

ANHANG 1

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapiscan 400 Mikrogramm Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 400 Mikrogramm Regadenoson (80 Mikrogramm/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel darf nur zu diagnostischen Zwecken angewendet werden.

Rapiscan ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen (*myocardial perfusion imaging*, MPI) mit Radionukliden bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rapiscan darf ausschließlich in einer medizinischen Einrichtung erfolgen, in der eine Ausrüstung zur Überwachung der Herzfunktion und zur kardialen Wiederbelebung zur Verfügung steht.

Dosierung

Die empfohlene Dosis besteht in einer Einzelinjektion von 400 Mikrogramm Regadenoson (5 ml) in eine periphere Vene, wobei keine Dosisanpassung entsprechend dem Körpergewicht erforderlich ist.

Die Patienten sollten mindestens 12 Stunden vor der Anwendung von Rapiscan den Verzehr von Produkten vermeiden, die Methylxanthine enthalten (z. B. Koffein), und keine Arzneimittel anwenden, die Theophyllin enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Dipyridamol sollte wenn möglich mindestens zwei Tage vor der Anwendung von Rapiscan abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zur Linderung schwerer und/oder persistierender Nebenwirkungen von Regadenoson kann Aminophyllin angewendet werden, es sollte jedoch nicht ausschließlich Aminophyllin verwendet werden, um einen durch Rapiscan induzierten Anfall zu beenden (siehe Abschnitt 4.4).

Regadenoson bewirkt eine rasche Erhöhung der Herzfrequenz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Patienten sollten nach der Injektion sitzen- oder liegenbleiben und häufig beobachtet werden, bis EKG-Parameter, Herzfrequenz und Blutdruck auf die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind.

Wiederholte Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur einmal innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden. Unbedenklichkeit und Verträglichkeit einer wiederholten Anwendung dieses Arzneimittel innerhalb von 24 Stunden wurden nicht beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Regadenoson bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

- Rapiscan sollte mit einem Katheter oder einer Nadel von 22 Gauge oder größerem Durchmesser als schnelle Injektion über 10 Sekunden in eine periphere Vene verabreicht werden.
- Unmittelbar nach der Injektion von Rapiscan sollten 5 ml einer isotonischen Natriumchlorid-Injektionslösung mg verabreicht werden.
- Das für die Myokardperfusionsaufnahme verwendete radioaktive Arzneimittel sollte
- 10-20 Sekunden nach der isotonischen Natriumchlorid-Injektionslösung mg appliziert werden. Das radioaktive Arzneimittel kann unmittelbar in denselben Katheter injiziert werden wie Rapiscan.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Atrioventrikulärer (AV-) Block zweiten oder dritten Grades oder Sinusknoten-Dysfunktion, es sei denn, diese Patienten verfügen über einen funktionierenden Herzschrittmacher.
- Instabile Angina pectoris, die nicht medikamentös stabilisiert wurde.
- Schwere Hypotonie.
- Dekompensierte Stadien einer Herzinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rapiscan verfügt über das Potenzial, schwerwiegende und lebensbedrohliche Reaktionen herbeizuführen, einschließlich der unten genannten (siehe auch Abschnitt 4.8). Es sollten eine kontinuierliche EKG-Überwachung und häufige Überprüfung der Vitalzeichen erfolgen, bis EKG-Parameter, Herzfrequenz und Blutdruck auf die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind. Rapiscan sollte mit Vorsicht und nur in einer medizinischen Einrichtung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Überwachung der Herzfunktion und zur kardialen Wiederbelebung zur Verfügung steht. Zur Linderung schwerer und/oder persistierender Nebenwirkungen von Rapiscan kann Aminophyllin in Dosen von 50 mg bis 250 mg als langsame intravenöse Injektion verabreicht werden (50 mg bis 100 mg über 30-60 Sekunden), es sollte jedoch nicht ausschließlich Aminophyllin verwendet werden, um einen durch Rapiscan induzierten Anfall zu beenden.

Myokardischämie

Infolge der durch pharmakologische Stressauslöser wie Rapiscan induzierten Ischämie kann es zu tödlichem Herzstillstand, lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien und Myokardinfarkt kommen.

Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt muss Rapiscan mit Vorsicht angewendet werden. In den mit Regadenoson durchgeführten klinischen Studien waren Patienten mit frischem (vor längstens 3 Monaten aufgetretenem) Myokardinfarkt ausgeschlossen.

Block des Sinus- und atrioventrikulären Knotens

Adenosinrezeptor-Agonisten einschließlich Regadenoson können die Sinus- und AV-Knoten blockieren und einen AV-Block ersten, zweiten oder dritten Grades oder eine Sinusbradykardie herbeiführen.

Hypotonie

Adenosinrezeptor-Agonisten einschließlich Regadenoson induzieren eine arterielle Vasodilatation und Hypotonie. Das Risiko einer schwerwiegenden Hypotonie kann bei Patienten mit autonomer Dysfunktion, Hypovolämie, Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie, stenosierender Herzklappenerkrankung, Perikarditis oder Perikarderguss oder einer stenosierenden Erkrankung der Karotis mit zerebrovaskulärer Insuffizienz erhöht sein.

Erhöhter Blutdruck

Rapiscan kann eine klinisch signifikante Erhöhung des Blutdrucks verursachen, die bei manchen Patienten zu einer hypertensiven Krise führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit nicht kontrollierter Hypertonie kann das Risiko eines signifikanten Blutdruckanstiegs erhöht sein. Es sollte in Betracht gezogen werden, die Verabreichung von Rapiscan zu verzögern, bis der Blutdruck gut kontrolliert ist.

Kombination mit körperlicher Belastung

In Verbindung mit der Anwendung von Rapiscan in Kombination mit körperlicher Belastung sind schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hypotonie, Hypertonie, Synkope und Herzstillstand aufgetreten. Patienten, die bei körperlicher Belastung oder in der Erholungsphase Symptome oder Anzeichen einer akuten Myokardischämie gezeigt haben, haben potenziell ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen.

Transitorische ischämische Attacken und Schlaganfall

Rapiscan kann eine transitorische ischämische Attacke verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung sind auch Fälle von Schlaganfall berichtet worden.

Risiko von Anfällen

Bei der Anwendung von Rapiscan an Patienten, in deren Vorgeschichte Anfälle aufgetreten sind, oder die andere Risikofaktoren für Anfälle aufweisen, einschließlich der begleitenden Anwendung von Arzneimitteln, die die Anfallsschwelle senken (z. B. Antipsychotika, Antidepressiva, Theophylline, Tramadol, systemische Steroide und Quinolone), ist Vorsicht geboten.

Aminophyllin kann einen Anfall verlängern oder aufgrund seiner konvulsionsfördernden Wirkung zu multiplen Anfällen führen. Aus diesem Grund wird nicht empfohlen, ausschließlich Aminophyllin zur Beendigung eines durch Rapiscan induzierten Anfalls zu verwenden.

Vorhofflimmern oder -flattern

Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Vorgeschichte muss Rapiscan mit Vorsicht angewendet werden. Bei Beobachtungen nach dem Inverkehrbringen sind nach der Anwendung von Rapiscan Fälle einer Verschlimmerung oder eines Wiederauftretens von Vorhofflimmern aufgetreten.

Bronchokonstriktion

Adenosinrezeptor-Agonisten einschließlich Rapiscan können eine Bronchokonstriktion und Atemstillstand herbeiführen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit bekannter oder

vermuteter bronchokonstriktiver Erkrankung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma. Vor der Anwendung von Rapiscan müssen geeignete Bronchodilatoren sowie eine Ausrüstung zur Wiederbelebung zur Verfügung stehen.

Long-QT-Syndrom

Regadenoson stimuliert die Sympathikusaktivität und kann bei Patienten mit Long-QT-Syndrom das Risiko von ventrikulären Tachyarrhythmien erhöhen.

Warnhinweise bezüglich sonstiger Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Die Injektion einer isotonischen Natriumchloridlösung nach Gabe von Rapiscan enthält jedoch 45 mg Natrium. Bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollte dies berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Methylxanthine

Methylxanthine (z. B. Koffein und Theophyllin) sind unspezifische Adenosinrezeptor-Antagonisten und können die vasodilatative Aktivität von Regadenoson beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten sollten mindestens 12 Stunden vor der Anwendung von Rapiscan die Einnahme von Arzneimitteln vermeiden, die Methylxanthine enthalten, und keine Arzneimittel anwenden, die Theophyllin enthalten (siehe Abschnitt 4.2).

Es hat sich gezeigt, dass die Injektion von Aminophyllin (100 mg als langsame intravenöse Injektion über 60 Sekunden) 1 Minute nach Gabe von 400 Mikrogramm Regadenoson bei Probanden, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, die Dauer der Reaktion des koronaren Blutflusses auf Regadenoson verkürzte, gemessen mittels PW-Doppler-Sonographie. Zur Linderung der Nebenwirkungen von Rapiscan wurde Aminophyllin angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

Dipyridamol

Dipyridamol erhöht die Adenosinspiegel im Blut und die Reaktion auf Regadenoson kann verändert sein, wenn der Adenosinspiegel im Blut erhöht ist. Dipyridamol sollte wenn möglich mindestens zwei Tage vor der Anwendung von Rapiscan abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardioaktive Arzneimittel

In klinischen Studien wurde Rapiscan bei Patienten unter Behandlung mit anderen kardioaktiven Arzneimitteln angewendet (d. h. β -Blocker, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, Nitrate, Herzglykoside und Angiotensinrezeptor-Blocker), ohne dass sich Wirkungen auf das Unbedenklichkeits- oder Wirksamkeitsprofil von Rapiscan gezeigt haben.

Andere Wechselwirkungen

Regadenoson hemmt nicht den Metabolismus von CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- oder CYP3A4-Substraten in menschlichen Lebermikrosomen, was darauf hindeutet, dass das Arzneimittel wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln hat, die über diese Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Rapiscan bei Schwangeren vor. Es wurden keine Tierversuchsstudien zu prä- und post-nataler Entwicklung durchgeführt. In Studien zur embryofetalen Entwicklung haben sich fetotoxische, aber keine teratogenen Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Rapiscan darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Regadenoson in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Tierversuchsstudien zur Ausscheidung von Regadenoson in die Muttermilch durchgeführt. Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Anwendung von Rapiscan verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Untersuchung für die Frau berücksichtigt werden. Wird Rapiscan angewendet, sollte die Frau nach Anwendung von Rapiscan über einen Zeitraum von mindestens 10 Stunden nicht stillen (d.h. mindestens die 5-fache Plasma-Eliminationshalbwertszeit).

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Rapiscan durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Gabe von Rapiscan kann bereits kurz nach der Anwendung zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen und Dyspnoe führen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Nebenwirkungen sind jedoch leicht und vorübergehend und klingen innerhalb von 30 Minuten nach Anwendung von Rapiscan wieder ab. Daher ist davon auszugehen, dass Rapiscan keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen besitzt, sobald die Behandlung beendet ist und diese Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Unbedenklichkeitsprofils

Bei den meisten Patienten, die Rapiscan im Rahmen von klinischen Studien erhalten haben, waren die Nebenwirkungen leicht, vorübergehend (sie klangen normalerweise innerhalb von 30 Minuten nach Anwendung von Rapiscan wieder ab) und erforderten keine medizinische Intervention. Nebenwirkungen traten bei ungefähr 80% der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der klinischen Entwicklung bei insgesamt 1.651 Patienten/Probanden berichtet wurden, waren: Dyspnoe (29%), Kopfschmerzen (27%), plötzliches Erröten (Flushing) (23%), Brustschmerzen (19%), ST-Segment-Veränderungen im Elektrokardiogramm (18%), gastrointestinales Beschwerden (15%) und Schwindel (11%).

Rapiscan kann zu einer Myokardischämie (potenziell verbunden mit tödlichem Herzstillstand, lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien und Myokardinfarkt), Hypotonie mit daraus folgender Synkope und vorübergehenden ischämischen Attacken, erhöhtem Blutdruck, der zu Hypertonie und hypertensiven Krisen führt, sowie zu einem Sinus- und AV-Knoten-Block mit konsekutivem AV-Block ersten, zweiten oder dritten Grades oder Sinusbradykardie führen, die eine Intervention erfordern (siehe Abschnitt 4.4). Anzeichen einer Hypersensitivität (Ausschlag, Urtikaria, Angioödem, Anaphylaxie und/oder Engegefühl im Rachen) können unmittelbar auftreten oder verzögert einsetzen. Zur Linderung schwerer oder persistierender Nebenwirkungen von Rapiscan kann Aminophyllin angewendet werden, es sollte jedoch nicht ausschließlich verwendet werden, einen durch Rapiscan induzierten Anfall zu beenden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen von Regadenoson beruht auf Daten zur Unbedenklichkeit aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung. Alle Nebenwirkungen sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt und sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitsangaben beruhen auf den folgenden Definitionen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Gelegentlich	Hypersensitivitätsreaktionen wie Ausschlag, Urtikaria, Angioödem, Anaphylaxie und/oder Engegefühl im Rachen
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Gelegentlich	Angst, Schlaflosigkeit

<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Parästhesie, Hypoästhesie, Dysgeusie
Gelegentlich	Konvulsionen, Synkope, vorübergehende ischämische Attacke, fehlende Reaktion auf Reize, Bewusstseinsbeeinträchtigung, Tremor, Schläfrigkeit
Selten	Schlaganfall
<i>Augenerkrankungen:</i>	
Gelegentlich	Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>	
Gelegentlich	Tinnitus
<i>Herzerkrankungen:</i>	
Sehr häufig	ST-Segment-Veränderungen im Elektrokardiogramm
Häufig	Angina pectoris, atrioventrikulärer Block, Tachykardie, Palpitation, andere EKG-Anomalien einschließlich Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls im Elektrokardiogramm
Gelegentlich	Herzstillstand, Myokardinfarkt, vollständiger AV-Block, Bradykardie, Vorhofflattern, erstmaliges Auftreten, Verschlimmerung oder Wiederauftreten von Vorhofflimmern
<i>Gefäßkrankungen:</i>	
Sehr häufig	Plötzliches Erröten (Flushing)
Häufig	Hypotonie
Gelegentlich	Hypertonie, Blässe, periphere Kälte
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Sehr häufig	Dyspnoe
Häufig	Engegefühl im Rachen, Rachenreizung, Husten
Gelegentlich	Tachypnoe, Giemen
Nicht bekannt	Bronchospasmus, Atemstillstand
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden
Häufig	Erbrechen, Übelkeit, Beschwerden im Mundbereich
Gelegentlich	Auftreibung des Abdomens, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig	Hyperhidrose
Gelegentlich	Erythem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Häufig	Rücken-, Nacken- oder Kieferschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Skelettmuskulaturbeschwerden
Gelegentlich	Arthralgie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Sehr häufig	Brustschmerzen
Häufig	Krankheitsgefühl, Asthenie
Gelegentlich	Schmerzen an der Injektionsstelle, allgemeine körperliche Schmerzen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infolge der durch pharmakologische Stressauslöser induzierten Ischämie kann es zu tödlichem Herzstillstand, lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien und Myokardinfarkt kommen. Vor der Anwendung von Rapiscan sollten eine Ausrüstung zur kardialen Wiederbelebung sowie entsprechend geschultes Personal zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Blockade des Sinus- und atrioventrikulären Knotens

Adenosinrezeptor-Agonisten einschließlich Rapiscan können die Sinus- und AV-Knoten blockieren und einen AV-Block ersten, zweiten oder dritten Grades oder eine Sinusbradykardie induzieren, die eine Intervention erfordern. In klinischen Studien entwickelte sich bei 3% der Patienten innerhalb von 2 Stunden nach Anwendung von Rapiscan ein AV-Block ersten Grades (PR-Verlängerung > 220 msec); bei einem Patienten unter Rapiscan wurde ein vorübergehender AV-Block zweiten

Grades mit einem ausgelassenen Schlag beobachtet. Gemäß den Erkenntnissen seit der Markteinführung wurde über Herzblock dritten Grades und Asystolie berichtet, die innerhalb von Minuten nach Anwendung von Rapiscan aufgetreten waren.

Hypotonie

Adenosinrezeptor-Agonisten einschließlich Rapiscan induzieren eine arterielle Vasodilatation und Hypotonie. In klinischen Studien wurde innerhalb von 45 Minuten nach Anwendung von Rapiscan bei 7% der Patienten eine Verminderung des systolischen Blutdrucks (> 35 mm Hg) und bei 4% der Patienten eine Verminderung des diastolischen Blutdrucks (> 25 mm Hg) beobachtet. Das Risiko einer schwerwiegenden Hypotonie kann bei Patienten mit autonomer Dysfunktion, Hypovolämie, Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie, stenosierender Herzklappenerkrankung, Perikarditis oder Perikarderguss oder einer stenosierenden Erkrankung der Karotis mit zerebrovaskulärer Insuffizienz erhöht sein. Gemäß den Erkenntnissen seit der Markteinführung wurde über Synkopen und vorübergehende ischämische Attacken berichtet.

Erhöhter Blutdruck

In klinischen Studien wurde bei 0,7% der Patienten eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks (≥ 50 mm Hg) und bei 0,5% der Patienten eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks (≥ 30 mm Hg) beobachtet. Die meisten Erhöhungen gingen innerhalb von 10 bis 15 Minuten zurück. In einigen Fällen wurden jedoch noch 45 Minuten nach der Anwendung erhöhte Werte beobachtet.

Long-QT-Syndrom

Regadenoson erhöht den sympathischen Tonus, was zu einem Anstieg der Herzfrequenz und einer Verkürzung des QT-Intervalls führt. Bei einem Patienten mit Long-QT-Syndrom kann die Sympathikus-Stimulation zu einer geringeren Verkürzung des QT-Intervalls führen als normal und sogar eine paradoxe Zunahme des QT-Intervalls bewirken. Bei diesen Patienten kann sich ein R-auf-T-Phänomen entwickeln, bei dem ein Extraschlag die T-Welle des vorherigen Schlags abbricht; dies erhöht das Risiko ventrikulärer Tachyarrhythmien.

Kopfschmerzen

Über Kopfschmerzen wurde bei 27% der Probanden berichtet, die in klinischen Studien Rapiscan erhalten hatten. Die Kopfschmerzen wurden bei 3% der Probanden als stark eingestuft.

Ältere Patienten

Das Nebenwirkungsprofil fiel bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre alt; $n = 321$) vergleichbar aus wie bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre alt; $n = 1.016$), doch ist es bei den älteren Patienten häufiger zu Hypotonie gekommen (2% versus $< 1\%$).

4.9 Überdosierung

In einer Studie an gesunden Freiwilligen wurden die Symptome plötzliches Erröten (Flushing), Schwindel und erhöhte Herzfrequenz unter Regadenoson-Dosen von mehr als 0,02 mg/kg als nicht-tolerierbar bewertet.

Behandlung

Zur Linderung schwerer oder persistierender Nebenwirkungen von Rapiscan kann Aminophyllin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB21

Wirkmechanismus

Regadenoson ist ein niedrigaffiner Agonist ($K_i \approx 1,3$ μ M) des A_{2A}-Adenosinrezeptors mit einer

mindestens um den Faktor 10 geringeren Affinität für den A₁-Adenosinrezeptor ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) und sehr geringer oder keiner Affinität für die A_{2B}- und A₃-Adenosinrezeptoren. Die Aktivierung des A_{2A}-Adenosinrezeptors bewirkt eine koronare Vasodilatation und verstärkt den koronaren Blutfluss (coronary blood flow; CBF). Trotz der geringen Affinität für den A_{2A}-Adenosinrezeptor verfügt Regadenoson über eine hohe Wirksamkeit bei der Erhöhung der koronaren Leitfähigkeit (das Verhältnis des koronaren Blutflusses zu dem Perfusionsdruck) in isolierten Ratten- und Meerschweinchenherzen mit EC₅₀-Werten von 6,4 nM bzw. 6,7-18,6 nM. Regadenoson zeigt eine Selektivität (≥ 215 -fach) für eine Erhöhung der koronaren Leitfähigkeit (A_{2A}-vermittelte Reaktion) im Verhältnis zur Verlangsamung der kardialen AV-Knoten-Leitung (A₁-vermittelte Reaktion), gemessen anhand der AV-Überleitungszeit (Rattenherz) oder des S-H-Intervalls (Meerschweinchenherz). Bei anästhesierten Hunden verstärkt Regadenoson den Blutfluss vorzugsweise in koronaren und weniger in peripheren (Vordergliedmaße, Gehirn, Lunge) arteriellen Gefäßbetten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Koronarer Blutfluss

Regadenoson induziert eine rasche Erhöhung des CBF, der für kurze Zeit aufrechterhalten wird. Bei Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, wurde die mittlere Spitzenflussgeschwindigkeit (average peak velocity; APV) des CBF vor und bis zu 30 Minuten nach der Gabe von Rapiscan (400 Mikrogramm, intravenös) mittels PW-Doppler-Sonographie gemessen. Die mittlere APV war nach 30 Sekunden auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes angestiegen und fiel innerhalb von 10 Minuten wieder auf weniger als die Hälfte der maximalen Wirkung ab (siehe Abschnitt 5.2).

Die myokardiale Aufnahme des radioaktiven Arzneimittels verhält sich proportional zum CBF. Da Regadenoson den Blutfluss in gesunden Koronararterien erhöht, nicht aber bzw. nur in geringfügigem Maß in stenosierte Arterien, bewirkt Regadenoson eine verhältnismäßig geringere Aufnahme des radioaktiven Arzneimittels in vaskulären Arealen, die von stenosierte Arterien versorgt werden. Die myokardiale Aufnahme des radioaktiven Arzneimittels nach Anwendung von Rapiscan fällt somit in Arealen, die von gesunden Arterien durchblutet werden, höher aus als in Arealen, die von stenosierte Arterien versorgt werden.

Hämodynamische Wirkungen

Bei den meisten Patienten kommt es zu einem raschen Anstieg der Herzfrequenz. Die größte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (21 bpm) tritt ungefähr 1 Minute nach Anwendung von Rapiscan ein. Die Herzfrequenz erreicht innerhalb von 10 Minuten wieder ihren Ausgangswert. Die Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks fiel unterschiedlich aus, wobei die größte mittlere Veränderung des systolischen Blutdrucks um -3 mm Hg und die des diastolischen Blutdrucks um -4 mm Hg etwa 1 Minute nach Anwendung von Rapiscan zu verzeichnen war. Bei einigen Patienten wurde ein Anstieg des Blutdrucks beobachtet (maximaler systolischer Blutdruck von 240 mm Hg und maximaler diastolischer Blutdruck von 138 mm Hg).

Respiratorische Wirkungen

Die A_{2B}- und A₃-Adenosinrezeptoren wurden bei empfindlichen Personen (d. h. Asthmatikern) mit der Pathophysiologie einer Bronchokonstriktion in Verbindung gebracht. In *In-vitro*-Studien hat sich gezeigt, dass Regadenoson eine geringe Bindungsaffinität zu den A_{2B}- und A₃-Adenosinrezeptoren aufweist. Die Inzidenz einer FEV₁-Verminderung $> 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert nach Anwendung von Rapiscan wurde in drei randomisierten, kontrollierten klinischen Studien untersucht. In der ersten Studie an 49 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD belief sich die Häufigkeit einer FEV₁-Verminderung $> 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert nach Gabe von Rapiscan und Placebo auf 12% bzw. 6% ($p = 0,31$). In der zweiten Studie an 48 Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma, die zuvor bronchokonstriktive Reaktionen auf Adenosinmonophosphat gezeigt hatten, fiel die Häufigkeit einer FEV₁-Verminderung $> 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert nach Gabe von Rapiscan sowie nach Gabe von Placebo gleich aus (4%). In der dritten Studie an 1.009 Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma ($n = 537$) und mittelschwerer bis schwerer COPD ($n = 472$) belief sich die Häufigkeit einer FEV₁-Verminderung $> 15\%$ gegenüber dem

Ausgangswert nach Gabe von Rapiscan bzw. Placebo auf 1,2% bzw. 2,9% bei Patienten mit Asthma ($p = 0,15$) sowie auf 4,2% bzw. 5,4% bei Patienten mit COPD ($p = 0,58$). In der ersten und der zweiten Studie wurde über Dyspnoe als Nebenwirkung nach Gabe von Rapiscan berichtet (61% bei Patienten mit COPD; 34% bei Patienten mit Asthma), nach Gabe von Placebo dagegen wurde bei keinem Probanden eine Dyspnoe beobachtet. In der dritten Studie wurde Dyspnoe häufiger nach Gabe von Rapiscan (18% bei Patienten mit COPD; 11% bei Patienten mit Asthma) als nach Gabe von Placebo beobachtet; die Häufigkeit lag jedoch unter der während der klinischen Entwicklung berichteten (siehe Abschnitt 4.8). Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Schweregrad der Erkrankung und dem vermehrten Auftreten von Dyspnoe war bei Patienten mit Asthma offensichtlich, nicht jedoch bei Patienten mit COPD. Die verwendete bronchodilatative Therapie zur Behandlung der Symptome war bei Rapiscan die gleiche wie bei Placebo. Dyspnoe korrelierte nicht mit einer FEV₁- Verminderung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rapiscan bei Patienten belegt, für die eine Radionuklid-MPI mit einem pharmakologischen Stressauslöser indiziert ist.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rapiscan wurden im Vergleich zu Adenosin in zwei randomisierten, doppelblinden Studien (ADVANCE MPI 1 und ADVANCE MPI 2) an 2.015 Patienten mit bekannter oder vermuteter koronarer Herzkrankheit untersucht, die für eine klinisch indizierte MPI mit einem pharmakologischen Stressauslöser überwiesen wurden. Von insgesamt 1.871 dieser Patienten lagen Bilder vor, die für die Beurteilung der primären Wirksamkeit als valide betrachtet wurden, darunter befanden sich 1.294 (69%) Männer und 577 (31%) Frauen mit einem medianen Alter von 66 Jahren (Bereich 26-93 Jahre). Bei allen Patienten erfolgte eine initiale Stress- Aufnahme mit Adenosin (6-minütige Infusion mit einer Dosis von 0,14 mg/kg/min, ohne körperliche Belastung) entsprechend einem Radionuklid-gated-SPECT-Protokoll (*single photon emission computed tomography*, SPECT: Einzelphotonen-Emissions-Tomografie). Im Anschluss an die initiale Aufnahme wurden die Patienten randomisiert entweder der Rapiscan- oder der Adenosin-Gruppe zugeteilt und einer zweiten Stress-Aufnahme nach dem gleichen Radionuklid-darstellungs-Protokoll wie bei der initialen Aufnahme unterzogen. Der mediane Zeitraum zwischen den Aufnahmen betrug 7 Tage (Bereich 1-104 Tage).

Zu den häufigsten kardiovaskulären Vorerkrankungen zählten Hypertonie (81%), Koronararterien-Bypass (*coronary artery bypass graft*, CABG), perkutane transluminale koronare Angioplastie (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) oder Stenteinlage (51%), Angina pectoris (63%) sowie anamnestisch bekannte(r) Myokardinfarkt (41%) oder Arrhythmie (33%); sonstige Vorerkrankungen bestanden in Diabetes mellitus (32%) und COPD (5%). Patienten mit schwerer unkontrollierter ventrikulärer Arrhythmie, Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der jüngeren Vorgeschichte oder anamnestisch bekanntem AV-Block eines höheren Grades als Grad 1 oder mit symptomatischer Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom oder Herztransplantation wurden ausgeschlossen. Viele Patienten nahmen am Tag der Bildaufnahme kardioaktive Arzneimittel ein, darunter β -Blocker (18%), Calciumkanalblocker (9%) und Nitrate (6%).

Übereinstimmung der Aufnahmen

Der Vergleich der mit Rapiscan bzw. Adenosin angefertigten Aufnahmen wurde wie folgt durchgeführt: Unter Verwendung des 17-Segment-Modells wurde die Anzahl von Segmenten, die einen reversiblen Perfusionsdefekt erkennen ließen, für die initiale Adenosin-Untersuchung sowie für die randomisierte Untersuchung mit Rapiscan bzw. Adenosin berechnet. In der gepoolten Studienpopulation wiesen 68% der Patienten 0-1 Segment mit reversiblen Defekten in der initialen Aufnahme, 24% der Patienten 2-4 Segmente und 9% der Patienten ≥ 5 Segmente auf. Die Berechnung der Übereinstimmungsrate für die mit Rapiscan bzw. Adenosin angefertigten Aufnahmen im Verhältnis zur initialen Aufnahme mit Adenosin erfolgte, indem ermittelt wurde, wie häufig die Patienten, die einer initialen Adenosin-Kategorie (0-1, 2-4, 5-17 reversible Segmente) zugewiesen wurden, nach der randomisierten Aufnahme erneut der gleichen Kategorie zugewiesen wurden. Die Übereinstimmungsraten für Rapiscan und Adenosin wurden berechnet als Durchschnitt der Übereinstimmungsraten über die drei Kategorien, die bei der initialen Aufnahme ermittelt worden waren. Die Studien ADVANCE MPI 1 und ADVANCE MPI 2 zeigten sowohl einzeln als auch in

Kombination, dass Rapiscan bei der Beurteilung des Ausmaßes von reversiblen Perfusionsanomalien mit Adenosin vergleichbar ist:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1.113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Kombinierte Studien (n = 1.871)
Übereinstimmungsrate Adenosin – Adenosin (± SE)	61 ± 3%	64 ± 4%	62 ± 3%
Anzahl Patienten (n)	372	259	631
Übereinstimmungsrate Adenosin – Rapiscan (± SE)	62 ± 2%	63 ± 3%	63 ± 2%
Anzahl Patienten (n)	741	499	1.240
Unterschied in der Übereinstimmungsrate (Rapiscan – Adenosin) (± SE)	1 ± 4%	-1 ± 5%	0 ± 3%
95%-Konfidenzintervall	-7,5; 9,2%	-11,2; 8,7%	-6,2; 6,8%

In ADVANCE MPI 1 und ADVANCE MPI 2 waren die nach Cicchetti-Allison und Fleiss-Cohen gewichteten Kappakoeffizienten der Medianscores der drei verblindeten Gutachter für die Kategorie des Ischämieausmaßes (wobei Segmente mit normaler Ruhe-Aufnahme und leichter/zweifelhafter Reduktion der Stress-Aufnahme nicht als ischämisch gewertet wurden) in den kombinierten Studien mit Regadenoson bei der Adenosin-Aufnahme mittelschwer (0,53 bzw. 0,61), genau wie die gewichteten Kappakoeffizienten zweier aufeinander folgender Adenosin-Aufnahmen (0,50 bzw. 0,55).

Wirkung von Koffein

In einer Studie mit erwachsenen Patienten, die sich einer Radionuklid-MPI mit Rapiscan als pharmakologischem Stressauslöser unterzogen und 90 Minuten vor dem Test entweder Placebo (n = 66) oder Koffein (200 mg, n = 70 oder 400 mg, n = 71) erhielten, beeinträchtigte Koffein die diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung von reversiblen Perfusionsdefekten (p < 0,001). Statistisch gab es mit Rapiscan keinen Unterschied zwischen der Gabe von 200 mg und 400 mg Koffein. Es gab auch keine offensichtliche Wirkung von 200 mg oder 400 mg Koffein auf die Plasmakonzentrationen von Regadenoson.

Unbedenklichkeits- und Verträglichkeitsprüfung

In ADVANCE MPI 1 und ADVANCE MPI 2 wurde bei den folgenden vorab festgelegten Unbedenklichkeits- und Verträglichkeitsendpunkten zum Vergleich von Rapiscan mit Adenosin statistische Signifikanz erreicht: (1) ein Summenscore für das Vorliegen und den Schweregrad der Symptomgruppen plötzliches Erröten (Flushing), Brustschmerzen und Dyspnoe fiel unter Rapiscan niedriger aus (0,9 ± 0,03) als unter Adenosin (1,3 ± 0,05); und (2) die Symptomgruppen plötzliches Erröten (Flushing) (21% vs. 32%), Brustschmerzen (28% vs. 40%) sowie „Hals-, Nacken- oder Kieferschmerzen“ (7% vs. 13%) waren unter Rapiscan seltener; die Inzidenz von Kopfschmerzen (25% vs. 16%) fiel unter Rapiscan höher aus.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rapiscan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit myokardialen Perfusionsstörungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rapiscan wird als intravenöse Injektion angewendet. Das Plasmakonzentrations-/Zeit-Profil von Regadenoson bei gesunden Probanden ist multiexponentieller Natur und lässt sich am besten durch ein 3-Kompartiment-Modell charakterisieren. Die maximale Plasmakonzentration von Regadenoson wird innerhalb von 1 bis 4 Minuten nach der Injektion von Rapiscan erreicht und verläuft parallel zum Eintreten der pharmakodynamischen Reaktion (siehe Abschnitt 5.1). Die Halbwertszeit dieser initialen Phase beträgt etwa 2 bis 4 Minuten. Darauf folgt eine intermediäre Phase, die eine Halbwertszeit von durchschnittlich 30 Minuten aufweist und mit dem Rückgang der

pharmakodynamischen Wirkung zusammenfällt. Die terminale Phase besteht in einer Abnahme der Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit von ungefähr 2 Stunden. Innerhalb des Dosisbereichs von 0,003-0,02 mg/kg (bzw. ungefähr 0,18-1,2 mg) scheinen die Clearance, die terminale Halbwertszeit oder das Verteilungsvolumen bei gesunden Probanden nicht dosisabhängig zu sein.

Verteilung

Regadenoson wird in mäßigem Umfang an humane Plasmaproteine gebunden (25-30%).

Biotransformation

Zur Metabolisierung von Regadenoson beim Menschen liegen keine Daten vor. Die Inkubation mit Ratten-, Hunde- und humanen Lebermikrosomen sowie humanen Hepatozyten erbrachte keine nachweisbaren Metaboliten von Regadenoson. Nach intravenöser Gabe von ¹⁴C-radiomarkiertem Regadenoson an Ratten und Hunden wurde der größte Teil der Radioaktivität (85-96%) in Form von unverändertem Regadenoson ausgeschieden. Diese Befunde legen nahe, dass die Metabolisierung von Regadenoson bei der Elimination von Regadenoson keine bedeutende Rolle spielt.

Elimination

Bei gesunden Probanden werden 57% der Regadenoson-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden (Bereich 19-77%), wobei die mittlere renale Plasmaclearance bei rund 450 ml/min liegt und damit die glomeruläre Filtrationsrate übersteigt. Dies lässt vermuten, dass die renale tubuläre Sekretion bei der Elimination von Regadenoson eine Rolle spielt.

Besondere Populationen

Eine Analyse der Populationspharmakokinetik aus Daten von Probanden und Patienten hat gezeigt, dass die Clearance von Regadenoson parallel zur Reduktion der Kreatinin-Clearance (CL_{Kr}) abnimmt und mit dem Körpergewicht ansteigt. Alter, Geschlecht und Rasse wirken sich nur minimal auf die Pharmakokinetik von Regadenoson aus.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Der Verbleib von Regadenoson wurde bei 18 Probanden mit Nierenfunktionsstörungen verschiedenen Grades und bei 6 gesunden Probanden untersucht. Die unverändert mit dem Urin ausgeschiedene Fraktion von Regadenoson sowie die renale Clearance nahmen mit zunehmender Nierenfunktionsstörung ab, d. h. von einer leichten (CL_{Kr} 50 bis < 80 ml/min) über eine mittelschwere (CL_{Kr} 30 bis < 50 ml/min) bis zu einer schweren Nierenfunktionsstörung (CL_{Kr} < 30 ml/min), was zu längeren Eliminationshalbwertszeiten und höheren AUC-Werten als bei gesunden Probanden (CL_{Kr} ≥ 80 ml/min) führte. Allerdings fielen die maximal beobachteten Plasmakonzentrationen sowie die Schätzwerte für das Verteilungsvolumen in allen Gruppen vergleichbar aus. Die Plasmakonzentrations-/Zeit-Profile waren in den frühen Stadien nach der Anwendung, in denen die meisten pharmakologischen Wirkungen beobachtet werden, nicht signifikant verändert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Pharmakokinetik von Regadenoson wurde bei dialysepflichtigen Patienten nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Mehr als 55% der Regadenoson-Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden, und Faktoren, die die Clearance vermindern, bleiben in den frühen Stadien nach Anwendung, in denen klinisch bedeutsame pharmakologische Wirkungen beobachtet werden, ohne Einfluss auf die Plasmakonzentration. Die pharmakokinetischen Parameter von Regadenoson wurden bei Probanden mit eingeschränkter Leberfunktion verschiedenen Grades nicht genauer untersucht. Allerdings hat eine Post-hoc-Analyse von Daten aus den beiden klinischen Phase-3-Studien gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Regadenoson in einer kleinen Untergruppe von Patienten mit Laborwerten, die auf eine Leberfunktionseinschränkung hinwiesen (2,5-fache Erhöhung der Transaminase oder 1,5-fache Erhöhung des Serumbilirubins oder der Prothrombinzeit), nicht beeinflusst war. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Laut einer Analyse der Populationspharmakokinetik hat das Alter einen geringen Einfluss auf die

Pharmakokinetik von Regadenoson. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Parameter von Regadenoson wurden bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) noch nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zur embryofetalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Ratten und Kaninchen wurden Hinweise auf eine maternale und fetale Toxizität beobachtet (geringeres Gewicht der Feten, verzögerte Ossifikation [Ratten], kleinere Wurfgröße und Anzahl lebender Feten [Kaninchen]), jedoch keine Teratogenität. Nach wiederholter täglicher Applikation von Regadenoson wurde eine fetale Toxizität beobachtet, wobei die Dosen jedoch ausreichend über der für den Menschen empfohlenen Dosis lagen. Fertilitäts- sowie Prä- und Postnatalstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Propylenglycol
Natriumedetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung aus Typ-1-Glas mit (Butyl-) Gummistopfen und Aluminiumversiegelung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist vor der Anwendung visuell auf Partikel und Farbveränderungen hin zu überprüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.
Regent's Place
338 Euston Road
London NW1 3BT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/643/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.09.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24/04/2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapiscan 400 Mikrogramm Injektionslösung
Regadenoson

2. WIRKSTOFF(E)

Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 400 Mikrogramm Regadenoson (80 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Propylenglykol, Dinatriumedetat, Wasser für Injektionszwecke

Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.
Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Arzneimittel ausschließlich in medizinischen Einrichtungen mit Ausstattung zur kardialen Überwachung und Wiederbelebung anwenden.
Dies ist ein Diagnostikum.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.
Regent's Place
338 Euston Road
London NW1 3BT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/643/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rapiscan 400 Mikrogramm Injektionslösung
Regadenoson
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

400 Mikrogramm

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rapiscan 400 Mikrogramm Injektionslösung

Regadenoson

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Rapiscan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten vor der Anwendung von Rapiscan beachten?
3. Wie ist Rapiscan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rapiscan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rapiscan und wofür wird es angewendet?

Rapiscan enthält den Wirkstoff Regadenoson. Dieser gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten „koronaren Vasodilatoren“ und bewirkt eine Weitung der Herzerterien sowie eine Erhöhung der Herzfrequenz. Dadurch wird der Blutfluss zum Herzmuskel verstärkt.

Dieses Arzneimittel darf nur zu diagnostischen Zwecken angewendet werden.

Rapiscan wird bei einem bestimmten Typ der bildgebenden Herzuntersuchung bei Erwachsenen angewendet, der sogenannten „Myokardperfusionsaufnahme“.

Bei dieser Aufnahme wird eine radioaktive Substanz eingesetzt, ein sogenanntes „radioaktives Arzneimittel“, welches für die Bildgebung verwendet wird. Diese Bildaufnahmen zeigen wie gut der Herzmuskel durchblutet wird. Normalerweise wird das Herz vor einer bildgebenden Untersuchung durch Gehen auf einem Laufband unter Stress gesetzt. Während der körperlichen Belastung wird eine geringe Menge des radioaktiven Arzneimittels injiziert, oftmals in eine Vene der Hand. Danach werden Bildaufnahmen des Herzens aufgezeichnet. Der Arzt kann dann erkennen, ob der Herzmuskel ausreichend durchblutet wird, wenn er unter Belastung steht.

Es wird bei Patienten angewendet, die für die Aufnahme nicht ausreichend belastungsfähig sind.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rapiscan beachten?

Rapiscan darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie eine **langsame Herzfrequenz** haben (*hochgradiger Herzblock oder Sinusknotenerkrankung*) und Ihnen kein Herzschrittmacher implantiert wurde.
- wenn Sie **Brustschmerzen** haben, die in unberechenbarer Weise auftreten (*instabile Angina pectoris*), und die sich nach einer Behandlung nicht gebessert haben.
- wenn Ihr **Blutdruck erniedrigt** ist (*Hypotonie*).
- wenn sie an einer **Herzinsuffizienz** leiden
- wenn Sie allergisch gegen Regadenoson oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rapiscan anwenden.

Bevor Sie Rapiscan erhalten, muss Ihr Arzt darüber informiert sein,

- wenn Sie **vor kurzem schwerwiegende Herzprobleme** hatten (z. B. *einen Herzinfarkt oder einen abnormen Herzrhythmus*).
- wenn Sie einen Herzrhythmus mit sehr schnellem oder ungleichmäßigem Herzschlag haben (Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)
- wenn Sie einen nicht kontrollierten hohen Blutdruck haben, besonders wenn kürzlich Nasenbluten, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen oder Doppeltsehen begleitend dazu aufgetreten sind
- wenn Episoden von Minischlaganfällen (sogenannte transitorische ischämische Attacken) bei Ihnen aufgetreten sind
- wenn Sie an Herzrhythmusstörungen mit der Bezeichnung **Long-QT-Syndrom** leiden.
- wenn Sie an Episoden eines **Herzblocks** (was den Herzschlag verlangsamen kann) oder einer **sehr langsamen Herzfrequenz** leiden.
- wenn Sie eine **Erkrankung des Herzens** oder der **Blutgefäße** haben, insbesondere im Fall einer Erkrankung, die sich bei absinkendem Blutdruck **verschlimmert**. Hierzu zählen ein geringes Blutvolumen (*verursacht durch z. B. schweren Durchfall oder Dehydrierung oder durch Einnahme harntreibender Mittel*), eine Entzündung des Gewebes in der Umgebung des Herzens (*Perikarditis*) und bestimmte Erkrankungen der Herzklappen oder Herzarterien (z. B. *Aorten- oder Mitralstenose*).
- wenn Sie eine Erkrankung haben, die Anfälle verursacht, wie Epilepsie, oder wenn Sie früher bereits Anfälle hatten.
- wenn Sie **Asthma** oder eine **Lungenerkrankung** haben.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, **teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, bevor Sie die Injektion erhalten.**

Kinder und Jugendliche

Rapiscan sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Rapiscan zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Besondere Vorsicht ist bei folgenden Arzneimitteln geboten:

- **Theophyllin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und anderen Lungenerkrankungen, **darf während eines Zeitraums von mindestens 12 Stunden vor** der Anwendung von Rapiscan **nicht angewendet werden**, da es die Wirkung von Rapiscan blockieren kann.
- **Dipyridamol**, ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln, **darf während eines Zeitraums von mindestens 2 Tagen vor** der Anwendung von Rapiscan **nicht angewendet werden**, da es die Wirkung von Rapiscan verändern kann.

Anwendung von Rapiscan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Verzichten Sie bitte während eines Zeitraums von mindestens 12 Stunden vor der Anwendung von Rapiscan auf den Verzehr von Nahrungsmitteln und Getränken, die Koffein enthalten (zum Beispiel Tee, Kaffee, Kakao, Cola oder Schokolade), da Koffein die Wirkung von Rapiscan beeinflussen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bevor Sie Rapiscan erhalten, informieren Sie bitte Ihren Arzt,

- wenn **Sie schwanger sind**, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Die Datenlage zur Anwendung von Rapiscan bei schwangeren Frauen ist unzureichend. In Tierversuchsstudien haben sich schädliche Wirkungen gezeigt. Es ist jedoch nicht bekannt, ob ein Risiko für den Menschen besteht. Ihr Arzt wird Ihnen Rapiscan nur verabreichen, wenn dies eindeutig erforderlich ist.
- wenn **Sie stillen**. Es ist nicht bekannt, ob Rapiscan in die Muttermilch übergehen kann. Rapiscan wird Ihnen nur dann angewendet, wenn Ihr Arzt dies für erforderlich hält. Nach der Anwendung von Rapiscan sollten Sie mindestens 10 Stunden lang nicht stillen.

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rapiscan kann zu Schwindel führen. Das Arzneimittel kann auch andere Symptome (Kopfschmerzen oder Kurzatmigkeit) hervorrufen, die die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Diese Wirkungen halten normalerweise nicht länger als 30 Minuten an. Sie dürfen sich erst an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn diese Wirkungen abgeklungen sind.

Rapiscan enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Nach der Gabe von Rapiscan erhalten Sie eine Injektion einer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%), die 45 mg Natrium enthält. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Rapiscan anzuwenden?

Rapiscan wird durch medizinisches Fachpersonal injiziert (einen Arzt, eine Pflegekraft oder einen medizinisch-technischen Assistenten), in einer medizinischen Einrichtung, in der Ihr Herz und Ihr Blutdruck überwacht werden können. Das Arzneimittel wird als Einzeldosis von 400 Mikrogramm in 5 ml Lösung direkt in eine Vene gespritzt – die Injektion dauert etwa 10 Sekunden. Die injizierte Dosis richtet sich nicht nach Ihrem Körpergewicht.

Sie erhalten außerdem eine Injektion einer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) (5 ml) sowie eine Injektion einer geringen Menge einer radioaktiven Substanz (radioaktives Arzneimittel).

Wenn Ihnen Rapiscan verabreicht wurde, steigt Ihre Herzfrequenz rasch an. Ihre Herzfrequenz und Ihr Blutdruck werden überwacht.

Nach der Injektion von Rapiscan müssen Sie sich hinsetzen oder hinlegen, bis sich die Werte Ihrer Herzfrequenz und Ihres Blutdruckes wieder normalisieren. Der Arzt, eine Pflegekraft oder ein medizinisch-technischer Assistent teilt Ihnen mit, wann Sie wieder aufstehen können.

Wenn ausreichend Zeit vergangen ist, damit das radioaktive Arzneimittel den Herzmuskel erreicht hat, wird eine Bildaufnahme Ihres Herzens angefertigt.

Wenn Sie eine größere Menge von Rapiscan erhalten haben, als Sie sollten

Bei manchen Menschen ist es zu plötzlichem Erröten (Flushing), Schwindel und einer erhöhten Herzfrequenz gekommen, nachdem ihnen eine zu große Menge an Rapiscan verabreicht wurde. Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass Sie an schweren Nebenwirkungen leiden oder die Wirkungen von Rapiscan zu lange anhalten, erhalten Sie gegebenenfalls eine Injektion eines Arzneimittels mit der Bezeichnung Aminophyllin zur Linderung dieser Wirkungen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen sind gewöhnlich leichter Ausprägung. Sie setzen normalerweise kurz nach der Injektion von Rapiscan ein und **klingen in der Regel im Lauf von 30 Minuten wieder ab.** Normalerweise sind diese Nebenwirkungen nicht behandlungsbedürftig.

Schwerwiegendere Nebenwirkungen umfassen:

- Plötzliches Stoppen der Herzaktivität oder Herzschädigung, Herzblock (eine Störung der elektrischen Signale des Herzens, bei der das Signal nicht von den oberen zu den unteren Herzkammern gelangt), erhöhte Herzfrequenz
- Niedriger Blutdruck, der zu Ohnmacht oder Minischlaganfällen (einschließlich Gesichtsnervenschwäche oder Unfähigkeit zu sprechen) führen kann. In seltenen Fällen kann

- Rapiscan einen Schlaganfall verursachen.
- eine allergische Reaktion, die Ausschlag, Quaddeln, Schwellung tieferer Hautgewebe um Augen oder Hals, Engegefühl im Rachen und Atemnot hervorrufen kann, kann unmittelbar nach der Rapiscan-Injektion auftreten oder auch erst später einsetzen

Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass bei Ihnen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind. Ihr Arzt kann Ihnen dann eine Injektion eines Arzneimittels mit der Bezeichnung Aminophyllin zur Linderung dieser Wirkungen verabreichen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

(treten bei mehr als 1 von 10 Behandelten auf)

- Kopfschmerzen, Schwindel
- Kurzatmigkeit
- Brustschmerzen
- Veränderung der Ergebnisse von Herzuntersuchungen (Elektrokardiogramm)
- Plötzliches Erröten (Flushing)
- Magenbeschwerden

Häufige Nebenwirkungen

(treten bei bis zu 1 von 10 Behandelten auf)

- Herzschmerzen (Angina pectoris), abnormer Herzrhythmus, erhöhte Herzfrequenz, Gefühl, dass ein Herzschlag ausgelassen wird, Herzflattern oder zu starker oder schneller Herzschlag (Palpitation)
- Niedriger Blutdruck
- Engegefühl im Rachen, Rachenreizung, Husten
- Erbrechen, Übelkeit
- Unwohlsein oder Schwächegefühl
- Starkes Schwitzen
- Schmerzen in Rücken, Armen, Beinen, Nacken oder Kiefer
- Knochen- und Muskelbeschwerden
- Kribbelgefühl, vermindertes Empfinden, Geschmacksveränderungen
- Beschwerden im Mundraum

Gelegentliche Nebenwirkungen

(treten bei bis zu 1 von 100 Behandelten auf)

- Plötzliches Stoppen der Herzaktivität oder Herzschädigung, Herzblock (eine Störung der elektrischen Signale des Herzens, bei der das Signal nicht von den oberen zu den unteren Herzkammern gelangt), langsamer Puls
- Krampfanfälle, Ohnmacht, Minischlaganfälle (einschließlich Gesichtsnervenschwäche oder Unfähigkeit zu sprechen), verminderte Ansprechbarkeit (kann einen komatösen Zustand beinhalten), Zittern, Schläfrigkeit
- Eine allergische Reaktion, die Ausschlag, Quaddeln, Schwellung tieferer Hautgewebe um Augen oder Hals, Engegefühl im Rachen und Atemnot hervorrufen kann
- Pfeifendes Atemgeräusch
- Beschleunigte Atmung
- Hoher Blutdruck, Blässe, kalte Extremitäten
- Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen
- Angst, Schlafstörungen
- Ohrgeräusche
- Blähungen, Durchfall, unfreiwilliger Stuhlabgang
- Hautrötung
- Gelenkschmerzen
- Schmerzen oder Beschwerden im Bereich der Injektionsstelle, körperliche Schmerzen

Nicht bekannt

(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Atembeschwerden (Bronchospasmus)

- Atemstillstand

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rapsican aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es Farbveränderungen oder Partikel aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Für die Aufbewahrung und Entsorgung dieses Arzneimittels ist das medizinische Fachpersonal verantwortlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rapsican enthält

Der Wirkstoff in Rapsican ist Regadenoson. Jede 5-ml-Durchstechflasche Rapsican enthält 400 Mikrogramm Regadenoson.

Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumedetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Propylenglycol, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rapsican aussieht und Inhalt der Packung

Rapsican Injektionslösung ist eine klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel. Rapsican ist in einem Umkarton mit einer 5-ml-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung aus Glas mit einem Gummistopfen und einem Schnappdeckel mit Aluminiumsiegel erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.
Regent's Place
338 Euston Road
London NW1 3BT
Vereinigtes
Königreich

Hersteller:
AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye, Hereford
HR3 5PG, Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen

Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rapiscan sollte mit einem Katheter oder einer Nadel von 22 Gauge oder größerem Durchmesser als schnelle Injektion über 10 Sekunden in eine periphere Vene verabreicht werden.

Unmittelbar nach der Injektion von Rapiscan sollten 5 ml einer isotonischen Natriumchlorid-Injektionslösung m g verabreicht werden.

Das für die Myokardperfusionsaufnahme verwendete radioaktive Arzneimittel sollte 10-20 Sekunden nach der isotonischen Natriumchlorid-Injektionslösung m g appliziert werden. Das radioaktive Arzneimittel kann unmittelbar in denselben Katheter injiziert werden wie Rapiscan.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dieses Arzneimittel ist vor der Anwendung visuell auf Partikel und Farbveränderungen hin zu überprüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation, die der Packung beigelegt ist.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE EMPFEHLUNG ZUR ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts des PSUR für Regadenoson zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) hat sämtliche Fälle von Atemstillstand überprüft um festzustellen, ob diese Nebenwirkung unabhängig von einer Überempfindlichkeitsreaktion oder einem Herzstillstand (als bekannte Risiken von Regadenoson) aufgetreten ist. Eine kumulative Prüfung der Fälle von Bronchokonstriktion wurde ebenfalls vorgenommen.

In sieben Fällen ist ein Atemstillstand ohne Merkmale eines Herzstillstandes bzw. einer Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten; in 5 dieser Fälle bestand bei den Patienten eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma in der Vorgeschichte. Es gab einen Fall mit tödlichem Ausgang, der jedoch nur schlecht dokumentiert ist.

Aufgrund dieser Daten hält der PRAC es für notwendig, den gegenwärtig vorhandenen Warnhinweis im Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) so zu aktualisieren, dass auf die Möglichkeit des Auftretens eines Atemstillstandes hingewiesen wird. Zudem soll das Ereignis dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ hinzugefügt werden, da in den klinischen Prüfungen keine Fälle festgestellt worden sind.

Die kumulative Prüfung der Bronchokonstriktion ergab 45 im Anschluss an eine Anwendung von Regadenoson aufgetretene auswertbare Fälle, in denen keine Merkmale einer Überempfindlichkeitsreaktion festgestellt wurden. Von den 35 Fällen mit dokumentierter Krankengeschichte bestand in 25 Fällen eine bronchokonstriktive Erkrankung (Asthma, COPD oder Bronchospasmus) in der Vorgeschichte. In 10 Fällen gab es keine dokumentierte Vorgeschichte einer bronchokonstriktiven Erkrankung, darunter 3 Fälle, in denen der Berichtersteller ausdrücklich darauf hinwies, dass kein Asthma/Bronchospasmus/COPD in der Vorgeschichte vorliege.

Angesichts der in der kumulativen Prüfung gewonnenen Erkenntnisse ist der PRAC zu der Ansicht gelangt, dass der gegenwärtig im Abschnitt 4.4 vorhandene Warnhinweis in Bezug auf eine Bronchokonstriktion so aktualisiert werden sollte, dass die Möglichkeit des Auftretens von Bronchokonstriktion unter Regadenoson klar formuliert wird. Darüber hinaus muss der Abschnitt 4.8 der Fachinformation bei der Aktualisierung um die bevorzugten Bezeichnungen für eine Bronchokonstriktion ergänzt werden, d.h. „Bronchospasmus“ mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“, und „Giemen“ mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“.

Der im Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegebene Warnhinweis zu Bronchokonstriktion muss ebenfalls dahingehend geändert werden, dass vor der Anwendung von Regadenoson geeignete Bronchodilatoren sowie eine Ausrüstung zur Wiederbelebung für alle Patienten zur Verfügung stehen müssen (nicht nur für Patienten mit bronchokonstriktiver Erkrankung in der Vorgeschichte).

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Regadenoson hielt der PRAC daher Änderungen an der Produktinformation für gerechtfertigt.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung zur Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Regadenoson der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das den Wirkstoff Regadenoson

enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.
Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.