί να ενεθεί τουλάχιστον 10 λεπτά μετά την πρώτη δόση για τη μέτρηση της FFR κατά τη διάρκεια της ίδιας διαδικασίας καθετηριασμού.

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για περισσότερες πληροφορίες, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην πλήρη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος..