

## **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 bei erwachsenen Patienten angewendet für:

- Myokardperfusionsaufnahmen (*myocardial perfusion imaging*, MPI) bei nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten.
- die Messung der fraktionellen Flussreserve (*fractional flow reserve*, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### **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

Anwendung bei MPI: 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.

Anwendung bei FFR: Dieses Arzneimittel darf nur zweimal innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden, mit einem Abstand von mindestens 10 Minuten. Für die zweimalige Verabreichung innerhalb von 24 Stunden mit einem Abstand von weniger als 10 Minuten sind keine vollständigen Sicherheitsdaten für die zweite Injektion mit Rapiscan verfügbar.

#### 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.

#### Myokardperfusionsaufnahmen (MPI):

- 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 9 mg/ml (0,9 %) verabreicht werden.
- Das Protokoll für die Myokardperfusionsaufnahme sollte an die Leitlinien der klinischen Praxis angepasst sein.

#### Fraktionelle Flussreserve (FFR):

- 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 10 ml einer isotonischen Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verabreicht werden.
- FFR sollte als Niedrigstwert des Pd/Pa (Verhältnis des distalen Koronararteriendrucks zum Aortendruck) bei steady state (stabiler) Hyperämie aufgezeichnet werden.

### **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**

Regadenoson 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. Regadenoson 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 Regadenoson 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 Regadenoson induzierten Anfall zu beenden.

##### Myokardischämie

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

Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt muss Regadenoson mit Vorsicht angewendet werden. In den mit Regadenoson durchgeführten klinischen Studien zur Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT)-MPI waren Patienten mit frischem (vor längstens 3 Monaten aufgetretenem) Myokardinfarkt ausgeschlossen.

In klinischen Studien zur Messung der FFR waren Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowie Patienten, deren akuter Myokardinfarkt nicht über 5 Tage zurücklag, 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

Regadenoson 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 Regadenoson zu verzögern, bis der Blutdruck gut kontrolliert ist.

##### Kombination mit körperlicher Belastung

In Verbindung mit der Anwendung von Regadenoson 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

Regadenoson 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 Regadenoson 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.

Bei Patienten, in deren Vorgeschichte Anfälle aufgetreten sind, oder die andere Risikofaktoren für Anfälle aufweisen, muss Aminophyllin mit Vorsicht angewendet werden, da es einen Anfall verlängern oder aufgrund seiner konvulsionsfördernden Wirkung zu multiplen Anfällen führen kann. Aus diesem Grund wird nicht empfohlen, Aminophyllin ausschließlich zur Beendigung eines durch Regadenoson induzierten Anfalls zu verwenden.

### Vorhofflimmern oder -flattern

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

### Bronchokonstriktion

Regadenoson kann 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 Regadenoson 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 Regadenoson 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**

### 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 Regadenoson die Einnahme von Arzneimitteln vermeiden, die Methylxanthine enthalten, und keine Arzneimittel anwenden, die Theophyllin enthalten (siehe Abschnitt 4.2).

### 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 Regadenoson abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Kardioaktive Arzneimittel

In klinischen Studien wurde Regadenoson bei Patienten unter Behandlung mit anderen kardioaktiven Arzneimitteln angewendet (d. h.  $\beta$ -Blocker, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, Nitrate, Herzglykoside und Angiotensinrezeptor-Blocker), ohne dass sich Wirkungen auf das

Unbedenklichkeits- oder Wirksamkeitsprofil von Regadenoson 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.

Regadenoson hemmt die Transporter OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 oder ENT2 bei 1 µM nicht signifikant. Die Daten sind unzureichend, um Schlüsse hinsichtlich des Risikos von Interaktionen auf dem Niveau dieser Transporter zu schließen, zumal in den meisten Fällen eine einzelne Konzentration bewertet wurde.

Regadenoson kann möglicherweise eine geringfügig hemmende Wirkung auf den aktiven renalen Transporter OCT2 haben und hat sich als wahrscheinliches Substrat für den BCRP-, ENT1- oder ENT2-vermittelten Transport gezeigt. Angesichts der geplanten Anwendungsdauer sind die Auswirkungen der Arzneimitteltransporter jedoch sehr wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Regadenoson 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. Regadenoson 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 Regadenoson 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 Regadenoson angewendet, sollte die Frau nach Anwendung von Regadenoson über einen Zeitraum von mindestens 10 Stunden nicht stillen (d.h. mindestens die 5-fache Plasma-Eliminationshalbwertszeit).

### Fertilität

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

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

Die Gabe von Regadenoson 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 Regadenoson wieder ab. Daher ist davon auszugehen, dass Regadenoson 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 Regadenoson im Rahmen von klinischen Studien erhalten haben, waren die Nebenwirkungen leicht, vorübergehend (sie klangen normalerweise innerhalb von 30 Minuten nach Anwendung von Regadenoson 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%), gastrointestinalen Beschwerden (15%) und Schwindel (11%).

Regadenoson 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 Regadenoson kann Aminophyllin angewendet werden, es sollte jedoch nicht ausschließlich verwendet werden, einen durch Regadenoson 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>Gefäßerkrankungen:</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 Regadenoson sollten eine Ausrüstung zur kardialen Wiederbelebung sowie entsprechend geschultes Personal zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Blockade des Sinus- und atrioventrikulären Knotens

Regadenoson kann 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 Regadenoson ein AV-Block ersten Grades (PR-Verlängerung > 220 msec); bei einem Patienten unter Regadenoson 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 Regadenoson aufgetreten waren.

#### Hypotonie

Adenosinrezeptor-Agonisten einschließlich Regadenoson induzieren eine arterielle Vasodilatation und Hypotonie. In klinischen Studien wurde innerhalb von 45 Minuten nach Anwendung von Regadenoson 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 ( $\geq 50$  mm Hg) und bei 0,5% der Patienten eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks ( $\geq 30$  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 Regadenoson erhalten hatten. Die Kopfschmerzen wurden bei 3% der Probanden als stark eingestuft.

#### Ältere Patienten

Das Nebenwirkungsprofil fiel bei älteren Patienten ( $\geq 75$  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  $< 1\%$ ).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

### **Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

## **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 Regadenoson kann Aminophyllin angewendet werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, Aminophyllin ausschließlich anzuwenden, um einen durch Regadenoson induzierten Anfall zu beenden (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 ( $K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$ ) des A<sub>2A</sub>-Adenosinrezeptors mit einer mindestens um den Faktor 10 geringeren Affinität für den A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor ( $K_i > 16,5 \mu\text{M}$ ) und sehr geringer oder keiner Affinität für die A<sub>2B</sub>- und A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptoren. Die Aktivierung des A<sub>2A</sub>-Adenosinrezeptors bewirkt eine koronare Vasodilatation und verstärkt den koronaren Blutfluss

(coronary blood flow; CBF). Trotz der geringen Affinität für den A<sub>2A</sub>-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 EC<sub>50</sub>-Werten von 6,4 nM bzw. 6,7-18,6 nM. Regadenoson zeigt eine Selektivität ( $\geq 215$ -fach) für eine Erhöhung der koronaren Leitfähigkeit (A<sub>2A</sub>-vermittelte Reaktion) im Verhältnis zur Verlangsamung der kardialen AV-Knoten-Leitung (A<sub>1</sub>-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 (Vordergliedmaßen, 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 Regadenoson (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 stenotischen Arterien, bewirkt Regadenoson eine verhältnismäßig geringere Aufnahme des radioaktiven Arzneimittels in vaskulären Arealen, die von stenotischen Arterien versorgt werden. Die myokardiale Aufnahme des radioaktiven Arzneimittels nach Anwendung von Regadenoson fällt somit in Arealen, die von gesunden Arterien durchblutet werden, höher aus als in Arealen, die von stenotischen Arterien versorgt werden. Dies gilt auch für FFR-Messungen, wo durch schwerwiegende Stenose einer Koronararterie der maximale myokardiale Blutfluss gesenkt ist.

### Myokardperfusionsaufnahmen (MPI)

#### 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 Regadenoson ein. In der Literatur werden jedoch Herzfrequenzerhöhungen von bis zu 42 bpm berichtet (siehe Abschnitt CMR MPI). 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 Regadenoson 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<sub>2B</sub>- und A<sub>3</sub>-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<sub>2B</sub>- und A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptoren aufweist. Die Inzidenz einer FEV<sub>1</sub>-Verminderung  $> 15\%$  gegenüber dem Ausgangswert nach Anwendung von Regadenoson 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 FEV<sub>1</sub>-Verminderung  $> 15\%$  gegenüber dem Ausgangswert nach Gabe von Regadenoson 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 FEV<sub>1</sub>-Verminderung  $> 15\%$

gegenüber dem Ausgangswert nach Gabe von Regadenoson 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 FEV<sub>1</sub>-Verminderung > 15% gegenüber dem Ausgangswert nach Gabe von Regadenoson 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 Regadenoson 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 Regadenoson (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 Regadenoson die gleiche wie bei Placebo. Dyspnoe korrelierte nicht mit einer FEV<sub>1</sub>-Verminderung.

### Fraktionelle Flussreserve (FFR)

#### Hämodynamische Wirkungen

Bei der Messung der FFR wurde der Höhepunkt der maximalen Hyperämie nach 30±13 Sekunden erreicht. Das Plateau der Hyperämie hielt durchschnittlich 163 (±169) Sekunden an und die maximale Hyperämie hielt bei 90% der Patienten mindestens 19 Sekunden an, wobei bei individuellen Patienten die Dauer der Hyperämie zwischen 10 Sekunden und über 10 Minuten schwankte. Eine Hyperämie kann zwischen Submaximum und Maximum fluktuieren, bis sie langsam zurückgeht. Für ausführliche Druckmessungen durch Rückzug zur Beurteilung komplexer oder diffuser Koronararterienerkrankungen kann das 10-Sekunden-Fenster der stabilen Hyperämie zu kurz sein. Eine wiederholte Verabreichung von Dosierungen innerhalb von 10 Minuten hatte ähnliche Auswirkungen auf Höhepunkt und Dauer der maximalen Hyperämie – außer bei Patienten, deren Hyperämie länger als 10 Minuten anhielt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Regadenoson bei Patienten belegt, für die eine Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT)-, Positronenemissionstomographie (PET)-, kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)- und Multi Detektor Computertomographie (MDCT)-MPI mit einem pharmakologischen Stressauslöser oder eine Messung der FFR indiziert ist.

#### Regadenoson-Stress SPECT-MPI

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Regadenoson für eine Regadenoson-Stress-SPECT-MPI mit einem pharmakologischen Stressauslöser 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 gated-SPECT-Protokoll (*single photon emission computed tomography*, SPECT: Einzelphotonen-Emissions-Tomografie). Im Anschluss an die initiale Aufnahme wurden die Patienten randomisiert entweder der Regadenoson- oder der Adenosin-Gruppe zugeteilt und einer zweiten Stress-Aufnahme nach dem gleichen SPECT-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  $\beta$ -Blocker (18%), Calciumkanalblocker (9%) und Nitrate (6%).

Der Vergleich der mit Regadenoson 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 Regadenoson 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  $\geq 5$  Segmente auf. Die Berechnung der Übereinstimmungsrate für die mit Regadenoson 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 Regadenoson 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 Regadenoson bei der Beurteilung des Ausmaßes von reversiblen Perfusionsanomalien mit Adenosin vergleichbar ist:

	<b>ADVANCE MPI 1 (n = 1.113)</b>	<b>ADVANCE MPI 2 (n = 758)</b>	<b>Kombinierte Studien (n = 1.871)</b>
Übereinstimmungsrate Adenosin – Adenosin ( $\pm$ SE)	61 $\pm$ 3%	64 $\pm$ 4%	62 $\pm$ 3%
Anzahl Patienten (n)	372	259	631
Übereinstimmungsrate Adenosin – Regadenoson ( $\pm$ SE)	62 $\pm$ 2%	63 $\pm$ 3%	63 $\pm$ 2%
Anzahl Patienten (n)	741	499	1.240
Unterschied in der Übereinstimmungsrate (Regadenoson – Adenosin) ( $\pm$ SE)	1 $\pm$ 4%	-1 $\pm$ 5%	0 $\pm$ 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).

#### Regadenoson-Stress PET MPI

In einer prospektiven Studie mit 32 Personen (23 Männer und 9 Frauen, durchschnittliches Alter 62 Jahre  $\pm$  12,1) wurde ein intra-individueller Vergleich von Regadenoson 0,4 mg/5 ml Bolus) mit Dipyridamol (0,57 mg/kg für 4 Minuten) durchgeführt. Von diesen hatten 26 Personen einen reversiblen Perfusionsdefekt, der bereits in einer früheren klinisch indizierten Dipyridamol-Stress-PET-Studie mit  $^{82}\text{RbCl}$  identifiziert worden war und 6 Personen mit einer KHK-Wahrscheinlichkeit von  $< 5\%$  vor dem Test zeigten keine Defekte auf Dipyridamol-PET-Aufnahmen. Die Studie schloss Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Ischämie ein, mit einem kleinen Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Ischämie und einer normalen bis nahezu normalen linksventrikulären Funktion.

In dieser Studie begann die  $^{82}\text{RbCl}$ -Infusion unmittelbar nach der Regadenoson-Injektion (d. h. die Bildgebung begann 2 Minuten nach Beginn der  $^{82}\text{Rb}$ -Infusion). Die visuelle Interpretation der PET-Aufnahmen zeigte keinen Unterschied in der Anzahl der Segmente mit reversiblen Defekten zwischen Regadenoson und Dipyridamol bei 30 von 32 Bildpaaren.

Die Ergebnisse sind möglicherweise nicht auf Patienten mit verlangsamten Kreislaufzeiten in Verbindung mit Links- oder Rechtsherz-Insuffizienz, pulmonaler Hypertonie oder krankhafter Fettleibigkeit übertragbar, bei denen die Passage des Tracers möglicherweise verzögert nach der Peakphase eintrifft.

#### Regadenoson-Stress-CMR MPI

In einer prospektiven Studie wurde ein intra-individueller Vergleich einer Stress-CMR MPI mit Regadenoson und Adenosin in Bezug auf die hervorgerufene koronare Hyperämie mit Probanden durchgeführt, deren Körpergröße und -gewicht sich in einem Bereich befanden, der im klinischen Umfeld beobachtet werden kann.

Die Bildgebung wurde bei achtundzwanzig Probanden (12 Frauen, 16 Männer) durchgeführt: 43 % waren adipös und 25 % hatten einen oder mehrere bekannte koronare Risikofaktoren. Die MR-Bildgebung mit Gd-BOPTA erfolgte zunächst in Ruhe, dann während der Adenosin-Infusion (140 µg/kg/min) und 30 min später mit Regadenoson (0,4 mg über 10 Sekunden/5 ml Bolus). Die Studie zeigte, dass beide Vasodilatoren eine ähnliche Wirksamkeit bei der Vasodilatation aufweisen (gute Übereinstimmung zwischen der myokardialen Perfusionsreserve (MPR), gemessen unter Adenosin und Regadenoson ( $y = 1,1x - 0,06$ ,  $r = 0,7$ )). Die untersuchte Population umfasst wahrscheinlich nicht das breite Spektrum an Körpergröße und -gewicht von Patienten, wie sie bei der täglichen CMR MPI zu sehen sind.

In einer prospektiven Studie wurde ein intra-individueller Vergleich von Regadenoson mit Adenosin durchgeführt, um die Wirkung von Vasodilatoren auf das aus CMR-abgeleitete ventrikuläre Volumen und die Funktion bei 25 gesunden Probanden zu bewerten. CMR wurde bei Adenosin (140 µg/kg/min i.v. für 6 min) und Regadenoson (0,4 mg i.v. über 10 s) vor der Gabe, unmittelbar nach der Verabreichung, dann in Intervallen von 5 min bis zu 15 min durchgeführt. Die maximale Herzfrequenz wurde früh nach der Verabreichung von Adenosin und Regadenoson beobachtet. Der Anstieg vom Ausgangswert bis zur maximalen Herzfrequenz unmittelbar nach der Verabreichung des Vasodilators betrug  $64 \pm 8$  bis  $96 \pm 13$  bpm für Adenosin gegenüber  $65 \pm 13$  bis  $107 \pm 10$  bpm für Regadenoson. Die Herzfrequenz kehrte 10 Minuten nach Adenosin auf den Ausgangswert zurück, war jedoch 15 Minuten nach Regadenoson noch erhöht. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) stieg unmittelbar nach beiden Vasodilatoren an und kehrte nach Adenosin innerhalb von 10 min auf den Ausgangswert zurück, blieb aber nach Regadenoson 15 min lang erhöht. Regadenoson führte nach 15 min zu einer ähnlich starken Verringerung des LV-enddiastolischen Volumenindex (LVEDVi) und des LV-endsystolischen Volumenindex (LVESVi), während LVESVi 15 min nach Adenosin wiederhergestellt war und LVEDVi unter den Ausgangswerten blieb.

In einer prospektiven Studie wurde ein intra-individueller Vergleich durchgeführt, um die relative Wirksamkeit von Regadenoson (400 µg als Bolus), Adenosin (140 µg/kg/min über 5 bis 6 Minuten) und Dipyridamol (0,56 mg/kg über 4 Minuten) zu bestimmen, indem die Stress- und Ruhemyokardperfusion mittels CMR bei 50 jungen gesunden männlichen Freiwilligen quantifiziert wurde. Das in dieser Studie als Ruhe-Stress-Bildgebung verwendete Protokoll unterscheidet sich von den derzeit verwendeten Protokollen: anfängliche Ruhe-Perfusions-CMR-Bildgebung, gefolgt von einer Stress-Bildgebung, die zwanzig Minuten später bei maximaler Vasodilatation durchgeführt wird. Regadenoson erzeugte in der Stressphase einen höheren myokardialen Blutfluss (MBF) als Dipyridamol und Adenosin ( $3,58 \pm 0,58$  vs.  $2,81 \pm 0,67$  vs.  $2,78 \pm 0,61$  ml/min/g,  $p = 0,0009$  bzw.  $p = 0,0008$ ). Regadenoson hatte eine höhere Wirkung in Bezug auf die Herzfrequenz als Adenosin und Dipyridamol ( $95 \pm 11$  vs.  $76 \pm 13$  vs.  $86 \pm 12$  Schläge/Minute). Nach Adjustierung des Stress-MBF anhand der Herzfrequenz gab es keine Unterschiede zwischen Regadenoson und Adenosin ( $37,8 \pm 6$  vs.  $36,6 \pm 4$  µl/s/g), aber die Unterschiede zwischen Regadenoson und Dipyridamol blieben bestehen ( $37,8 \pm 6$  vs.  $32,6 \pm 5$  µl/s/g,  $p = 0,03$ ).

#### Regadenoson-Stress-MDCT MPI

Eine multizentrische, unverblindete, randomisierte, prospektive Cross-Over- Phase 2- Studie wurde gesponsert (Studie 3606-CL-2001), um die Übereinstimmungsrate zwischen der Regadenoson-Stress-SPECT und der Regadenoson-Stress-CT-Perfusion zum Nachweis des Vorliegens einer Ischämie zu belegen (definiert als 2 oder mehr sichtbare reversible Defekte) bei 110 Patienten mit Verdacht auf

oder bekannter KHK, die für einen dieser diagnostischen Tests aufgrund klinischer Indikation überwiesen wurden. Die Probanden wurden randomisiert einer von 2 Bildgebungssequenzen zugeteilt und erhielten eine Ruhe- und Stress-SPECT als auch eine Ruhe- und Stress-MDCT. Regadenoson wurde als 0,4 mg in einem 5-ml-i.v.-Bolus vor jeder Stress-CT-Perfusion und jedem Stress-SPECT-Verfahren verabreicht.

Während die Regadenoson-Stress-SPECT-Bildgebung 100 Patienten mit 0 – 1 reversiblen Defekten (d. h. keine Ischämie) und 10 Patienten mit  $\geq 2$  reversiblen Defekten (d. h. Ischämie) identifizierte, identifizierte die Regadenoson-Stress-MDCT-Bildgebung 85 bzw. 25 Patienten mit 0 – 1 bzw.  $\geq 2$  reversiblen Defekten. Die Übereinstimmungsrate zwischen Regadenoson-Stress-SPECT und Regadenoson-Stress-MDCT-MPI betrug 87 % (95 %-KI: 77 %, 97 %).

#### Suboptimaler körperlicher Belastungstest

In der EXERRT-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Regadenoson bei Patienten mit suboptimaler körperlicher Belastung in einer offenen, randomisierten, multizentrischen, Nicht-Unterlegenheitsstudie (non-inferiority) untersucht, wobei Regadenoson entweder nach 3 Minuten während der Erholungsphase („Körperliche Belastung mit Regadenoson“-Gruppe) oder im Ruhezustand 1 Stunde später verabreicht wurde („Nur Regadenoson“-Gruppe).

Bei allen 1404 Patienten wurde zunächst ein Baseline SPECT MPI-Scan im Ruhezustand gemäß ASNC 2009 Leitlinien durchgeführt.

Die Patienten starteten die körperliche Belastung nach einem Standard- oder modifizierten Bruce-Protokoll. Patienten, die  $\geq 85\%$  der maximal vorhergesagten Herzfrequenz (maximum predicted heart rate, MPHR) und/oder  $\geq 5$  METS (metabolic equivalents) nicht erreichten, gingen in eine 3 bis 5-minütige Erholungsphase (Gehen) über, während der die Patienten in den ersten 3 Minuten der Erholungsphase 1:1 randomisiert wurden.

Somit wurden 1147 Patienten in zwei Gruppen randomisiert: 578 Patienten aus der „Körperliche Belastung mit Regadenoson“-Gruppe erhielten Regadenoson nach 3 Minuten während der Erholungsphase und 569 aus der „Nur-Regadenoson“-Gruppe erhielten Regadenoson nach 1 Stunde im Ruhezustand.

60-90 Minuten nach der Verabreichung von Regadenoson wurde eine Myokardperfusions-SPECT (*myocardial perfusion imaging*, MPI) bei Patienten aus beiden Gruppen („Körperliche Belastung mit Regadenoson“ und „Nur Regadenoson“) durchgeführt.

Die MPI-1-Phase bestand aus dem Baseline MPI-Scan im Ruhezustand und aus den MPI-Aufnahmen der „Körperliche Belastung mit Regadenoson“-Gruppe und der „Nur Regadenoson“-Gruppe.

1-14 Tage später wurde eine zweite Stress-MPI-Aufnahme mit Regadenoson jedoch ohne körperliche Belastung mit Patienten aus beiden Gruppen durchgeführt.

Die MPI-2-Phase bestand aus dem Baseline MPI-Scan im Ruhezustand und aus den MPI-Aufnahmen ohne körperliche Belastung beider Gruppen 1-14 Tage später.

Die Aufnahmen von MPI 1 und MPI 2 wurden im Hinblick auf Vorhandensein oder Fehlen von Perfusionsdefekten verglichen.

Die Übereinstimmungsrate zwischen MPI 1- („Körperliche Belastung mit Regadenoson“-Gruppe) und MPI 2-Aufnahmen war ähnlich der Übereinstimmungsrate zwischen MPI 1- („Nur Regadenoson“-Gruppe) und MPI 2-Aufnahme.

Bei zwei Patienten aus der „Körperliche Belastung mit Regadenoson“-Gruppe wurde eine schwerwiegende kardiale Nebenwirkung berichtet. Bei der Beurteilung der Fälle wurden bei beiden Patienten ischämische Symptome und EKG-Veränderungen während der körperlichen Belastung oder während der Erholungsphase vor der Verabreichung von Regadenoson festgestellt.

Es wurden keine schwerwiegenden kardialen Nebenwirkungen bei Patienten festgestellt, denen

Regadenoson 1 Stunde nach nicht ausreichender körperlicher Belastung verabreicht wurde.

#### Messung der FFR

Fünf unabhängige Studien wurden zur FFR-Messung durchgeführt. Insgesamt 249 Patienten, welche klinisch für eine Koronarangiographie mit invasiver FFR-Messung indiziert waren, erhielten Regadenoson, wobei 88 dieser Patienten Regadenoson zweimal verabreicht wurde. Die FFR wurde nach intravenöser Infusion von Adenosin und intravenöser Injektion von Regadenoson (400 µg) gemessen. Adenosin wurde vor Regadenoson verabreicht, da dessen Hyperämie unabsehbar lang andauern kann, und die gemessenen FFR-Werte wurden verglichen.

Die häufigsten kardiovaskularen Komplikationen waren Patienten mit Fällen von Hypertonie, Dyslipidämie/ Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, zurückliegenden perkutanen Koronarinterventionen (PCI) und zurückliegenden Myokardinfarkten (MI) in der Krankheitsgeschichte.

Für FFR-Messungen wurde induzierbare Ischämie nach dem Richtwert von 0,8 diagnostiziert (> 0,8 zeigt an, dass induzierbare Ischämie nicht vorliegt, während < 0,8 anzeigt, dass induzierbare Ischämie vorliegt). Zur Einschätzung der Sensitivität, Spezifität und Trefferquote wurde Adenosin als Goldstandard angesehen.

Studie	Sensitivität	Spezifität	Vereinbarte Klassifizierung Cohens Kappa
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

#### Aminophylline

Es hat sich gezeigt, dass die Injektion von Aminophyllin (100 mg verabreicht 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 Regadenoson wurde Aminophyllin angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Wirkung von Koffein

In einer Studie mit erwachsenen Patienten, die sich einer SPECT-MPI mit Regadenoson 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 Regadenoson 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 Regadenoson mit Adenosin statistische Signifikanz erreicht: (1) ein Summenscore für das Vorliegen und den Schweregrad der Symptomgruppen plötzliches Erröten (Flushing), Brustschmerzen und Dyspnoe fiel unter Regadenoson niedriger aus ( $0,9 \pm 0,03$ ) als unter Adenosin ( $1,3 \pm 0,05$ ); und (2) die Symptomgruppen plötzliches Erröten (Flushing) (21% vs. 32 %), Brustschmerzen (28% vs. 40%) sowie „Hals-, Nacken- oder Kieferschmerzen“ (7% vs. 13%) waren unter Regadenoson seltener; die Inzidenz von Kopfschmerzen (25% vs. 16%) fiel unter Regadenoson höher aus.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Regadenoson 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

Regadenoson wird für MPI mit pharmakologischem Stressauslöser 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 Regadenoson 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  $^{14}\text{C}$ -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.

### Mehrfache Injektionen

Bis zu drei aufeinanderfolgende Injektionen von Regadenoson (100 und 200  $\mu\text{g}$ ) wurden bereits an gesunden Freiwilligen getestet, auch zwei aufeinanderfolgende Dosierungen von 400  $\mu\text{g}$  wurden bereits an gesunden Freiwilligen sowie bei Patienten, deren FFR gemessen wurde, getestet. Nach der Verabreichung einer jeden Dosis Regadenoson wurden vorübergehende dosisabhängige Anstiege der Herzfrequenz beobachtet, während keine dosisabhängigen anhaltenden Auswirkungen auf den systolischen Blutdruck festgestellt wurden. Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationswerte stiegen dosisabhängig und mit aufeinanderfolgenden Dosierungen an, wie bei gesunden Freiwilligen beobachtet.

### 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 ( $\text{CL}_{\text{Kr}}$ ) 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 ( $\text{CL}_{\text{Kr}}$  50 bis < 80 ml/min) über eine mittelschwere ( $\text{CL}_{\text{Kr}}$  30 bis < 50 ml/min) bis zu einer schweren Nierenfunktionsstörung ( $\text{CL}_{\text{Kr}}$  < 30 ml/min), was zu

längeren Eliminationshalbwertszeiten und höheren AUC-Werten als bei gesunden Probanden ( $CL_{Kr} \geq 80$  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 H<sub>2</sub>O  
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**

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norwegen

### **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**

Dezember 2021

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