

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapiscan 400 micrograme soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține regadenoson 400 micrograme în 5 ml soluție (80 micrograme/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Rapiscan este un vasodilatator coronarian selectiv, utilizat la adulți pentru inducerea stresului farmacologic în:

- imagistica perfuziei miocardice (IPM), la adulți care nu pot efectua testul de stres la efort în mod adecvat.
- măsurarea rezervei fracționale de flux (RFF) pentru stenoza unei singure artere coronare în timpul angiografiei coronare invazive, când nu sunt anticipate măsurătorile RFF repetate (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea Rapiscan este limitată pentru utilizarea în unitățile medicale care dispun de echipament de monitorizare și resuscitare cardiacă.

Doze

Doza recomandată este o injecție unică de 400 micrograme regadenoson (5 ml) într-o venă periferică; nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală.

Pacienții trebuie să evite consumul oricăror produse care conțin metilxantine (de exemplu cafeină), precum și utilizarea oricăror medicamente care conțin teofilină, timp de cel puțin 12 ore înaintea administrării Rapiscan (vezi pct. 4.5).

Dacă este posibil, tratamentul cu dipiridamol trebuie întrerupt cu cel puțin două zile înaintea administrării Rapiscan (vezi pct. 4.5).

Aminofilina poate fi utilizată pentru atenuarea reacțiilor adverse severe și/sau persistente determinate de regadenoson, dar nu trebuie folosită exclusiv cu scopul de a rezolva o convulsie indusă de Rapiscan. (vezi pct. 4.4).

Regadenoson determină creșterea rapidă a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4 și 5.1). Pacienții trebuie să rămână în poziție șezândă sau în decubit dorsal și trebuie monitorizați frecvent după injectare, până când parametrii ECG, frecvența cardiacă și tensiunea arterială revin la valorile anterioare administrării dozei.

Utilizare repetată

Pentru utilizarea în IPM: acest medicament trebuie administrat o singură dată într-un interval de 24 de ore. Nu au fost determinate siguranța și tolerabilitatea utilizării repetate a acestui medicament într-un interval de 24 de ore.

Pentru utilizarea în RFF: acest medicament nu trebuie administrat de mai mult de două ori, la cel puțin 10 minute distanță, într-un interval de 24 de ore. Pentru cazurile când este administrat de două ori la o distanță de 10 minute într-un interval de 24 de ore, nu sunt disponibile date complete privind siguranța pentru a doua injecție de Rapiscan.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării regadenoson la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Imagistica perfuziei miocardice (IPM):

- Rapiscan trebuie administrat sub formă de injecție rapidă, în decurs de 10 secunde, într-o venă periferică, utilizând un cateter sau un ac cu calibrul de 22 gauge sau de diametru mai mare.
- Imediat după injectarea Rapiscan trebuie administrată injectabil soluție salină izotonă 0,9%, 5 ml.
- Protocolul de examinare al IPM trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de practică clinică.

Rezerva fracțională de flux (RFF):

- Rapiscan trebuie administrat sub formă de injecție rapidă, în decurs de 10 secunde, într-o venă periferică, utilizând un cateter sau un ac cu calibrul de 22 gauge sau de diametru mai mare.
- Imediat după injectarea Rapiscan trebuie administrată injectabil soluție salină izotonă 9 mg/ml (0,9%), 10 ml.
- RFF trebuie măsurată ca cea mai scăzută valoare a Pd/Pa atinsă în timpul hiperemiei la starea stabilă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Bloc atrioventricular (AV) de gradul 2 sau 3 sau disfuncție de nod sinusal, cu excepția cazului în care pacienții au un pacemaker artificial funcțional.
- Angină pectorală instabilă, care nu a fost stabilizată prin tratament medical.
- Hipotensiune arterială severă.

- Insuficiență cardiacă decompensată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Regadenoson poate provoca reacții grave și care pot pune viața în pericol, inclusiv cele enumerate mai jos (vezi și pct. 4.8). Monitorizarea ECG trebuie efectuată continuu și semnele vitale trebuie monitorizate frecvent, până când parametrii ECG, frecvența cardiacă și tensiunea arterială au revenit la valorile anterioare administrării dozei. Regadenoson trebuie utilizat cu precauție și trebuie administrat numai în unitățile medicale care dispun de echipament de monitorizare și resuscitare cardiacă. Pentru a atenua reacțiile adverse severe și/sau persistente provocate de regadenoson, se poate administra aminofilină în doze cuprinse între 50 mg și 250 mg, prin injectare intravenoasă lentă (50 mg până la 100 mg, într-un interval de 30 - 60 de secunde), dar aceasta nu trebuie folosită exclusiv cu scopul de a rezolva o convulsie indusă de regadenoson.

Ischemie miocardică

Ischemia indusă de medicamente de tipul regadenoson poate provoca stop cardiac finalizat cu deces, tulburări de ritm ventricular care pot pune viața în pericol și infarct miocardic.

Regadenoson trebuie folosit cu precauție la pacienți cu infarct miocardic recent.

Studiile clinice de IPM cu Tomografie Computerizată cu Emisie de Foton Unic (SPECT) realizate cu regadenoson au exclus pacienții cu infarct miocardic recent (în ultimele 3 luni).

Studiile clinice efectuate pentru măsurarea RFF au exclus pacienții cu infarct miocardic acut sau în decurs de 5 zile de la un infarct miocardic acut.

Bloc sinoatrial și atrioventricular

Agoniștii receptorilor pentru adenzină, inclusiv regadenoson, pot deprima activitatea nodului sinoatrial (SA) și AV și pot provoca bloc AV de gradul 1, 2 sau 3 sau bradicardie sinusală.

Hipotensiune arterială

Agoniștii receptorilor pentru adenzină, inclusiv regadenosonul, induc vasodilatație arterială și hipotensiune arterială. Riscul de apariție a hipotensiunii arteriale grave poate fi mai mare la pacienții cu tulburări vegetative, hipovolemie, stenoză la nivelul trunchiului arterei coronare stângi, cardiopatie valvulară stenotică, pericardită sau exsudat pericardic sau stenoză carotidiană cu insuficiență vasculară cerebrală.

Tensiune arterială mare

Regadenoson poate produce creșterea semnificativă din punct de vedere clinic a tensiunii arteriale, ceea ce la unii pacienți poate duce la crize hipertensive (vezi pct. 4.8). Este posibil ca riscul de creștere semnificativă a tensiunii arteriale să fie mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic. Trebuie să se ia în considerare amânarea administrării regadenoson până când tensiunea arterială este bine controlată.

Combinatie cu exercițiul fizic

Utilizarea regadenoson în combinație cu exercițiul fizic a fost asociată cu reacții adverse severe, inclusiv hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, sincopă și stop cardiac. La pacienții care au prezentat orice fel de simptome sau semne sugestive de ischemie cardiacă în timpul exercițiilor fizice sau pe durata recuperării poate exista un risc crescut de reacții adverse severe.

Atacuri ischemice tranzitorii și accident vascular cerebral

Regadenoson poate produce atac ischemic tranzitoriu (vezi pct.4.8). În experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului s-au raportat și accidente vasculare cerebrale (AVC).

Risc de convulsii

Regadenoson trebuie folosit cu prudență la pacienți cu istoric de convulsii sau alți factori de risc pentru convulsii, inclusiv administrarea concomitentă de medicamente care scad pragul de producere a convulsiilor (de exemplu antipsihotice, antidepressive, teofiline, tramadol, corticosteroizi cu

administrare sistemică și chinolone).

Aminofilina trebuie folosită cu prudență la pacienți cu antecedente de convulsii sau la pacienții care au alți factori de risc pentru convulsii deoarece poate prelungi o convulsie sau poate provoca convulsii multiple din cauza efectului său proconvulsivant. De aceea, nu se recomandă administrarea aminofilinei exclusiv cu scopul de a rezolva o convulsie indusă de regadenoson.

Fibrilație atrială sau flutter atrial

Regadenoson trebuie folosit cu prudență la pacienți cu istoric de fibrilație atrială sau flutter atrial. După punerea pe piață, au existat cazuri de agravare sau recurență a fibrilației atriale după administrarea regadenoson.

Bronhoconstricție

Regadenoson poate provoca bronhoconstricție și stop respirator (vezi pct. 4.8), în special la pacienți cu afecțiuni bronhoobstructive diagnosticate sau suspicionate, cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau astm bronșic. Înaintea administrării regadenoson trebuie să se asigure că tratamentul bronhodilatator adecvat și măsurile de resuscitare sunt disponibile.

Sindrom QT prelungit

Regadenoson stimulează sistemul nervos simpatic și poate crește riscul tahiaritmiilor ventriculare la pacienți cu sindrom QT prelungit.

Atenționări referitoare la excipienți

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză. Cu toate acestea, soluția salină izotonă 0,9% administrată după regadenoson conține 45 mg de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metilxantine

Metilxantinele (de exemplu cafeina și teofilina) sunt antagoniști nespecifici ai receptorilor pentru adenzină și pot interfera cu activitatea vasodilatatoare a regadenosonului (vezi pct. 5.1). Pacienții trebuie să evite consumul oricăror produse care conțin metilxantine și utilizarea oricăror medicamente care conțin teofilină, timp de cel puțin 12 ore înaintea administrării regadenoson (vezi pct. 4.2).

Dipiridamol

Dipiridamolul crește concentrațiile sanguine de adenzină și răspunsul la regadenoson poate fi modificat când concentrațiile sanguine de adenzină sunt crescute. Dacă este posibil, tratamentul cu dipiridamol trebuie întrerupt cu cel puțin două zile înaintea administrării regadenoson (vezi pct. 4.2).

Medicamente cardioactive

În studiile clinice, regadenoson a fost administrat la pacienți tratați concomitent cu alte medicamente cardioactive (cum sunt β-blocante, blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ai ECA, nitrați, glicozide cardiace și blocante ale receptorilor angiotensinei), fără efecte aparente asupra profilului de siguranță sau eficacității regadenosonului.

Alte interacțiuni

Regadenosonul nu inhibă metabolizarea substraturilor pentru CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 în microzomii hepatici umani, ceea ce indică faptul că este puțin probabil să modifice farmacocinetica medicamentelor metabolizate de către aceste izoenzime ale citocromului P450.

Regadenoson nu inhibă semnificativ transportorii OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 sau ENT2 la 1 μM iar datele sunt insuficiente pentru a concluziona privind riscul de interacțiune la nivelul acestor transportori, având în vedere că în cele mai multe cazuri a fost evaluată o singură concentrație.

Regadenoson poate avea un efect modest asupra transportorului renal activ, OCT2 și s-a constatat că poate fi substrat pentru transportul mediat de BCRP, ENT1 sau ENT2. Totuși, dat fiind durata de utilizare propusă, este improbabil ca efectele transportorilor de medicament să fie relevante din punct de vedere clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea regadenoson la femeile gravide sunt inadecvate. Nu s-au efectuat studii la animale cu privire la dezvoltarea pre- și postnatală. În studiile privind dezvoltarea embriofetală s-a observat toxicitate fetală, dar nu și teratogenitate (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. Regadenoson nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția situațiilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă regadenoson se excretă în laptele uman. Nu s-au efectuat studii la animale cu privire la excreția regadenosonului în lapte. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a se abține de la administrarea regadenoson având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. În cazul administrării regadenoson, pacienta nu trebuie să alăpteze timp de cel puțin 10 ore (adică de cel puțin 5 ori valoarea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare) după administrarea regadenoson.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele regadenoson asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Administrarea regadenoson poate determina reacții adverse cum sunt amețeală, cefalee și dispnee (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare și tranzitorii, și se remit într-un interval de 30 de minute după administrarea regadenoson. De aceea, după efectuarea tratamentului și dispariția acestor reacții, se anticipează că regadenoson nu va avea nicio influență sau va avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La majoritatea pacienților cărora li s-a administrat regadenoson în studiile clinice, reacțiile adverse au fost ușoare, tranzitorii (dispărând de obicei într-un interval de 30 de minute după administrarea Rapiscan) și nu au necesitat intervenție medicală.

Reacțiile adverse au apărut la aproximativ 80% dintre pacienți. Cel mai frecvent raportate reacții adverse în timpul studiilor clinice la un număr total de 1651 de pacienți/subiecți au fost: dispnee (29%), cefalee (27%), hiperemie facială (23%), durere toracică (19%), modificări ale segmentului ST pe electrocardiogramă (18%), disconfort gastro-intestinal (15%) și amețeală (11%).

Regadenoson poate provoca ischemie miocardică (care poate fi asociată cu stop cardiac cu evoluție letală, tulburări de ritm ventriculare care pot pune viața în pericol și infarct miocardic), hipotensiune arterială care poate determina sincopă și atacuri ischemice tranzitorii, creștere a tensiunii arteriale care duce la hipertensiune arterială și crize hipertensive și bloc sinoatrial (SA) sau atrioventricular (AV) care poate determina bloc AV de gradul întâi, doi sau trei sau bradicardie sinusală care necesită intervenție terapeutică (vezi pct. 4.4). Semnele de hipersensibilitate (erupție cutanată, urticarie, angioedem, anafilaxie și/sau congestie laringiană) pot apărea imediat sau se pot instala cu întârziere. Aminofilina poate fi utilizată pentru atenuarea reacțiilor adverse severe sau persistente determinate de regadenoson, dar nu trebuie utilizată exclusiv pentru a rezolva o convulsie indusă de regadenoson (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentată în formă tabelară

Evaluarea reacțiilor adverse determinate de regadenoson se bazează pe datele privind siguranța, provenite din studiile clinice și din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului. Toate reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos și sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| | |
|--|--|
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i> | |
| Mai puțin frecvente | Reacții de hipersensibilitate, inclusiv: erupție cutanată, urticarie, angioedem, anafilaxie și/sau congestie laringiană |
| <i>Tulburări psihice:</i> | |
| Mai puțin frecvente | Anxietate, insomnie |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos:</i> | |
| Foarte frecvente | Cefalee, amețeală |
| Frecvente | Parestezie, hipoestezie, disgeuzie |
| Mai puțin frecvente | Convulsii, sincopă, atac ischemic tranzitoriu, lipsa reactivității la stimuli, scăderea gradului de conștiență, tremor, somnolență |
| Rare | Accident vascular cerebral |
| <i>Tulburări oculare:</i> | |
| Mai puțin frecvente | Vedere încețoșată, durere oculară |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare:</i> | |
| Mai puțin frecvente | Tinnitus |
| <i>Tulburări cardiace:</i> | |
| Foarte frecvente | Modificări ale segmentului ST pe electrocardiogramă |
| Frecvente | Angină pectorală, bloc atrioventricular, tahicardie, palpitații, alte anomalii ale ECG, incluzând prelungirea intervalului QT corectat |
| Mai puțin frecvente | Stop cardiac, infarct miocardic, bloc AV complet, bradicardie, flutter atrial, apariție, agravare sau recurență a fibrilației atriale |
| <i>Tulburări vasculare:</i> | |
| Foarte frecvente | Hiperemie facială |
| Frecvente | Hipotensiune arterială |
| Mai puțin frecvente | Hipertensiune arterială, paloare, senzație de extremități reci |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i> | |
| Foarte frecvente | Dispnee |
| Frecvente | Senzație de constricție la nivelul gâtului, iritație la nivelul gâtului, tuse |
| Mai puțin frecvente | Tahipnee, wheezing |
| Cu frecvență necunoscută | Bronhospasm, stop respirator |
| <i>Tulburări gastro-intestinale:</i> | |
| Foarte frecvente | Disconfort gastro-intestinal |
| Frecvente | Vărsături, greață, disconfort la nivelul cavității bucale |
| Mai puțin frecvente | Distensie abdominală, diaree, incontinență fecală |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i> | |
| Frecvente | Hiperhidroză |
| Mai puțin frecvente | Eritem |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i> | |

| | |
|--|--|
| Frecvente | Dureri lombare, durere la nivelul cefei sau mandibulei, durere la nivelul extremităților, disconfort musculo-scheletic |
| Mai puțin frecvente | Artralgie |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i> | |
| Foarte frecvente | Durere toracică |
| Frecvente | Stare generală de rău, astenie |
| Mai puțin frecvente | Durere la locul injectării, durere generalizată |

Descrierea unor reacții adverse selectate

Ischemia indusă de medicamente poate provoca stop cardiac cu evoluție letală, tulburări de ritm ventricular care pot pune viața în pericol și infarct miocardic. Înaintea administrării regadenoson, trebuie să se asigure disponibilitatea echipamentului de resuscitare cardiacă și a personalului specializat (vezi pct. 4.4).

Bloc nodal sinoatrial și atrioventricular

Regadenoson poate deprima activitatea nodului SA și AV și pot provoca bloc AV de gradul întâi, doi sau trei sau bradicardie sinusală, necesitând intervenție terapeutică. În studiile clinice, blocul AV de gradul întâi (prelungirea intervalului PR > 220 ms) a apărut la 3% dintre pacienți, în interval de 2 ore de la administrarea regadenoson; blocul AV tranzitoriu de gradul doi, cu un impuls blocat, a fost observat la un pacient cărui i s-a administrat Rapiscan. În experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate bloc cardiac de gradul trei și asistolie, care au survenit într-un interval de câteva minute de la administrarea Rapiscan.

Hipotensiune arterială

Agoniștii receptorilor pentru adenzină, inclusiv Rapiscan, induc vasodilatație arterială și hipotensiune arterială. În studiile clinice, s-au observat tensiune arterială sistolică scăzută (> 35 mm Hg) la 7% dintre pacienți și tensiune arterială diastolică scăzută (> 25 mm Hg) la 4% dintre pacienți, în interval de 45 de minute de la administrarea Rapiscan. Riscul de apariție a hipotensiunii arteriale grave poate fi mai mare la pacienții cu tulburări vegetative, hipovolemie, stenoză la nivelul trunchiului arterei coronare stângi, cardiopatie valvulară stenoică, pericardită sau exsudat pericardic sau stenoză carotidiană cu insuficiență vasculară cerebrală. În experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului s-au raportat sincope și atacuri ischemice tranzitorii.

Tensiune arterială mărită

În cadrul studiilor clinice, s-a observat creșterea tensiunii arteriale sistolice (≥ 50 mm Hg) la 0,7% din pacienți și creșterea tensiunii arteriale diastolice (≥ 30 mm Hg) la 0,5% din pacienți. Majoritatea creșterilor s-au remis în decurs de 10-15 minute, dar în unele cazuri s-a observat persistența valorilor crescute la 45 de minute după administrare.

Sindrom QT prelungit

Regadenoson crește tonusul simpatic, ceea ce determină creșterea frecvenței cardiace și scurtarea intervalului QT. La pacienții cu sindrom QT prelungit, stimularea simpatică poate determina o scurtare mai mică a intervalului QT, comparativ cu pacienții fără sindrom QT prelungit și poate determina chiar o creștere paradoxală a intervalului QT. La acești pacienți poate să apară fenomenul R-pe-T, în cadrul cărui o extrasistolă întrerupe unda T precedentă, crescând astfel riscul de apariție a tahiaritmiei ventriculare.

Cefalee

Cefaleea a fost raportată de 27% dintre subiecții cărora li s-a administrat regadenoson în studiile clinice. Cefaleea a fost considerată severă la 3% dintre subiecți.

Vârșnici

Pacienții vârstnici (≥ 75 ani; n = 321) au avut un profil al reacțiilor adverse similar cu cel observat la pacienții mai tineri (< 65 ani; n = 1016), dar au avut o incidență mai mare a hipotensiunii arteriale (2% față de < 1%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, hiperemia facială, amețeala și frecvența cardiacă crescută au fost considerate a fi intolerabile la doze de regadenoson mai mari de 0,02 mg/kg.

Tratament

Aminofilina poate fi utilizată pentru atenuarea reacțiilor adverse severe sau persistente provocate de regadenoson.

Nu se recomandă administrarea aminofilinei exclusiv cu scopul de a înceta o convulsie indusă de regadenoson (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente cardiologice, alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB21

Mecanism de acțiune

Regadenosonul este un agonist cu afinitate scăzută ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) al receptorului A2A al adozinei și are o afinitate de cel puțin 10 ori mai mică pentru receptorul A1 ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) și o afinitate foarte scăzută sau chiar absentă pentru receptorii A2B și A3 ai adozinei. Activarea receptorului A2A al adozinei produce vasodilatație coronariană și creșterea fluxului sanguin coronarian (FSC). Cu toate că prezintă afinitate scăzută pentru receptorul A2A al adozinei, regadenosonul are o capacitate crescută de a mări conductanța coronariană pe cordul izolat de șobolan și cobai, cu valori ale CE50 de 6,4 nM și respectiv de 6,7-18,6 nM. Regadenosonul prezintă selectivitate (≥ 215 ori) pentru creșterea conductanței coronariene (răspuns mediat de receptorii A2A) în comparație cu încetinirea conducerii la nivelul nodului AV (răspuns mediat de receptorii A1), măsurată prin timpul de conducere AV (pe cord de șobolan) sau prin intervalul S-H (pe cord de cobai). Regadenosonul crește în mod preferențial fluxul de sânge la nivelul patului arterial vascular coronarian comparativ cu cel periferic (laba anterioară, creier, plămân) la câinii anesteziati.

Efecte farmacodinamice

Fluxul sanguin coronarian

Regadenosonul determină o creștere rapidă a FSC, care se menține pentru o scurtă durată de timp. La pacienții procedurii de cateterizare coronariană s-a utilizat ecografia Doppler în sistem pulsatil pentru a măsura viteza maximă medie (VMM) a FSC înainte și până la cel mult 30 de minute după administrarea de regadenoson (400 micrograme, intravenos). Valoarea medie a VMM a crescut de cel puțin două ori față de valoarea inițială în interval de 30 de secunde, scăzând la mai puțin de jumătate din efectul maxim în interval de 10 minute (vezi pct. 5.2).

Captarea miocardică a medicamentului radiofarmaceutic este proporțională cu FSC. Deoarece regadenosonul crește fluxul sanguin în arterele coronariene normale, cu o creștere ușoară sau absentă în arterele stenozate, regadenosonul determină o captare relativ mai redusă a medicamentului radiofarmaceutic în teritoriile vascularizate de arterele stenozate. Prin urmare, captarea miocardică a medicamentului radiofarmaceutic după administrarea de regadenoson este crescută în zonele perfuzate de artere normale comparativ cu cele perfuzate de artere stenozate. Aceeași regulă se aplică și măsurării RFF când fluxul sanguin miocardic maximal este redus în prezența stenozei arteriale coronare

severe.

Imagistica perfuziei miocardice (IPM)

Efecte hemodinamice

Majoritatea pacienților prezintă o creștere rapidă a frecvenței cardiace. Cea mai mare modificare medie față de valoarea inițială (21 bpm) se produce după aproximativ 1 minut de la administrarea regadenoson. Cu toate acestea, creșteri ale frecvenței cardiace de până la 42 bpm sunt raportate în literatură (prezentate mai jos în secțiunea IPM cu RMC). Frecvența cardiacă revine la valoarea inițială în interval de 10 minute. Modificările tensiunii arteriale sistolice și diastolice au fost variabile, cu o modificare medie maximă a tensiunii arteriale sistolice de -3 mm Hg și a tensiunii arteriale diastolice de -4 mm Hg, după aproximativ 1 minut de la administrarea regadenoson. La unii pacienți s-a observat o creștere a tensiunii arteriale (tensiune sistolică maximă de 240 mm Hg și tensiune diastolică maximă de 138 mm Hg).

Efecte respiratorii

Receptorii A2B și A3 pentru adenzină sunt implicați în fiziopatologia bronhoconstricției la persoanele cu factori de risc predispozanți (adică astm bronșic). În studiile *in vitro*, regadenosonul a avut o afinitate de legare de receptorii A2B și A3 ai adenzinei scăzută. Incidența scăderii VEMS $> 15\%$ față de valoarea inițială după administrarea regadenoson a fost evaluată în trei studii clinice randomizate, controlate. În primul studiu, incluzând 49 de pacienți cu BPOC moderată sau severă, incidența scăderii VEMS $> 15\%$ față de valoarea inițială a fost de 12% și după administrarea de regadenoson și de 6% după administrarea placebo ($p = 0,31$). În al doilea studiu, incluzând 48 de pacienți cu astm bronșic ușor sau moderat, care au prezentat în antecedente reacții de bronhoconstricție la adenzin-monofosfat, frecvența scăderii VEMS $> 15\%$ față de valoarea inițială a fost aceeași (4%), atât după administrarea regadenoson, cât și după administrarea placebo. În cel de-al treilea studiu, incluzând 1009 de pacienți cu astm bronșic ușor sau moderat ($n=537$) și BPOC moderată sau severă ($n=472$), incidența scăderii FEV1 $> 15\%$ față de valoarea inițială a fost de 1,1% și 2,9% la pacienții cu astm bronșic ($p=0,15$) și de 4,2% și 5,4% la pacienții cu BPOC ($p=0,58$) după administrarea regadenoson și, respectiv, placebo. În primul și cel de-al doilea studiu, dispneea a fost raportată ca reacție adversă ca urmare a administrării regadenoson (la 61% dintre pacienții cu BPOC și la 34% dintre pacienții cu astm bronșic), în timp ce niciun subiect nu a prezentat dispnee după administrarea placebo. În cel de-al treilea studiu, dispneea a fost raportată mai frecvent ca urmare a administrării regadenoson (18% pentru pacienții cu BPOC; 11% pentru pacienții cu astm bronșic) comparativ cu placebo, însă mai puțin frecvent comparativ cu raportările din timpul dezvoltării clinice (vezi pct. 4.8). S-a observat o legătură între severitatea crescută a bolii și incidența crescută a dispneei la pacienții cu astm bronșic, însă nu și la pacienții cu BPOC. Utilizarea medicamentelor bronhodilatatoare pentru simptome nu a fost diferită în cazul administrării regadenoson și placebo. Dispneea nu a fost corelată cu o scădere a VEMS.

Rezerva fracțională de flux (RFF)

Efecte hemodinamice

La măsurarea RFF, durata până la hiperemia maximă de vârf a fost de 30 ± 13 secunde. Durata medie a platoului hiperemic a fost de 163 (± 169) secunde și hiperemia maximă a durat cel puțin 19 secunde la 90% din pacienți; cu toate acestea, la fiecare pacient, durata hiperemiei a variat între 10 secunde și peste 10 minute. Hiperemia poate fluctua între valoarea sub-maximă și maximă până dispăre lent. Fereastra de 10 secunde de hiperemie în stare stabilă poate fi prea scurtă pentru a se efectua înregistrări complexe privind retragerea ca să se evalueze boala arterială coronară complexă sau difuză. Doza repetată în decurs de 10 minute – cu excepția pacienților unde durata hiperemiei a fost de peste 10 minute – a determinat un efect similar asupra vârfului și duratei hiperemiei maxime.

Eficacitatea și siguranța clinică

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea și siguranța regadenosonului la pacienții cu indicație pentru inducerea stresului farmacologic în IPM cu Tomografie Computerizată cu Emisie de Foton Unic (SPECT), Tomografie cu Emisie de Pozitroni (PET), Rezonanță Magnetică Cardiacă (RMC), Tomografie Computerizată cu Detectori Multipli (MDCT) și în măsurarea RFF.

IPM cu SPECT de stres indus cu regadenoson

Eficacitatea și siguranța regadenoson privind IPM cu SPECT în condiții de stres cu regadenoson au fost determinate în comparație cu adenzina în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu-orb (ADVANCE MPI 1 și ADVANCE MPI 2) efectuate la 2015 pacienți cu coronaropatie confirmată sau suspicioasă, având indicație clinică pentru efectuarea IPM în condiții de stres farmacologic. Un număr total de 1871 dintre acești pacienți au avut imagini adecvate pentru evaluarea eficacității primare, incluzând 1294 (69%) bărbați și 577 (31%) femei, cu vârsta mediană de 66 de ani (cu limite de vârstă între 26-93 de ani). Fiecărui pacient i s-a efectuat o scanare inițială în condiții de stres utilizând adenzină (o perfuzie cu durata de 6 minute cu o doză de 0,14 mg/kg și minut, fără efort fizic) cu un protocol de imagistică SPECT (tomografie computerizată cu emisie de foton unic). După scanarea inițială, pacienții au fost randomizați să li se administreze regadenoson sau adenzină și li s-au efectuat o a doua scanare în condiții de stres cu același protocol SPECT utilizat la prima scanare. Valoarea mediană a intervalului de timp între scanări a fost de 7 zile (cu limite între 1-104 zile).

Antecedentele cardiovasculare cele mai frecvente au inclus hipertensiune arterială (81%), intervenție chirurgicală de bypass coronarian (CABG, *coronary artery bypass surgery*), angioplastie coronariană transluminală percutanată (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) sau implantarea de stent (51%), angină pectorală (63%) și antecedente de infarct miocardic (41%) sau tulburări de ritm (33%); alte antecedente au inclus diabetul zaharat (32%) și BPOC (5%). Au fost excluși pacienții cu antecedente recente de tulburări de ritm ventriculare grave necontrolate prin tratament, infarct miocardic sau angină pectorală instabilă, antecedente de bloc AV de grad mai mare de 1 sau pacienții cu bradicardie simptomatică, boala nodului sinusal sau transplant cardiac. În ziua scanării, unii dintre pacienți au utilizat medicamente cardioactive, inclusiv β-blocante (18%), blocante ale canalelor de calciu (9%) și nitrați (6%).

Compararea imaginilor obținute cu regadenoson și a celor obținute cu adenzină s-a efectuat după cum urmează. Utilizând un model cu 17 segmente, numărul segmentelor care au prezentat un defect de perfuzie reversibil a fost calculat pentru scanarea inițială cu adenzină și pentru scanarea randomizată în care s-a utilizat regadenoson sau adenzină. În populația totală inclusă în studii, 68% dintre pacienți au avut 0-1 segmente cu defecte reversibile la scanarea inițială, 24% au avut 2-4 segmente și 9% au avut ≥ 5 segmente. Rata de concordanță a imaginilor obținute cu regadenoson sau adenzină în comparație cu imaginile inițiale obținute cu adenzină a fost calculată prin determinarea frecvenței cu care pacienții alocati în fiecare categorie la scanarea inițială cu adenzină (0-1, 2-4, 5-17 segmente reversibile) au fost incluși în aceeași categorie în cazul scanării randomizate. Ratele de concordanță pentru regadenoson și adenzină au fost calculate ca media ratelor de concordanță pentru cele trei categorii determinate la scanarea inițială. Studiile ADVANCE MPI 1 și ADVANCE MPI 2, analizate separat și cumulativ, au demonstrat că Rapiscan este similar adenzinei în evaluarea extinderii anomaliilor de perfuzie reversibile:

| | ADVANCE MPI 1 (n = 1113) | ADVANCE MPI 2 (n = 758) | Studiile cumulate (n = 1871) |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Rata de concordanță adenzină-adenzină (± ES) | 61 ± 3% | 64 ± 4% | 62 ± 3% |
| Număr de pacienți (n) | 372 | 259 | 631 |
| Rata de concordanță adenzină – regadenoson (± ES) | 62 ± 2% | 63 ± 3% | 63 ± 2% |
| Număr de pacienți (n) | 741 | 499 | 1240 |
| Rata de diferență (regadenoson – adenzină) (± ES) | 1 ± 4% | -1 ± 5% | 0 ± 3% |
| Interval de încredere 95% | -7,5; 9,2% | -11,2; 8,7% | -6,2; 6,8% |

În cazul studiilor ADVANCE MPI 1 și ADVANCE MPI 2, valoarea coeficienților Cicchetti-Allison și Fleiss-Cohen pentru valoarea mediană a scorului pentru categoria „dimensiunea ischemiei” (segmentele cu captare normală în condiții de repaus și reducere ușoară/echivocă a captării în condiții de stres nu au fost considerate a fi ischemice), scor estimat „în orb” de trei evaluatori, a fost moderată, 0,53 și respectiv 0,61, în cazul studiilor combinate utilizând regadenoson și scanarea cu adenzină, în mod similar cu valoarea coeficienților obținută la două scanări consecutive cu adenzină, 0,50 și respectiv 0,55.

IPM cu PET de stres indus cu regadenoson

Comparația intraindividuală dintre regadenoson (0,4 mg/ 5 ml în bolus) și dipiridamol (0,57 mg/ kg timp de 4 minute) a fost efectuată într-un studiu clinic prospectiv la 32 de subiecți (23 bărbați și 9 femei, vârstă medie de $62 \pm 12,1$ ani). Dintre aceștia, 26 au avut un defect de perfuzie reversibil, deja identificat într-un studiu PET cu $^{82}\text{RbCl}$ în condiții de stres indus cu dipiridamol, indicat clinic anterior și 6 subiecți cu probabilitate $<5\%$ pentru boală arterială coronariană (BAC) înainte de testare, nu au prezentat defecte pe imaginile PET cu dipiridamol. Studiul clinic a inclus pacienți cu un grad ușor până la moderat de ischemie, cu o mică proporție de pacienți cu ischemie moderată până la severă și care au avut funcția ventriculară stângă normală sau aproape normală.

În acest studiu perfuzia cu $^{82}\text{RbCl}$ a început imediat după injecția cu regadenoson (examinarea imagistică începând la 2 minute după începerea perfuziei cu ^{82}Rb). Interpretarea vizuală a imaginilor PET nu a indicat nicio diferență a numărului de segmente cu defecte reversibile între regadenoson și dipiridamol în cele 30/32 perechi de imagini.

Rezultatele ar putea să nu fie generalizabile la pacienții cu timpi de circulație sanguină încetiniți, asociați cu insuficiență cardiacă stângă sau dreaptă, hipertensiune pulmonară sau obezitate morbidă, pacienți care pot avea întârziere în tranzitul tratorului ce ajunge după faza de vârf.

IPM cu RMC de stres indus cu regadenoson

Comparația intraindividuală între hiperemia coronariană indusă cu regadenoson sau cu adenzină în IPM cu RMC de stres a fost efectuată într-un studiu clinic prospectiv pentru un interval de dimensiuni corporale întâlnite într-un cadru clinic. Douăzeci și opt de subiecți (12 femei, 16 bărbați) au fost examinați imagistic: 43% au fost obezi și 25% aveau unul sau mai mulți factori de risc coronarian cunoscuți. Imagistica prin RM a fost efectuată mai întâi în condiții de repaus, apoi în timpul perfuziei de adenzină (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) și 30 de minute mai târziu cu regadenoson (0,4 mg/5 ml în bolus timp de 10 secunde). Studiul a arătat că ambele vasodilatatoare au o eficacitate similară asupra vasodilatației (acord bun între rezerva de perfuzie miocardică (RPM) măsurată cu adenzină și regadenoson ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). Populația studiată probabil că nu include spectrul larg de dimensiuni ale corpului care ar putea fi observat la pacienți în IPM cu RMC din rutina zilnică.

Comparația intraindividuală între regadenoson și adenzină a fost efectuată într-un studiu clinic prospectiv pentru a evalua efectele vasodilatatoarelor asupra funcției și volumelor ventriculare prin RMC la 25 de subiecți sănătoși. RMC a fost efectuată după adenzină (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ IV timp de 6 minute) și regadenoson (0,4 mg IV timp de 10 secunde) la momentul inițial, imediat după administrare, apoi la intervale a câte 5 minute, până la 15 minute. Frecvența cardiacă maximă a fost observată repede atât după administrarea de adenzină, cât și după administrarea de regadenoson. Creșterea de la momentul inițial la frecvența cardiacă maximă imediat după administrarea vasodilatatorului a fost de 64 ± 8 până la 96 ± 13 bpm pentru adenzină față de 65 ± 13 până la 107 ± 10 bpm pentru regadenoson. Frecvența cardiacă a revenit la valoarea inițială la minutul 10 după adenzină, în timp ce a rămas crescută la minutul 15 după regadenoson. Frația de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) a crescut imediat după ambele vasodilatatoare și a revenit la valoarea inițială la 10 minute după administrarea de adenzină, dar a rămas crescută la 15 minute după regadenoson. Regadenoson a determinat o reducere de intensitate similară atât a indicelui de volum al VS la sfârșitul diastolei (LVEDVi, *left ventricle end-diastolic volume index*) cât și a indicelui de volum al VS la sfârșitul sistolei (LVESVi, *left ventricle end-systolic volume index*) la 15 minute, în timp ce după adenzină LVESVi a revenit la normal după 15 minute și LVEDVi a rămas sub valorile inițiale.

Comparația intraindividuală a fost efectuată într-un studiu clinic prospectiv pentru determinarea potenței relative a regadenosonului (400 μg în bolus), adenzinei (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ timp de 5 până la 6 minute) și dipiridamolului (0.56 mg/kg timp de 4 minute) prin măsurarea perfuziei miocardice în stres

și în repaus utilizând RMC la 15 voluntari tineri sănătoși. Protocolul de imagistica repaus-stres utilizat în acest studiu este diferit față de protocoalele utilizate în mod obișnuit: imagistica de perfuzie inițială prin RMC de repaus, urmată douăzeci de minute mai târziu de imagistica de stres efectuată la momentul de vârf al vasodilatației. Regadenoson a produs un flux sanguin miocardic (FSM) de stres mai mare decât dipiridamol și adenzină ($3,58 \pm 0,58$ față de $2,81 \pm 0,67$ și față de $2,78 \pm 0,61$ ml/min/g, $p=0,0009$ și respectiv $p=0,0008$). Regadenoson a determinat o frecvență cardiacă mai crescută decât adenzina și dipiridamolul (95 ± 11 față de 76 ± 13 și față de 86 ± 12 bătăi/minut). Când FSM de stres a fost ajustat pentru ritmul cardiac, nu au existat diferențe între regadenoson și adenzină ($37,8 \pm 6$ versus $36,6 \pm 4$ μl/sec/g), dar diferențele între regadenoson și dipiridamol au persistat ($37,8 \pm 6$ față de $32,6 \pm 5$ μl/sec/g, $p=0,03$).

IPM cu MDCT de stres indus cu regadenoson

Un studiu clinic prospectiv de fază 2, multicentric, deschis, randomizat, încrucișat (Studiul 3606-CL-2001) a fost sponsorizat pentru a determina rata de concordanță între SPECT de stres indus cu regadenoson și perfuzia CT de stres indus cu regadenoson în detectarea prezenței sau absenței ischemiei (definită ca două sau mai multe defecte reversibile observate vizual) la 110 pacienți cu BAC suspectată sau cunoscută, trimiși pentru efectuarea unuia dintre aceste teste de diagnostic, clinic indicate. Subiecții au fost randomizați la una din cele două proceduri imagistice secvențiate, pentru a fi supuși atât unui SPECT de repaus/stres, cât și unui MDCT de repaus /stres. S-a administrat regadenoson 0,4 mg în 5 ml IV bolus înainte de fiecare procedură de perfuzie CT de stres și SPECT de stres.

În timp ce imagistica SPECT de stres indus cu regadenoson a identificat 100 de subiecți ca având 0–1 defecte reversibile (adică fără ischemie) și 10 subiecți ca având ≥ 2 defecte reversibile (adică ischemie), imagistica de perfuzie MDCT de stres indus cu regadenoson a identificat 85 și 25 de subiecți ca având 0–1 respectiv ≥ 2 defecte reversibile. Rata de concordanță între SPECT de stres indus cu regadenoson și IPM cu MDCT de stres indus cu regadenoson a fost de 87% (95% CI: 77%, 97%).

Testul de efort suboptimal

În studiul EXERRT, eficacitatea și siguranța regadenosonului a fost evaluată la pacienții supuși unui test de efort suboptimal, într-un studiu randomizat, multicentric, de non-inferioritate, când regadenosonul a fost administrat fie la 3 minute, în timpul recuperării (efort fizic cu regadenoson), fie în repaus, la 1 oră mai târziu (doar regadenoson).

Toți pacienții, în număr de 1404, au fost supuși inițial unei IPM cu SPECT în repaus, în conformitate cu recomandările ASNC 2009.

Pacienții au efectuat efort fizic folosind protocolul Bruce standard sau modificat. Pacienții care nu au obținut $\geq 85\%$ frecvență cardiacă maximă anticipată (FCMa) și / sau ≥ 5 METs (echivalenți metabolici), au urmat o etapă de tranziție de 3-5 minute mers de recuperare, în care, în primele 3 minute de recuperare pacienții au fost randomizați 1:1.

Prin urmare, 1147 de pacienți au fost randomizați în două grupuri astfel: 578 pacienți din grupul efort fizic cu regadenoson și 569 din grupul doar cu regadenoson, fie la 3 minute în timpul recuperării (pentru grupul efort fizic cu regadenoson) fie în repaus la o oră mai târziu (pentru grupul doar cu regadenoson).

Pacienții din ambele grupuri (efort fizic cu regadenoson și doar regadenoson) au fost supuși unei examinări imagistice SPECT de perfuzie miocardică la 60-90 minute după administrarea regadenosonului.

Faza IPM 1 a fost constituită din examinarea IPM de referință în repaus și examinările IPM efort fizic cu regadenoson și doar cu regadenoson.

Ulterior, pacienții din ambele grupuri, s-au întors 1-14 zile mai târziu, pentru a fi supuși la o a doua examinare imagistică SPECT de perfuzie miocardică cu regadenoson, fără efort fizic.

Faza IPM 2 a fost constituită din examinările IPM inițiale în repaus și cele fără efort fizic la 1-14 zile mai târziu din ambele grupuri.

Imaginile obținute în IPM 1 și IPM 2 au fost comparate pentru prezența sau absența defectelor de perfuzie.

Nivelul de concordanță între interpretările din IPM 1 (efort fizic cu regadenoson) și IPM 2 a fost similar cu nivelul de concordanță între interpretările din IPM 1 (doar regadenoson) și IPM 2.

La 2 pacienți din grupul efort fizic cu regadenoson, a fost raportată o reacție adversă cardiacă gravă. La revizuirea cazului, ambii pacienți au prezentat simptome ischemice și modificări ale ECG în timpul exercițiului sau în perioada de recuperare, înainte de administrarea regadenosonului.

Nu s-au produs reacții adverse cardiace grave la pacienții cărora li s-a administrat regadenoson la o oră după un test de efort cu stres inadecvat.

Măsurarea RFF

Pentru măsurarea RFF s-au efectuat cinci studii independente. În total, 249 de pacienți, cărora li s-a indicat clinic să efectueze o angiografie coronară cu măsurarea invazivă a RFF, au primit regadenoson, iar 88 dintre pacienți au primit regadenoson de două ori. RFF a fost măsurată după perfuzia intravenoasă cu adenzină și injecția intravenoasă cu regadenoson (400 μg). Mai întâi s-a administrat adenzina, urmată de regadenoson, deoarece hiperemia sa poate dura o perioadă imprevizibilă de timp și s-au comparat valorile RFF măsurate.

Cele mai frecvente tulburări cardiovasculare au apărut la pacienții cu antecedente medicale de hipertensiune arterială, dislipidemie/hipercolesterolemie, diabet zaharat, fumat, ICP anterior și IM anterior.

Pentru măsurarea RFF s-a stabilit un diagnostic de ischemie inductibilă în conformitate cu măsurarea RFF de 0,8 (> 0,8 reprezintă absența ischemiei inductibile comparativ cu ≤ 0,8 care reprezintă prezența ischemiei inductibile). Adenzina a fost tratată ca standard de aur pentru a se estima sensibilitatea, specificitatea și proporția acurateții.

| Studiu | Sensibilitate | Specificitate | Acordul de clasificare valoarea kappa a lui Cohen |
|------------------------------|---------------|---------------|--|
| Stolker et al. 2015 (n=149) | 98% | 97% | 0,94 |
| van Nunen et al. 2015 (n=98) | 98% | 95% | 0,94 |

Aminofilina

S-a demonstrat că aminofilina (100 mg, administrată prin injecție intravenoasă lentă, în decurs de 60 de secunde), injectată în cursul unei cateterizări coronariene la 1 minut după administrarea a 400 micrograme regadenoson, a scurtat durata răspunsului fluxului sanguin coronar la regadenoson, măsurat prin ecografie Doppler pulsatilă. Aminofilina a fost utilizată pentru atenuarea reacțiilor adverse provocate de regadenoson (vezi pct. 4.4).

Eficacitatea cafeinei

În cadrul unui studiu cu pacienți adulți care au efectuat IPM cu SPECT, asociată stresului farmacologic, cu regadenoson, randomizați pentru placebo (n=66) sau cafeină (200 mg, n=70 sau 400 mg, n=71), administrate cu 90 de minute înaintea testului, cafeina a compromis acuratețea diagnostică a detectării defectelor reversibile de perfuzie (p<0,001). Nu a existat o diferență statistică între 200 mg și 400 mg de cafeină, însoțită de regadenoson. De asemenea, nu a existat un efect evident în cazul a 200 mg sau 400 mg de cafeină asupra concentrațiilor plasmatiche de regadenoson.

Testarea siguranței și a tolerabilității

În studiile ADVANCE MPI 1 și ADVANCE MPI 2, următoarele criterii finale privind siguranța și tolerabilitatea, specificate în prealabil, utilizate pentru a compara regadenoson și adenoza, au prezentat semnificație statistică: (1) suma scorurilor pentru prezența și severitatea grupurilor de simptome de hiperemie facială, durere toracică și dispnee a fost mai mică în cazul administrării regadenoson ($0,9 \pm 0,03$) decât în cazul adenozei ($1,3 \pm 0,05$); și (2) grupurile de simptome de hiperemie facială (21% față de 32%), durere toracică (28% față de 40%), și „durere de gât, ceafă sau mandibulă” (7% față de 13%) au fost mai puțin frecvente în cazul administrării regadenoson; incidența cefaleei (25% față de 16%) a fost mai mare în cazul administrării regadenoson.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu regadenoson la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu tulburări de perfuzie miocardică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Regadenoson este administrat prin injecție intravenoasă – pentru IPM în condiții de stres farmacologic. Profilul ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru regadenoson la voluntarii sănătoși este multiexponențial și este caracterizat în mod optim printr-un model tricompartmental. Concentrația plasmatică maximă a regadenosonului este atinsă în interval de 1-4 minute de la injectarea regadenoson și corespunde cu debutul răspunsului farmacodinamic (vezi pct. 5.1). Timpul de înjumătățire plasmatică în decursul acestei faze inițiale este de aproximativ 2 până la 4 minute. Urmează o fază intermediară, cu un timp de înjumătățire plasmatică mediu de 30 de minute, care coincide cu dispariția efectului farmacodinamic. Faza terminală constă în scăderea concentrației plasmatice, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 ore. La subiecții sănătoși clearance-ul, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și volumul de distribuție nu par a fi dependente de doză, pentru doze cuprinse între 0,003-0,02 mg/kg (sau de aproximativ 0,18-1,2 mg).

Distribuție

La om, legarea regadenosonului de proteinele plasmatice este moderată (25-30%).

Metabolizare

Nu se cunoaște metabolizarea regadenosonului la om. Incubarea cu microzomi hepatici de șobolan, de câine și umani, precum și cu hepatocite umane nu a produs metaboliți detectabili ai regadenosonului. După administrarea intravenoasă a regadenosonului marcat radioactiv cu ^{14}C la șobolani și câini, partea cea mai mare (85-96%) a radioactivității a fost excretată sub formă de regadenoson nemodificat. Aceste date indică faptul că metabolizarea regadenosonului nu are un rol major în eliminarea sa.

Eliminare

La voluntarii sănătoși, 57% din doza de regadenoson este excretată sub formă nemodificată în urină (cu limite între 19-77%), clearance-ul renal plasmatic mediu fiind de aproximativ 450 ml/min, depășind rata filtrării glomerulare. Aceasta indică faptul că secreția tubulară renală are un rol în eliminarea regadenosonului.

Injecții multiple

S-au testat până la trei injecții consecutive cu regadenoson (100 și 200 μg) la voluntari sănătoși și două doze consecutive de 400 μg la voluntari sănătoși, precum și la pacienți evaluați pentru RFF. Creșterile frecvenței cardiace în funcție de doza tranzitorie au apărut în urma administrării fiecărei doze de regadenoson, dar nu s-a observat niciun efect semnificativ dependent de doză asupra presiunii sanguine sistolice. Concentrațiile plasmatice medii au crescut proporțional cu doza și în funcție de dozele succesive, așa cum s-a identificat la voluntarii sănătoși.

Grupe speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională, incluzând date de la subiecți și pacienți, a demonstrat faptul că clearance-ul regadenosonului scade proporțional cu reducerea clearance-ului creatininei (Cl_{cr}) și crește cu creșterea greutateii corporale. Vârsta, sexul și rasa au efecte minime asupra farmacocineticii regadenosonului.

Insuficiență renală

Absorbția, distribuția și eliminarea regadenosonului au fost studiate la 18 subiecți cu grade diferite de disfuncție renală și la 6 subiecți sănătoși. Pe măsura creșterii gradului de insuficiență renală, de la ușoară (Cl_{cr} 50 până la < 80 ml/min) la moderată (Cl_{cr} 30 până la < 50 ml/min) și severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/min), cantitatea de regadenoson excretată sub formă nemodificată în urină și clearance-ul renal au scăzut, ceea ce a determinat valori crescute ale timpilor de înjumătățire plasmatică prin eliminare și ale valorilor ASC, în comparație cu subiecții sănătoși ($Cl_{cr} \geq 80$ ml/min). Cu toate acestea, concentrațiile plasmatiche maxime observate și estimările volumelor de distribuție au fost similare între aceste grupuri. Profilurile ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp nu au fost modificate semnificativ în fazele inițiale după administrarea medicamentului, când se observă majoritatea efectelor farmacologice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu s-a evaluat farmacocinetica regadenosonului la pacienți care efectuează ședințe de dializă.

Insuficiență hepatică

Peste 55% din doza de regadenoson este excretată sub formă nemodificată în urină și factorii care scad clearance-ul nu modifică concentrația plasmatică în fazele inițiale după administrarea medicamentului, când se observă efectele farmacologice semnificative din punct de vedere clinic. Parametrii farmacocinetici ai regadenosonului nu au fost evaluați în mod specific la subiecți cu grade diferite de insuficiență hepatică. Cu toate acestea, analizele post-hoc ale datelor din cele două studii clinice de fază 3 au arătat că farmacocinetica regadenosonului nu a fost modificată într-un mic subgrup de pacienți cu valori ale analizelor de laborator sugestive pentru afectarea funcției hepatice (creșteri de 2,5 ori ale valorilor serice ale transaminazelor sau creșteri de 1,5 ori ale valorilor bilirubinemiei sau ale timpului de protrombină). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici

Analiza farmacocinetică populațională a arătat că vârsta are o influență minoră asupra farmacocineticii regadenosonului. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici ai regadenosonului nu au fost studiați la copii și adolescenți (< 18 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice și repetate, genotoxicitatea și dezvoltarea embrio-fetală. La șobolani și iepuri s-au observat semne de toxicitate maternă și fetală (scădere a greutateii fetoșilor, întârzieri în procesul de osificare [șobolani], scădere a natalității și a numărului de fetoși vii [ieपुरi]), dar nu teratogenitate. S-a observat toxicitate fetală în urma administrării zilnice repetate de regadenoson, dar la doze suficient de mari față de doza recomandată la om. Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea și nici studii pre- și postnatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic
Dihidrogenofosfat de sodiu
Propilenglicol
Edetat disodic

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

- flacon de 5 ml: 4 ani
- flacon de 7 ml: 2,5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml de soluție într-un flacon de 5 sau 7 ml pentru o singură administrare, din sticlă de tip 1, prevăzut cu dop din cauciuc (butil) și sigiliu din aluminiu.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, medicamentul trebuie inspectat vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/643/001

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06/09/2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24/04/2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapiscan 400 micrograme soluție injectabilă
regadenoson

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține regadenoson 400 micrograme în 5 ml soluție (80 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic, dihidrogenofosfat de sodiu, propilenglicol, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
Pentru unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare..

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza medicamentul numai în unități medicale care dispun de echipament de monitorizare și resuscitare cardiacă.
A se utiliza numai în scop diagnostic.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/643/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Rapiscan 400 micrograme soluție injectabilă
Regadenoson
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 micrograme

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Rapiscan 400 micrograme soluție injectabilă

Regadenoson

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Rapiscan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rapiscan
3. Cum se administrează Rapiscan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rapiscan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rapiscan și pentru ce se utilizează

Rapiscan conține substanța activă regadenoson. Aceasta aparține unui grup de medicamente numite „vasodilatatoare coronariene”. Regadenoson dilată arterele inimii și crește frecvența cardiacă. Astfel, o cantitate mai mare de sânge ajunge la mușchii inimii.

Acest medicament este utilizat numai pentru diagnostic.

Rapiscan este utilizat la adulți pentru un tip de investigație care constă în scanarea inimii, numită „imagistica perfuziei miocardice”.

Scanarea utilizează un agent de diagnostic pentru a produce imagini. Aceste imagini arată cât de bine circulă sângele spre mușchii inimii. Pentru a pune inima în condiții de stres înaintea unei scanări, se utilizează de obicei testul de efort pe covorul rulant. În timpul testului de efort se injectează o cantitate mică de agent de diagnostic în organism, de obicei printr-o venă de la nivelul mâinii. Apoi se generează imagini ale inimii. În acest mod medicul poate vedea dacă în condiții de stres ajunge suficient sânge la nivelul mușchilor inimii.

Dacă nu puteți depune suficient efort fizic pentru a atinge un nivel de stres suficient pentru inimă, vi se va injecta Rapiscan pentru a supune inima la o amplitudine a stresului similară pentru a crește fluxul sanguin.

De asemenea, Rapiscan este utilizat și în timpul cateterizării și efectuării de proceduri imagistice asupra arterelor cardiace (angiografie coronară invazivă) pentru a dilata arterele inimii ca să se măsoare diferența de presiune determinată de îngustarea uneia sau mai multor artere. În timpul cateterizării inimii, un tub lung și subțire denumit cateter este introdus prin artera femurală sau radială și este împins prin vasele sanguine până la inimă. Medicul care efectuează cateterizarea poate dori să și măsoare diferența de presiune (rezerva fracțională de flux) din cauza unei îngustări identificate în una sau mai multe artere cardiace.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rapiscan

Nu luați Rapiscan:

- dacă aveți o frecvență scăzută a bătăilor inimii (bloc cardiac de grad mare sau boala nodului sinusal)

și nu aveți implantat un pacemaker.

- dacă aveți dureri în piept care apar neașteptat (angină pectorală instabilă) și care nu s-au ameliorat după tratament.
- dacă aveți tensiune arterială mică (hipotensiune arterială).
- dacă aveți insuficiență cardiacă.
- dacă sunteți alergic la regadenoson sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Înainte să luați Rapiscan, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

Înainte de a vă administra Rapiscan, medicul dumneavoastră trebuie să știe:

- dacă ați avut **recent o problemă gravă de inimă** (de exemplu un infarct miocardic sau tulburări ale ritmului bătăilor inimii).
- dacă aveți bătăi ale inimii foarte rapide sau neregulate (fibrilație atrială sau flutter atrial)
- dacă aveți tensiune arterială mare care nu este controlată prin tratament, în special dacă aceasta a fost însoțită de episoade recente de sângerări nazale, dureri de cap sau vedere încețoșată sau dublă
- dacă ați avut accidente cerebrale vasculare minore (denumite atacuri ischemice tranzitorii)
- dacă aveți o tulburare a ritmului bătăilor inimii, numită **sindrom QT prelungit**.
- dacă aveți episoade de **bloc cardiac** (care pot determina bătăi rare ale inimii) sau o **frecvență foarte scăzută a bătăilor inimii**.
- dacă aveți o **afecțiune a inimii** sau a **vaselor de sânge**, în special dacă aceasta se **aggravează** când tensiunea arterială scade. Acestea includ afecțiuni caracterizate printr-un volum de sânge scăzut (cauzat, de exemplu, de diaree severă, deshidratare sau utilizarea de diuretice), inflamație în jurul inimii (pericardită) și unele afecțiuni ale valvelor sau arterelor inimii (de exemplu stenoză aortică sau mitrală).
- dacă aveți o afecțiune care produce convulsii, cum este epilepsia, sau dacă ați avut vreodată convulsii
- dacă aveți **astm bronșic** sau o **afecțiune a plămânilor**.

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra injecția.**

Copii și adolescenți

Rapiscan nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Rapiscan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Trebuie să aveți grijă deosebită în cazul următoarelor medicamente:

- **teofilina**, un medicament utilizat pentru tratamentul astmului bronșic și al altor afecțiuni pulmonare, **nu trebuie utilizată timp de cel puțin 12 ore înaintea** administrării Rapiscan, deoarece poate bloca efectul medicamentului Rapiscan.
- **dipiridamol**, un medicament utilizat pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, **nu trebuie utilizat cu cel puțin două zile înaintea** administrării Rapiscan, deoarece poate modifica efectul medicamentului Rapiscan.

Rapiscan împreună cu alimente și băuturi

Nu consumați alimente și băuturi care conțin cafeină (de exemplu ceai, cafea, cacao, cola sau ciocolată) timp de cel puțin 12 ore înainte de a vi se administra Rapiscan, deoarece cafeina poate să interfereze cu efectul medicamentului Rapiscan.

Sarcina și alăptarea

Înainte să vi se administreze Rapiscan, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă **sunteți gravidă** sau credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Nu există informații adecvate privind utilizarea Rapiscan la gravide. În studiile efectuate la animale s-au observat efecte nocive, dar nu se cunoaște dacă există vreun risc la om. Medicul

- dumneavoastră vă va administra Rapiscan numai dacă este absolut necesar.
- dacă **alăptați**. Nu se cunoaște dacă Rapiscan poate trece în laptele uman. Acest medicament vă va fi administrat numai dacă medicul dumneavoastră consideră că este necesar. Trebuie să evitați alăptarea timp de cel puțin 10 ore după ce vi se administrează Rapiscan.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Rapiscan vă poate face să vă simțiți amețit. Poate provoca alte simptome (dureri de cap sau dificultăți la respirație), care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Aceste efecte nu durează, de obicei, mai mult de 30 de minute. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când aceste efecte nu s-au ameliorat.

Rapiscan conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză. După ce vi s-a administrat Rapiscan, vi se va administra o injecție cu soluție salină izotonă 0,9% care conține 45 mg sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum se administrează Rapiscan

Rapiscan este injectat de către un profesionist din domeniul sănătății (medic, asistentă sau tehnician medical) într-o unitate medicală unde vi se pot monitoriza inima și tensiunea arterială. Vă va fi injectat direct într-o venă, în doză unică de 400 micrograme în 5 ml soluție – injectarea va dura aproximativ 10 secunde. Doza administrată nu depinde de greutatea dumneavoastră.

De asemenea, vi se va administra o injecție cu soluție salină izotonă 0,9% (5 ml) și o injecție cu o cantitate mică de agent de diagnostic.

Când vi se administrează Rapiscan, vă va crește rapid frecvența bătăilor inimii . Frecvența bătăilor inimii și tensiunea arterială vă vor fi monitorizate.

După injectarea Rapiscan, va fi necesar să rămâneți în poziție șezândă sau culcat până când frecvența bătăilor inimii și tensiunea arterială revin la valorile pe care le aveți în mod normal. Medicul, asistenta sau tehnicianul medical vă vor spune când vă puteți ridica.

Scanarea inimii va fi efectuată după ce a trecut suficient timp pentru a permite agentului de diagnostic să ajungă la mușchiul inimii. În timpul cateterizării arterelor cardiace, medicul poate măsura diferența de presiune (cuoscută și sub numele de rezervă fracțională de flux - RFF) din cauza unei îngustări identificate în una sau mai multe artere cardiace.

Dacă se consideră necesar, se poate injecta o a doua doză de 400 micrograme la nu mai puțin de 10 minute după prima doză pentru măsurarea unei astfel de diferențe de presiune în timpul aceleiași proceduri de cateterizare. Frecvența cardiacă și presiunea arterială vor fi monitorizate pe tot parcursul procedurii.

Dacă vi se administrează mai mult decât trebuie din Rapiscan

Unele persoane prezintă înroșirea feței, amețelă și creșterea frecvenței bătăilor inimii când li se administrează prea mult Rapiscan. Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți reacții adverse severe sau dacă efectele determinate de Rapiscan durează prea mult, medicul vă poate administra o injecție cu un medicament numit aminofilină, care reduce aceste efecte.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate

persoanele.

Reacțiile adverse sunt în general ușoare. În mod normal, ele apar imediat după injectarea Rapiscan și, de obicei, dispar în interval de 30 de minute. De obicei, acestea nu necesită tratament.

Reacțiile adverse mai grave includ:

- oprirea bruscă a inimii sau afectarea acesteia, bloc cardiac (o tulburare a propagării semnalului electric la nivelul inimii, în care acesta nu poate trece din camerele superioare în camerele inferioare ale inimii), bătăi rapide ale inimii
- tensiune arterială mică, care poate determina leșin sau accidente vasculare cerebrale minore (incluzând slăbiciune la nivelul feței sau incapacitate de a vorbi). Rareori, Rapiscan poate produce un atac cerebral (cunoscut și sub numele de accident vascular cerebral).
- reacție alergică care poate produce erupție pe piele, urticarie, umflături sub piele în apropierea ochilor sau la nivelul gâtului, senzație de nod în gât și dificultăți la respirație; acestea pot apărea imediat sau se pot instala cu întârziere după injectarea cu Rapiscan.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă credeți că aveți reacții adverse severe. În acest caz, medicul vă poate administra o injecție cu un medicament numit aminofilină, care reduce aceste efecte.

Foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dureri de cap, amețeală
- dificultăți la respirație
- dureri toracice
- modificări ale traseului cardiac (electrocardiogramă)
- înroșire a feței
- disconfort la nivelul stomacului

Frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri în piept (angină pectorală), tulburări ale ritmului bătăilor inimii, bătăi rapide ale inimii, senzația că inima sare peste o bătaie, bate în mod neregulat sau bate prea puternic sau prea repede (palpitații)
- tensiune arterială mică
- senzație de nod în gât, iritație la nivelul gâtului, tuse
- stare de rău (vărsături), senzație de rău (greață)
- stare generală de rău sau de slăbiciune
- transpirație excesivă
- dureri la nivelul spatelui, brațelor, picioarelor, cefei sau mandibulei
- disconfort la nivelul oaselor și mușchilor
- senzație de amorțeală și furnicături, reducerea percepției senzațiilor la nivelul pielii, modificări ale gustului
- disconfort la nivelul gurii

Mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- oprirea bruscă a inimii sau afectarea acesteia, bloc cardiac (o tulburare a propagării semnalului electric la nivelul inimii, în care acesta nu poate trece din camerele superioare în camerele inferioare ale inimii), bătăi lente ale inimii
- convulsii, leșin, accidente vasculare cerebrale minore (incluzând slăbiciune la nivelul feței sau incapacitate de a vorbi), reactivitate scăzută (care poate include o stare comatoasă), tremurături, somnolență
- reacție alergică care poate produce erupție pe piele, urticarie, umflături sub piele în apropierea ochilor sau la nivelul gâtului, senzație de nod în gât, dificultăți la respirație
- respirație șuierătoare
- respirație rapidă

- tensiune arterială mare, paloare, extremități reci
- vedere încețoșată, durere la nivelul ochiului
- anxietate, dificultăți la adormire
- țuitori în urechi
- balonare, diaree, pierdere involuntară de materii fecale (scaun)
- înroșire a pielii
- durere la nivelul articulațiilor
- durere sau disconfort în jurul locului de administrare, dureri la nivelul corpului

Cu frecvență necunoscută

(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- dificultate la respirație (spasm bronșic)
- stop respirator

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rapiscan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Rapiscan nu trebuie utilizat dacă soluția este decolorată sau prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt răspunzători de păstrarea și eliminarea acestui medicament.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rapiscan

- Substanța activă este regadenoson. Fiecare flacon de Rapiscan soluție injectabilă conține regadenoson 400 micrograme în 5 ml soluție.
- Celelalte componente sunt: edetat disodic, fosfat disodic, dihidrogenofosfat de sodiu, propilenglicol, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Rapiscan și conținutul ambalajului

Soluția injectabilă Rapiscan este o soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile. Rapiscan este furnizat într-o cutie care conține un flacon din sticlă, destinat pentru o singură administrare, prevăzut cu dop din cauciuc și capac fără filet cu sigiliu din aluminiu.

Rapiscan este furnizat într-un flacon de sticlă de 5 ml sau 7 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegia

Fabricant:

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegia

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Rapiscan trebuie administrat sub formă de injecție rapidă, timp de 10 secunde, într-o venă periferică, utilizând un cateter sau un ac cu calibrul de 22 gauge sau de diametru mai mare.

Imediat după injectarea Rapiscan trebuie administrată injectabil soluție salină izotonă 0,9%, 5 ml.

Agentul de diagnostic utilizat pentru imagistica perfuziei miocardice trebuie administrat la 10 - 20 de secunde după soluția salină izotonă 0,9%. Agentul de diagnostic poate fi injectat direct, în același cateter ca și Rapiscan.

Pentru măsurarea RFF, Rapiscan trebuie administrat sub formă de injecție rapidă, în decurs de 10 secunde, într-o venă periferică, utilizând un cateter sau un ac cu calibrul de 22 gauge sau de diametru mai mare. Imediat după injectarea Rapiscan trebuie administrată injectabil soluție salină izotonă 9 mg/ml (0,9%), 10 ml. Trebuie respectate tehnicile de caterizare standard și măsurare a RFF, iar RFF trebuie măsurată la cea mai scăzută valoare a Pd/Pa obținută în timpul unei hiperemii maxime la stare de echilibru.

Dacă se consideră necesar, se poate injecta o a doua doză de 400 micrograme la nu mai puțin de 10 minute după prima doză pentru măsurarea RFF în timpul aceleiași proceduri de caterizare.

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Înainte de administrare, medicamentul trebuie inspectat vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.