

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rapiscan 400 microgramas solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 400 microgramas de regadenosona em 5 ml de solução (80 microgramas/ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Rapiscan é um vasodilatador coronário seletivo para utilização em adultos como agente farmacológico indutor de *stress* para:

- Imagiologia de perfusão do miocárdio (MPI) em doentes que não podem ser submetidos a uma prova de esforço adequada.
- Medição da Reserva de Fluxo Fracionada (RFF) de uma única estenose da artéria coronária durante uma angiografia invasiva das coronárias quando não estão previstas medições RFF repetidas (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A utilização do tratamento com Rapiscan está restrita a instalações médicas nas quais está disponível equipamento de monitorização e reanimação cardíacas.

Posologia

A dose recomendada é de uma injeção única de 400 microgramas de regadenosona (5 ml) numa veia periférica, não sendo necessários ajustes posológicos em relação ao peso corporal.

Os doentes devem evitar o consumo de produtos que contenham metilxantinas (por ex. cafeína) assim como de quaisquer medicamentos que contenham teofilina durante, pelo menos, 12 horas antes da administração de Rapiscan (ver secção 4.5).

O dipiridamol deve ser suspenso, sempre que possível, pelo menos dois dias antes da administração de Rapiscan (ver secção 4.5).

A aminofilina pode ser utilizada para atenuar reações adversas graves e/ou persistentes à regadenosona,

mas não deve ser utilizada unicamente com o objetivo de pôr termo a uma crise convulsiva induzida por Rapiscan (ver secção 4.4).

A regadenosona causa um aumento rápido da frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 5.1). Os doentes devem permanecer sentados ou deitados e ser monitorizados em intervalos frequentes após a injeção até os parâmetros eletrocardiográficos (ECG), a frequência cardíaca e a tensão arterial voltarem aos níveis anteriores à dose.

Utilização repetida

Para utilização em MPI: Este produto só pode ser administrado uma vez num período de 24 horas. A segurança e a tolerabilidade da utilização repetida deste produto no período de 24 horas não foram caracterizadas.

Para uso em RFF: Este produto não pode ser administrado mais de duas vezes, nunca com menos de 10 minutos de intervalo, num período de 24 horas. Quando administrado duas vezes com um intervalo de 10 minutos no espaço de 24 horas, não estão disponíveis dados de segurança completos para a segunda injeção de Rapiscan.

População pediátrica

A segurança e a eficácia da regadenosona em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

Modo de administração

Via intravenosa.

Imagiologia de perfusão do miocárdio (MPI):

- Rapiscan deve ser administrado por injeção rápida durante 10 segundos numa veia periférica, utilizando um cateter ou agulha de calibre 22 ou superior.
- Devem ser administrados 5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) imediatamente após a injeção de Rapiscan
- O protocolo de aquisição por MPI deve estar de acordo com as normas orientadoras da prática clínica.

Reserva de fluxo fracionada (RFF):

- O Rapiscan deve ser administrado por injeção rápida durante 10 segundos numa veia periférica, utilizando um cateter ou agulha de calibre 22 ou superior
- Devem ser administrados 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) imediatamente após a injeção de Rapiscan.
- A RFF deve ser medida quando é atingido o valor mínimo de Pd/Pa durante a hiperemia em equilíbrio.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau ou disfunção do nódulo sinusal, a menos que estes doentes tenham um *pacemaker* artificial em funcionamento.
- Angina instável que não foi estabilizada com terapêutica medicamentosa.
- Hipotensão grave.
- Estados descompensados de insuficiência cardíaca.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A regadenosona tem o potencial de causar reações graves, com risco de vida, incluindo as reações abaixo indicadas (ver também secção 4.8). Deve efetuar-se a monitorização ECG contínua e os sinais vitais devem ser monitorizados em intervalos frequentes até os parâmetros eletrocardiográficos (ECG), a frequência cardíaca e a tensão arterial voltarem aos níveis anteriores à dose. A regadenosona deve ser utilizada com precaução e só deve ser administrado em instalações médicas com equipamento de monitorização e reanimação cardíacas. A aminofilina pode ser administrada em doses entre 50 mg e 250 mg por injeção intravenosa lenta (50 mg a 100 mg durante 30-60 segundos) para atenuar reações adversas graves e/ou persistentes à regadenosona, mas não deve ser utilizada unicamente com o objetivo de pôr termo a uma crise convulsiva induzida por regadenosona.

Isquemia do miocárdio

Paragem cardíaca fatal, arritmias ventriculares com risco de vida e enfarte do miocárdio podem resultar da isquemia induzida por agentes farmacológicos indutores de *stress* como a regadenosona.

A regadenosona deve ser utilizada com precaução em doentes que sofreram um enfarte do miocárdio há pouco tempo. Os ensaios clínicos de MPI com tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT) realizados com regadenosona excluíram os doentes com um enfarte do miocárdio recente (nos últimos três meses).

Os ensaios clínicos para a medição de RFF excluíram doentes com enfarte do miocárdio agudo ou 5 dias após um enfarte do miocárdio agudo,

Bloqueio dos nódulos sinoauricular e auriculoventricular

Os agonistas dos recetores da adenosina, incluindo a regadenosona, podem deprimir os nódulos sinoauricular (SA) e AV e podem causar bloqueio AV de primeiro, segundo ou terceiro grau ou bradicardia sinusal.

Tensão arterial elevada

A regadenosona pode causar subidas clinicamente significativas na tensão arterial que, em certos doentes, pode levar a crises hipertensivas (ver secção 4.8). O risco de aumentos significativos na tensão arterial pode ser mais elevado em doentes com hipertensão não controlada. Deve considerar-se a possibilidade de atrasar a administração de regadenosona até a tensão arterial estar bem controlada.

Associação com exercício físico

A utilização de regadenosona associada à prática de exercício físico tem sido associada a reações adversas graves, incluindo hipotensão, hipertensão, síncope e paragem cardíaca. Os doentes que tiveram quaisquer sintomas ou sinais sugestivos de isquemia aguda do miocárdio durante a prática de exercício físico ou recuperação estão mais propensos a um risco especialmente elevado de reações adversas graves.

Crises isquémicas transitórias e acidente vascular cerebral

A regadenosona pode causar crises isquémicas transitórias (ver secção 4.8). Na experiência pós-comercialização, houve também notificações de acidentes vasculares cerebrais (AVC).

Risco de convulsões

Deve ser tida precaução quando se administrar regadenosona a doentes com uma história de convulsões ou outros fatores de risco, incluindo a administração concomitante de medicamentos que baixam o limiar convulsivo (por exemplo, antipsicóticos, antidepressivos, teofilinas, tramadol, esteróides sistêmicos e quinolonas).

A aminofilina deve ser utilizada com precaução em doentes com historial clínico de convulsões ou com outros fatores de risco para convulsões pois pode prolongar uma crise ou causar crises múltiplas por causa do seu efeito pró-convulsivo. Por conseguinte, não é recomendada a administração de aminofilina unicamente com o objetivo de pôr termo a uma crise convulsiva induzida por regadenosona.

Fibrilhação ou flutter auricular

A regadenosona deve ser utilizada com precaução em doentes com uma história de fibrilhação ou flutter auricular. Na experiência pós-comercialização, houve casos de agravamento ou recorrência de fibrilhação auricular após a administração de regadenosona.

Broncoconstrição

A regadenosona pode causar broncoconstrição e paragem respiratória, (ver secção 4.8), especialmente em doentes com doença broncoconstritiva conhecida ou suspeita, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou com asma. Devem estar disponíveis terapêutica broncodilatadora e medidas de reanimação apropriadas antes da administração de regadenosona.

Síndrome do QT longo

A regadenosona estimula a atividade simpática e pode aumentar o risco de taquiarritmias ventriculares em doentes com síndrome do QT longo.

Advertência relacionada com os excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose. Contudo, a injeção da solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) administrada após Regadenosona contém 45 mg de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Metilxantinas

As metilxantinas (por ex. cafeína e teofilina) são antagonistas não específicos dos recetores da adenosina e podem interferir com a atividade vasodilatadora da regadenosona (ver secção 5.1). Os doentes devem evitar o consumo de medicamentos que contenham metilxantinas assim como de medicamentos que contenham teofilina durante, pelo menos, 12 horas antes da administração de regadenosona (ver secção 4.2).

Dipiridamol

O dipiridamol aumenta os níveis sanguíneos de adenosina e a resposta à regadenosona pode estar alterada quando os níveis sanguíneos de adenosina estão aumentados. O dipiridamol deve ser suspenso, sempre que possível, pelo menos dois dias antes da administração de regadenosona (ver secção 4.2).

Medicamentos que atuam no sistema cardiovascular

Em estudos clínicos, a regadenosona foi administrada a doentes medicados com outros medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (isto é, bloqueadores β , bloqueadores dos canais do cálcio, inibidores da ECA, nitratos, glicósidos cardíacos e bloqueadores dos recetores da angiotensina) sem efeitos aparentes nos perfis de segurança ou de eficácia da regadenosona.

Outras interações

A regadenosona não inibe o metabolismo de substratos das CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em microssomas hepáticos humanos, o que indica que é pouco provável que altere a farmacocinética de medicamentos metabolizados por estas enzimas do citocromo P450.

A regadenosona não inibe significativamente os transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 ou ENT2 a 1 µM. Os dados são insuficientes para concluir sobre o risco das interações ao nível destes transportadores dado que uma única concentração foi avaliada na maioria dos casos.

A regadenosona pode ter um efeito inibidor modesto no transportador renal ativo, OCT2, e foi descrito como provável substrato para o transporte mediado por BCRP, ENT1 ou ENT2. No entanto, tendo em conta a duração proposta de utilização, os efeitos dos transportadores do fármaco provavelmente não serão clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de regadenosona em mulheres grávidas. Não se realizaram estudos em animais sobre o desenvolvimento pré e pós-natal. Observou-se toxicidade fetal, mas não teratogenicidade, em estudos de desenvolvimento embriofetal (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. A regadenosona não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se a regadenosona é excretada no leite humano. A excreção de regadenosona no leite não foi estudada em animais. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da administração de regadenosona tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher. Se a regadenosona for administrada, a mulher não deve amamentar durante pelo menos 10 horas (ou seja, pelo menos 5 vezes a semivida de eliminação plasmática) após a administração de regadenosona.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com regadenosona (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A administração de regadenosona pode causar reações adversas como tonturas, cefaleias e dispneia (ver secção 4.8) pouco depois da administração. Contudo, as reações adversas são, na sua maioria, ligeiras e transitórias, resolvendo-se no período de 30 minutos após a administração de regadenosona. Portanto, é de esperar que os efeitos da regadenosona sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas sejam nulos ou desprezíveis assim que o tratamento tenha terminado e estas reações se tenham resolvido.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas que ocorreram na maioria dos doentes medicados com regadenosona em estudos clínicos foram ligeiras, transitórias (resolvendo-se geralmente no período de 30 minutos após a administração de regadenosona) e não exigiram intervenção médica. As reações adversas ocorreram em aproximadamente 80% dos doentes. As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o desenvolvimento clínico num total de 1.651 doentes/indivíduos foram: dispneia (29%), cefaleias (27%), rubor (23%), dor no peito (19%), alterações do segmento ST no eletrocardiograma (18%), desconforto gastrointestinal (15%) e tonturas (11%).

A regadenosona pode causar isquemia do miocárdio (potencialmente associada a paragem cardíaca fatal, arritmias ventriculares com risco de vida e enfarte do miocárdio), hipotensão causando síncope e crises isquémicas transitórias, tensão arterial elevada levando a hipertensão e crises hipertensivas e bloqueio dos nódulos SA/AV conduzindo a bloqueio AV de primeiro, segundo ou terceiro grau ou bradicardia sinusal exigindo intervenção (ver secção 4.4). Os sinais de hipersensibilidade (erupção

cutânea, urticária, angioedema, anafilaxia e/ou aperto da garganta) podem ter uma manifestação imediata ou retardada. A aminofilina pode ser utilizada para atenuar reações adversas graves ou persistentes a regadenosona, mas não deve ser utilizada unicamente com o objetivo de pôr termo a uma crise convulsiva induzida por regadenosona (ver secção 4.4).

Lista em tabela das reações adversas

A avaliação das reações adversas de regadenosona baseia-se em dados de segurança obtidos em estudos clínicos e na experiência após a comercialização. Todas as reações adversas são apresentadas na tabela seguinte e são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	
Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade, incluindo: Erupção cutânea, urticária, angioedema, anafilaxia e/ou aperto da garganta
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Pouco frequentes	Ansiedade, insónia
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes	Cefaleias, tonturas
Frequentes	Parestesia, hipostesia, disgeusia
Pouco frequentes	Convulsões, síncope, crises isquémicas transitórias, ausência de resposta aos estímulos, nível de consciência
Raros	Acidente vascular cerebral
<i>Afeções oculares:</i>	
Pouco frequentes	Visão pouco nítida, dor ocular
<i>Afeções do ouvido e do labirinto:</i>	
Pouco frequentes	Tinido
<i>Cardiopatias:</i>	
Muito frequentes	Alterações do segmento ST no eletrocardiograma
Frequentes	Angina de peito, bloqueio auriculoventricular, taquicardia, palpitações, outras anomalias ECG incluindo prolongamento do intervalo QT corrigido no
Pouco frequentes	Paragem cardíaca, enfarte do miocárdio, bloqueio AV completo, bradicardia, flutter auricular, reaparecimento,
<i>Vasculopatias:</i>	
Muito frequentes	Rubor
Frequentes	Hipotensão
Pouco frequentes	Hipertensão, palidez, arrefecimento periférico
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	
Muito frequentes	Dispneia
Frequentes	Aperto na garganta, irritação da garganta, tosse
Pouco frequentes	Taquipneia, sibilos
Desconhecido	Broncospasmo, paragem respiratória
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes	Desconforto gastrointestinal
Frequentes	Vómitos, náuseas, desconforto oral
Pouco frequentes	Distensão abdominal, diarreia, incontinência fecal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes	Hiper-hidrose
Pouco frequentes	Eritema
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Frequentes	Dor nas costas, pescoço ou maxilar, dor nas extremidades, desconforto musculoesquelético
Pouco frequentes	Artralgia

<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito frequentes	Dor no peito
Frequentes	Mal-estar, astenia
Pouco frequentes	Dor no local de injeção, dor corporal generalizada

Descrição de reações adversas selecionadas

Paragem cardíaca fatal, arritmias ventriculares com risco de vida e enfarte do miocárdio podem resultar da isquemia induzida por agentes farmacológicos indutores de *stress*. Devem estar disponíveis equipamento de reanimação cardíaca e pessoal formado antes de se administrar regadenosona (ver secção 4.4).

Bloqueio dos nódulos sinoauricular e auriculoventricular

A regadenosona pode deprimir os nódulos SA e AV e pode causar bloqueio AV de primeiro, segundo ou terceiro grau ou bradicardia sinusal que exija intervenção. Em estudos clínicos, desenvolveu-se bloqueio AV de primeiro grau (prolongamento de PR > 220 mseg) em 3% dos doentes, no período de 2 horas após a administração de regadenosona; observou-se bloqueio AV de segundo grau transitório com uma paragem sinusal num doente medicado com regadenosona. Na experiência após a comercialização, foram notificados casos de bloqueio cardíaco de terceiro grau e assistolia que ocorreram em alguns minutos após a administração de regadenosona.

Hipotensão

Os agonistas dos recetores da adenosina, incluindo regadenosona, induzem vasodilatação arterial e hipotensão. Em ensaios clínicos, observou-se diminuição da tensão arterial sistólica (> 35 mm Hg) em 7% dos doentes e diminuição da tensão arterial diastólica (> 25 mm Hg) em 4% dos doentes, no período de 45 minutos após a administração de regadenosona. O risco de hipotensão grave pode ser mais elevado em doentes com disfunção do sistema autónomo, hipovolemia, estenose do tronco da artéria coronária esquerda, doença estenótica valvular cardíaca, pericardite ou derrames pericárdicos, ou com doença estenótica da artéria carótida com insuficiência vascular cerebral. Na experiência após a comercialização, foram notificadas síncope e crises isquémicas transitórias.

Tensão arterial elevada

Em ensaios clínicos, foi observada uma subida da tensão arterial sistólica ($\geq$ 50 mm Hg) em 0,7% dos doentes e uma subida da tensão arterial diastólica ($\geq$ 30 mm Hg) em 0,5% dos doentes. A maioria das subidas resolveu-se num período de 10 a 15 minutos, mas, em alguns casos, foram observadas subidas até 45 minutos depois da administração.

Síndrome do QT longo

A regadenosona aumenta o tónus simpático, que causa um aumento da frequência cardíaca e uma diminuição do intervalo QT. Num doente com síndrome do QT longo, a estimulação simpática pode resultar numa diminuição do intervalo QT menor do que é normal, podendo mesmo causar um aumento paradoxal do intervalo QT. Nestes doentes, o fenómeno da síndrome de R/T pode ocorrer, no qual um batimento adicional interrompe a onda T do batimento anterior, aumentando assim o risco de uma taquiarritmia ventricular.

Cefaleia

Foram notificadas cefaleias por 27% dos indivíduos aos quais foi administrada regadenosona em estudos clínicos. As cefaleias foram consideradas graves em 3% dos indivíduos.

População idosa

Os doentes mais velhos ($\geq$ 75 anos de idade; n = 321) apresentaram um perfil de reações adversas semelhante em comparação com o de doentes mais jovens (< 65 anos de idade; n = 1.016), mas apresentaram uma maior incidência de hipotensão (2% versus < 1%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema**

4.9 Sobredosagem

Num estudo em voluntários saudáveis, os sintomas de rubor, tonturas e aumento da frequência cardíaca foram avaliados como intoleráveis em doses de regadenosona superiores a 0,02 mg/kg.

Tratamento

A aminofilina pode ser utilizada para atenuar reações adversas graves ou persistentes à regadenosona. A administração de aminofilina unicamente com o objetivo de pôr termo a uma crise convulsiva induzida por regadenosona não é recomendada (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: terapêutica cardíaca, outras preparações cardíacas, Código ATC: C01EB21

Mecanismo de ação

A regadenosona é um agonista com baixa afinidade ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) para o recetor da adenosina A_{2A}, com uma afinidade pelo menos 10 vezes mais baixa para o recetor da adenosina A₁ ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) e uma afinidade muito baixa, se alguma, para os recetores da adenosina A_{2B} e A₃. A ativação do recetor da adenosina A_{2A} produz vasodilatação coronária e aumenta o fluxo sanguíneo coronário (FSC). Apesar da baixa afinidade para o recetor da adenosina A_{2A}, a regadenosona possui uma potência elevada para aumentar a condutância coronária em corações isolados de rato e de porquinho-da-índia, com valores de CE₅₀ respetivamente de 6,4 nM e de 6,7-18,6 nM. A regadenosona apresenta seletividade (≥ 215 vezes) para o aumento da condutância coronária (resposta mediada por A_{2A}) em relação à diminuição da condução nodal AV cardíaca (resposta mediada por A₁), medida pelo tempo de condução AV (coração de rato) ou pelo intervalo S-H (coração de porquinho da índia). A regadenosona aumenta preferencialmente o fluxo sanguíneo nos leitos vasculares arteriais coronários em relação aos periféricos (dos membros anteriores, cerebrais, pulmonares) no cão anestesiado.

Efeitos farmacodinâmicos

Fluxo sanguíneo coronário

A regadenosona causa um aumento rápido do FSC que se mantém durante um curto período de tempo. Em doentes submetidos a cateterismo coronário, a ultrassonografia Doppler de onda pulsada foi utilizada para medir a velocidade máxima média (VMM) do FSC antes e até 30 minutos após a administração de regadenosona (400 microgramas por via intravenosa). Os valores médios da VMM aumentaram para mais do dobro do valor inicial em 30 segundos e diminuíram para menos de metade do efeito máximo num período de 10 minutos (ver secção 5.2).

A captação miocárdica do medicamento radiofarmacêutico é proporcional ao FSC. Como a regadenosona aumenta o fluxo sanguíneo em artérias coronárias normais com pouco ou nenhum aumento em artérias estenóticas, a regadenosona causa uma captação relativamente menor do medicamento radiofarmacêutico em territórios vasculares irrigados por artérias estenóticas. A captação miocárdica do medicamento radiofarmacêutico após a administração de regadenosona é portanto maior em áreas perfundidas por artérias normais do que em áreas perfundidas por artérias estenosadas. O mesmo é válido para a medição RFF, em que o fluxo sanguíneo mmiocárdico máximo diminuiu na presença de uma estenose grave da artéria coronária.

Imagiologia de perfusão do miocárdio (MPI)

Efeitos hemodinâmicos

A maior parte dos doentes tem um aumento rápido da frequência cardíaca. A maior alteração média em relação ao valor inicial (21 bpm) ocorre aproximadamente 1 minuto após a administração de regadenosona. No entanto, aumentos da frequência cardíaca até 42 bpm são notificados na literatura (discutidos abaixo na secção CMR MPI). A frequência cardíaca volta para o valor inicial ao fim de 10 minutos. As alterações da tensão arterial sistólica e da tensão arterial diastólica variaram, com a maior alteração média de tensão sistólica de -3 mm Hg e de tensão diastólica de -4 mm Hg ocorrendo aproximadamente 1 minuto após a administração de regadenosona. Observou-se um aumento da tensão arterial em alguns doentes (tensão arterial sistólica máxima de 240 mm Hg e a tensão arterial diastólica máxima de 138 mm Hg).

Efeitos respiratórios

Os recetores da adenosina A2B e A3 foram implicados na fisiopatologia da broncoconstrição em indivíduos suscetíveis (isto é, asmáticos). Em estudos *in vitro*, demonstrou-se que a regadenosona tem uma baixa afinidade de ligação para os recetores da adenosina A2B e A3. A incidência de uma diminuição do VEF1 > 15% em relação ao valor inicial após a administração de regadenosona foi avaliada em três estudos clínicos controlados e aleatorizados. No primeiro estudo em 49 doentes com DPOC moderada a grave, a frequência de diminuição do VEF1 > 15% em relação ao valor inicial foi de 12% e de 6% após administração, respetivamente, de regadenosona e de placebo ($p = 0,31$). No segundo estudo em 48 doentes com asma ligeira a moderada que tinham previamente apresentado reações broncoconstritoras ao monofosfato de adenosina, a frequência de diminuição do VEF1 > 15% em relação ao valor inicial foi a mesma (4%) após administração de Rapiscan e de placebo. No terceiro estudo, realizado em 1009 doentes com asma ligeira ou moderada ($n=537$) e DPOC moderada ou grave ($n=472$), a incidência da diminuição do VEF1 > 15% em relação ao valor inicial foi de 1,1% e 2,9% nos doentes com asma ($p=0,15$) e 4,2% e 5,4% nos doentes com DPOC ($p=0,58$) após administração de regadenosona e placebo, respetivamente. No primeiro e segundo estudos, foi notificada dispneia como reação adversa após a administração de regadenosona (61% nos doentes com DPOC; 34% nos doentes com asma), enquanto nenhum doente teve dispneia após a administração do placebo. No terceiro estudo foi notificada dispneia mais frequentemente após a administração de regadenosona (18% em doentes com DPOC; 11% em doentes com asma) do que com placebo, mas a uma taxa inferior à notificada durante o desenvolvimento clínico (ver secção 4.8). Foi aparente uma relação entre um aumento da gravidade da doença e a incidência acrescida de dispneia nos doentes com asma, mas não nos doentes com DPOC. A utilização de uma terapêutica broncodilatadora para tratar os sintomas não foi diferente entre a regadenosona e o placebo. A dispneia não apresentou qualquer correlação com uma diminuição do VEF1.

Reserva de Fluxo Fracionada (RFF):

Efeitos Hemodinâmicos

Na medição da RFF, o tempo até ao pico da hiperemia máxima foi de 30 ± 13 segundos. A duração média do planalto hiperemico foi de 163 (± 169) segundos e a hiperemia máxima durou pelo menos 19 segundos em 90% dos doentes, no entanto, em doentes individuais, a duração da hiperemia variou entre 10 segundos até mais de 10 minutos. A hiperemia pode oscilar entre um sub-máximo e um máximo até desaparecer lentamente. A janela de 10 segundos de hiperemia constant pode ser demasiado curta para realizar registos de retirada de pressão extensivos para avaliar a doença da artéria coronária complexa ou difusa. Repetir a dose no espaço de 10 minutos – exceto em doentes em que a duração da hiperemia durou mais de 10 minutos – causou um efeito similar no pico e duração da hiperemia máxima.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e a segurança da regadenosona em doentes com indicação para indução farmacológica de stress em Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), Tomografia por Emissão de Positrões (PET), Ressonância Magnética Cardíaca (CMR), Tomografia Computorizada MultiDetetor (MDCT), MPI e para a medição de RFF.

MPI SPECT com indução de stress por Regadenosona

A eficácia e a segurança da regadenosona para MPI SPECT com indução de stress por regadenosona foram determinadas em relação à adenosina em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação (ADVANCE MPI 1 e ADVANCE MPI 2) que incluíram 2.015 doentes com doença coronária conhecida ou suspeita, com referência clínica para MPI com indutor farmacológico de stress. Destes doentes, um total de 1.871 tinha imagens que se consideraram válidas para a avaliação de eficácia primária, incluindo 1.294 (69%) homens e 577 (31%) mulheres com uma idade mediana de 66 anos (intervalo: 26-93 anos de idade). Cada doente foi submetido a um exame inicial com indutor farmacológico de stress utilizando adenosina (perfusão de 6 minutos utilizando uma dose de 0,14 mg/kg/min, sem prova de esforço) com um protocolo de imagiologia por SPECT (tomografia computadorizada de emissão de fóton único). Após o exame inicial, os doentes foram alocados de forma aleatória para regadenosona ou para adenosina e submetidos a um segundo exame com indutor farmacológico de stress utilizando um protocolo de imagiologia SPECT idêntico ao do exame inicial. O tempo mediano entre os exames foi de 7 dias (intervalo de 1-104 dias).

Os antecedentes cardiovasculares mais frequentes incluíram hipertensão (81%), cirurgia de *bypass* coronário (CABG), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) ou implantação de *stent* (51%), angina (63%) e antecedentes de enfarte do miocárdio (41%) ou de arritmia (33%); outros antecedentes médicos incluíram diabetes (32%) e DPOC (5%). Foram excluídos os doentes com antecedentes recentes de arritmia ventricular grave não controlada, enfarte do miocárdio ou angina instável, antecedentes de bloqueio AV de grau superior a primeiro grau ou com bradicardia sintomática, síndrome de disfunção sinusal ou com um transplante cardíaco. Vários doentes tomaram medicamentos que atuam no sistema cardiovascular no dia do exame, incluindo bloqueadores β (18%), bloqueadores dos canais de cálcio (9%) e nitratos (6%).

A comparação das imagens obtidas com regadenosona com as imagens obtidas com adenosina foi efetuada como se descreve a seguir. Utilizando um modelo de 17 segmentos, calculou-se o número de segmentos que apresentava um defeito de perfusão reversível no estudo inicial com adenosina e no estudo aleatorizado obtido utilizando regadenosona ou adenosina. Na população agrupada do estudo, 68% dos doentes teve 0-1 segmentos que mostravam defeitos reversíveis no exame inicial, 24% teve 2-4 segmentos e 9% teve ≥ 5 segmentos. A taxa de concordância para a imagem obtida com regadenosona ou com adenosina em relação à imagem inicial com adenosina foi calculada determinando a frequência com que os doentes atribuídos para cada categoria inicial com adenosina (0-1, 2-4, 5-17 segmentos reversíveis) foram colocados na mesma categoria com o estudo de imagem aleatorizada. As taxas de concordância para regadenosona e para a adenosina foram calculadas como a média das taxas de concordância entre as três categorias determinadas pelo exame inicial. Os estudos ADVANCE MPI 1 e ADVANCE MPI 2, individualmente e combinados, demonstraram que a regadenosona é semelhante à adenosina para avaliação da extensão de anomalias reversíveis da perfusão.

	ADVANCE MPI 1 (n = 1.113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Estudos Combinados (n = 1.871)
Taxa de concordância entre Adenosina – Adenosina ($\pm$ DP)	61 $\pm$ 3%	64 $\pm$ 4%	62 $\pm$ 3%
Número de doentes (n)	372	259	631
Taxa de concordância entre Adenosina – regadenosona ($\pm$ DP)	62 $\pm$ 2%	63 $\pm$ 3%	63 $\pm$ 2%
Número de doentes (n)	741	499	1.240
Diferença entre taxas (regadenosona – Adenosina ($\pm$ DP))	1 $\pm$ 4%	-1 $\pm$ 5%	0 $\pm$ 3%
Intervalo de confiança de 95%	-7,5; 9,2%	-11,2; 8,7%	-6,2; 6,8%

Nos estudos ADVANCE MPI 1 e ADVANCE MPI 2, os kappas ponderados de Cicchetti-Allison e de Fleiss-Cohen da pontuação mediana de três indivíduos em ocultação no que respeita à categoria da dimensão da isquemia (sem contar como isquémicos segmentos com captação normal em repouso e redução ligeira/equívoca na captação em stress) correspondentes aos estudos combinados de regadenosona com o estudo de imagem com adenosina, foram moderados, 0,53 e 0,61, respetivamente;

tal como os kappas ponderados de dois exames consecutivos com adenosina, 0,50 e 0,55, respetivamente.

MPI PET de *stress* induzido por regadenosona

A comparação intraindividual de regadenosona (bólus de 0,4 mg / 5 ml) *versus* dipiridamol (0,57 mg / kg por 4 minutos) foi realizada num estudo prospetivo com 32 indivíduos (23 homens e 9 mulheres, idade média de $62 \pm 12,1$). Destes, 26 tinham uma anomalia de perfusão reversível já identificada num estudo PET de *stress* com dipiridamol clinicamente indicado anterior com $^{82}\text{RbCl}$ e 6 indivíduos com $<5\%$ de probabilidade pré-teste para DAC não mostraram anomalias nas imagens de PET com dipiridamol. O estudo incluiu doentes com um grau leve a moderado de isquemia com uma pequena proporção de doentes com isquemia moderada a grave, e eles tinham função ventricular esquerda normal ou quase normal.

Neste estudo, a perfusão de $^{82}\text{RbCl}$ começou imediatamente após a injeção de regadenosona (ou seja, a imagem começou 2 minutos após o início da infusão de ^{82}Rb). A interpretação visual das imagens PET não indicou nenhuma diferença no número de segmentos com defeitos reversíveis entre a regadenosona e o dipiridamol para 30/32 pares de imagens.

Os resultados podem não ser generalizáveis para doentes com tempos de circulação mais lentos associados a insuficiência cardíaca esquerda ou direita, hipertensão pulmonar ou obesidade mórbida, que podem ter um atraso no circuito do traçador que chega após a fase de pico.

MPI CMR de *stress* induzido por regadenosona

A comparação intraindividual de MPI de *stress* induzido por regadenosona *versus* adenosina foi realizada num estudo prospetivo em relação à hiperemia coronária causada em toda a gama de tamanhos corporais observados num ambiente clínico. Vinte e oito indivíduos (12 mulheres, 16 homens) foram fotografados: 43% eram obesos e 25% tinham um ou mais fatores de risco coronário conhecidos. A RM com Gd-BOPTA foi realizada primeiro em repouso, depois durante a infusão de adenosina ($140 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$) e 30 minutos depois com regadenosona (0,4 mg em bólus de 10 s / 5 ml). O estudo mostrou que os dois vasodilatadores têm eficácia semelhante na vasodilatação (boa concordância entre a reserva de perfusão do miocárdio (MPR) medida com adenosina e regadenosona ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). A população estudada provavelmente não inclui o amplo espectro de tamanhos corporais que pode ser observado em doentes com CMR MPI diário.

A comparação intraindividual de regadenosona *versus* adenosina foi realizada num estudo prospetivo para avaliar os efeitos de vasodilatadores nos volumes ventriculares derivados de CMR e na função em 25 indivíduos saudáveis. A CMR foi realizada após adenosina ($140 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ IV por 6 min) e regadenosona (0,4 mg IV por 10 s) na linha de base, imediatamente após a administração, a seguir em intervalos de 5 min até 15 min. O pico da frequência cardíaca foi observado logo após a administração de adenosina e regadenosona. O aumento desde a linha de base até o pico da frequência cardíaca imediatamente após a administração de vasodilatador foi de 64 ± 8 a 96 ± 13 bpm para adenosina *versus* 65 ± 13 a 107 ± 10 bpm para regadenosona. A frequência cardíaca retornou ao valor basal em 10 minutos após a adenosina, enquanto permaneceu elevada em 15 minutos após a regadenosona. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) aumentou imediatamente após ambos os vasodilatadores e retornou ao valor basal após a adenosina em 10 minutos, mas permaneceu aumentada 15 minutos após a regadenosona. O regadenosona resultou em uma redução de magnitude semelhante no índice de volume diastólico final do VE (LVEDVi) e no índice de volume sistólico final do VE (LVESVi) em 15 min, enquanto o LVESVi resolveu em 15 min após a adenosina e o LVEDVi permaneceu abaixo dos valores basais.

A comparação intraindividual foi conduzida num estudo prospetivo para determinar a potência relativa de regadenosona (400 μg em bólus), adenosina ($140 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ em 5 a 6 minutos) e dipiridamol (0,56 mg / kg em 4 minutos) por quantificação de perfusão miocárdica de *stress* e repouso por meio de CMR em 15 jovens voluntários saudáveis e normais. O protocolo usado neste estudo como imagem em repouso-*stress* é diferente dos protocolos usados atualmente: imagem CMR de perfusão inicial em repouso, após vinte minutos seguida por imagem em *stress* realizada no pico da vasodilatação. A

regadenosona produziu maior *stress* no fluxo sanguíneo do miocárdio (MBF) do que o dipiridamol e a adenosina ($3,58 \pm 0,58$ vs. $2,81 \pm 0,67$ vs. $2,78 \pm 0,61$ ml / min / g, $p = 0,0009$ e $p = 0,0008$ respectivamente). A regadenosona teve uma resposta de frequência cardíaca maior do que a adenosina e o dipiridamol (95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 batimentos / minuto, respectivamente). Quando o MBF de *stress* foi ajustado para a frequência cardíaca, não houve diferenças entre regadenosona e adenosina ($37,8 \pm 6$ vs. $36,6 \pm 4$ µl / seg / g), mas as diferenças entre regadenosona e dipiridamol persistiram ($37,8 \pm 6$ vs. $32,6 \pm 5$ µl / seg / g, $p = 0,03$).

MPI com MDCT de *stress* induzido por regadenosona

Um estudo prospetivo de fase 2, multicêntrico, aberto, aleatorizado e cruzado foi promovido (Estudo 3606-CL-2001) para determinar a taxa de concordância entre o SPECT de *stress* induzido por regadenosona e a perfusão de TC de regadenosona-*stress* para detetar a presença de isquemia (definida como 2 ou mais anomalias reversíveis observadas visualmente) em 110 doentes com DAC suspeita ou conhecida encaminhados para um desses testes de diagnóstico como sendo clinicamente indicado. Os indivíduos foram aleatorizados para 1 de 2 sequências de procedimentos de imagem e submetidos a SPECT de repouso / *stress* e MDCT em repouso / *stress*. A regadenosona foi administrada como 0,4 mg em bólus IV de 5 mL antes de cada perfusão de TC de *stress* e procedimento de SPECT de *stress*.

Enquanto a imagem SPECT de *stress* com regadenosona identificou 100 indivíduos como tendo 0-1 defeitos reversíveis (ou seja, sem isquemia) e 10 indivíduos como tendo ≥ 2 defeitos reversíveis (isto é, isquemia), a imagem CTP MDCT de *stress* com regadenosona identificou 85 e 25 indivíduos como tendo 0-1 ou ≥ 2 defeitos reversíveis, respetivamente. A taxa de concordância entre SPECT com indução de *stress* por regadenosona e MDCT MPI com indução de *stress* por regadenosona foi de 87% (IC de 95%: 77%, 97%).

Prova de esforço físico insuficiente

No ensaio EXERT a eficácia e segurança da regadenosona foi avaliada em doentes com resultados de prova de esforço físico insuficientes, num estudo aberto, randomizado, multicêntrico, de não inferioridade em que a regadenosona foi administrada ou aos 3 minutos durante a recuperação (exercício com regadenosona) ou em repouso, 1 hora depois (apenas regadenosona).

Todos os 1404 doentes foram inicialmente sujeitos a MPI SPECT em repouso de acordo com as recomendações da ASNC 2009.

Os doentes iniciaram o exercício físico de acordo com o protocolo de Bruce, de referência ou modificado.

Os doentes que não alcançaram $\geq$ de 85% da frequência cardíaca máxima estimada ($F_{cm\acute{a}x}$) e ou ≥ 5 METs (Equivalentes Metabólicos), transitaram para uma caminhada de recuperação com duração de 3-5 minutos, onde, durante os primeiros 3 minutos de recuperação, os doentes foram randomizados na proporção 1:1.

Assim, 1147 doentes foram randomizados em dois grupos: 578 doentes do grupo que efetuou exercício com administração de regadenosona e 569 do grupo a quem foi apenas administrada regadenosona. A ambos os grupos foi administrada regadenosona, ou aos 3 minutos durante a recuperação (exercício com regadenosona) ou em repouso, 1 hora depois (apenas regadenosona), respetivamente.

Os doentes de ambos os grupos (exercício com regadenosona e apenas regadenosona) foram sujeitos a Imagiologia de Perfusão do Miocárdio (MPI) através da tecnologia SPECT aos 60-90 minutos após a administração de regadenosona.

A fase MPI 1 do estudo consistiu na MPI inicial, e nas MPI para o grupo do exercício com regadenosona e com apenas administração de regadenosona.

Subsequentemente, os doentes de ambos os grupos retornaram 1-14 dias depois, para a realização de uma segunda MPI com *stress* induzido através de regadenosona, sem a prática de exercício físico.

A fase MPI 2 do estudo consistiu nas MPI iniciais em repouso e nas MPI realizadas sem a prática de exercício físico nos dias 1-14, para ambos os grupos.

As imagens obtidas das fases MPI 1 e MPI 2 foram comparadas relativamente à presença ou ausência de defeitos de perfusão. O grau de concordância entre os resultados da fase MPI 1 (exercício com regadenosona) e da fase MPI 2 foi semelhante ao grau de concordância entre os resultados da fase MPI 1 (apenas regadenosona) e MPI 2.

Foi reportada uma reação adversa cardíaca grave em dois doentes do grupo do exercício com regadenosona. Após uma revisão do caso, ambos os doentes apresentaram sintomas isquémicos e alteração no ECG durante o exercício ou recuperação, antes da administração da regadenosona. Não ocorreram reações adversas cardíacas graves em doentes a quem foi administrada regadenosona 1 hora após stress induzido por exercício inadequado.

Medição de RFF

Para a medição de RFF, foram conduzidos cinco estudos independentes. Um total de 249 doentes indicados clinicamente para serem submetidos a angiografia coronária com medição invasiva de RFF, receberam regadenosona, recebendo 88 destes doentes duas vezes regadenosona. Mediu-se o RFF após a perfusão IV de adenosina e injeção IV de regadenosona (400 µg). A adenosina foi administrada primeiro, seguida de regadenosona dado que a hiperemia pode durar de forma imprevisível e os valores de RFF foram comparados.

As condições cardiovasculares mais comuns foram doentes com historial médico de hipertensão (dislipidemia / hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hábitos tabágicos, PCI anterior e EM anterior.

Para a medição RFF foi realizado um diagnóstico de isquemia induzível de acordo com a medição de RFF de 0,8 (>0,8 representa a ausência de isquemia induzível vs. < 0,8 representando a presença de isquemia induzível). A adenosina foi tratada como regra de ouro para estimar a sensibilidade, especificidade e a proporção da precisão.

Estudo	Sensibilidade	Especificidade	Acordo de classificação Kappa de Cohen
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminofilina

Demonstrou-se que a aminofilina (100 mg, administrados por injeção intravenosa lenta durante 60 segundos) injetada 1 minuto após 400 microgramas da regadenosona em indivíduos submetidos a cateterismo cardíaco, diminui a duração da resposta do fluxo sanguíneo coronário à regadenosona, tal como determinado por ultrassonografia Doppler de onda pulsada. A aminofilina tem sido utilizada para atenuar as reações adversas a Rapiscan (ver secção 4.4.)

Efeito da cafeína

Num estudo realizado com doentes adultos, submetidos a regadenosona como agente farmacológico indutor de stress para SPECT MPI, aleatorizados com placebo (n=66) ou cafeína (200 mg, n=70 ou 400 mg, n=71) administrados 90 minutos antes do teste, a cafeína comprometeu a precisão diagnóstica da deteção do defeito de perfusão reversível (p<0,001). Não há diferenças estatísticas entre as 200 mg e as 400 mg de cafeína com regadenosona. Além disso, também não há um efeito aparente das doses de 200 mg ou 400 mg de cafeína sobre as concentrações plasmáticas da regadenosona.

Avaliação da segurança e da tolerabilidade

Em ADVANCE MPI 1 e ADVANCE MPI 2, os seguintes critérios de avaliação pré-especificados de

segurança e tolerabilidade para comparar regadenosona com a adenosina atingiram significância estatística: (1) um somatório de pontuações da presença e gravidade dos grupos de sintomas de rubor, dor no peito e dispnéia foi inferior com regadenosona ($0,9 \pm 0,03$) do que com a adenosina ($1,3 \pm 0,05$), e (2) os grupos de sintomas de rubor (21% vs 32%), dor no peito (28% vs 40%), e “dor na garganta, pescoço ou maxilar” (7% vs 13%) foi menos frequente com regadenosona; a incidência de cefaleias (25% vs 16%) foi mais frequente com regadenosona.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com regadenosona em um ou mais subgrupos da população pediátrica com perturbações da perfusão miocárdica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A regadenosona é administrada por injeção intravenosa para MPI com indução farmacológica de stress. O perfil da concentração plasmática-tempo de regadenosona em voluntários saudáveis é do tipo multiexponencial e é melhor caracterizado pelo modelo tricompartmental. A concentração plasmática máxima de regadenosona é atingida em 1 a 4 minutos após a injeção de regadenosona e é simultânea com o início da resposta farmacodinâmica (ver secção 5.1). A semivida desta fase inicial é de aproximadamente 2 a 4 minutos. Segue-se uma fase intermédia, com uma semivida média de 30 minutos que coincide com a perda do efeito farmacodinâmico. A fase terminal consiste num declínio da concentração plasmática com uma semivida de aproximadamente 2 horas. No intervalo de doses de 0,003-0,02 mg/kg (ou aproximadamente 0,18-1,2 mg) em indivíduos saudáveis, a depuração, a semivida terminal ou o volume de distribuição não parecem depender da dose.

Distribuição

A regadenosona liga-se de forma moderada às proteínas plasmáticas humanas (25-30%).

Biotransformação

Desconhece-se qual é o metabolismo da regadenosona no ser humano. A incubação com microsomas hepáticos de rato, cão e seres humanos, assim como com hepatócitos humanos, não produziu metabolitos detetáveis de regadenosona. Após administração intravenosa de regadenosona radiomarcada com ^{14}C a ratos e cães, a maior parte da radioatividade (85-96%) foi excretada na forma de regadenosona inalterada. Estas observações indicam que o metabolismo da regadenosona não desempenha um papel importante na sua eliminação.

Eliminação

Em voluntários saudáveis, 57% da dose de regadenosona é excretada inalterada na urina (intervalo de 19-77%), com uma depuração renal plasmática média de cerca de 450 ml/min, isto é, superior à velocidade de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular renal desempenha um papel na eliminação da regadenosona.

Injeções múltiplas

Foram testadas até três injeções consecutivas e regadenosona (100 e 200 µg) em voluntários saudáveis e foram testadas duas doses consecutivas de 400 µg em voluntários saudáveis, assim como em doentes avaliados para RFF. Os aumentos transitórios dependentes da dose do ritmo cardíaco ocorreram após a administração de cada dose de regadenosona, enquanto não se observou qualquer efeito consistente relacionado com a dose na pressão sistólica. As concentrações plasmáticas médias aumentaram de forma relacionada com a dose e por doses sucessivas, como se observou em voluntários saudáveis.

Populações especiais

Uma análise farmacocinética populacional, que incluiu dados de indivíduos saudáveis e de doentes, demonstrou que a depuração da regadenosona diminui paralelamente com a diminuição da depuração da creatinina (CL_{Cr}) e aumenta com o aumento do peso corporal. A idade, sexo e raça têm efeitos mínimos na farmacocinética da regadenosona.

Compromisso renal

A eliminação de regadenosona foi estudada em 18 indivíduos com diferentes graus de compromisso renal e em 6 indivíduos saudáveis. A fração de regadenosona excretada inalterada na urina e a depuração renal diminuíram com o aumento do compromisso renal, desde compromisso renal ligeiro (CLcr 50 a < 80 ml/min) a moderada (CLcr 30 a < 50 ml/min) a grave (CLcr < 30 ml/min), resultando no aumento das semividas de eliminação e dos valores da AUC em comparação com os indivíduos saudáveis (CLcr ≥ 80 ml/min).

Contudo, as concentrações plasmáticas máximas observadas assim como as estimativas dos volumes de distribuição foram semelhantes em todos os grupos. Os perfis da concentração plasmática-tempo não estavam significativamente alterados nas fases iniciais após a administração, altura em que se observa a maior parte dos efeitos farmacológicos. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal.

A farmacocinética da regadenosona não foi avaliada em doentes em diálise.

Compromisso hepático

Mais de 55% da dose de regadenosona é excretada inalterada na urina e os fatores que diminuem a depuração não afetam a concentração plasmática nas fases iniciais após a administração quando se observam os efeitos farmacológicos clinicamente significativos. Os parâmetros farmacocinéticos da regadenosona não foram avaliados especificamente em indivíduos com diversos graus de compromisso hepático. Contudo, análises subsequentes dos dados de dois estudos clínicos de Fase 3 indicaram que a farmacocinética da regadenosona não foi afetada num pequeno subconjunto de doentes com valores laboratoriais sugestivos de função hepática comprometida (um aumento de 2,5 vezes das transaminases ou um aumento de 1,5 vezes da bilirrubina sérica ou do tempo de protrombina). Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático.

Doentes idosos

Com base numa análise farmacocinética populacional, a idade tem uma influência mínima na farmacocinética da regadenosona. Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos.

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos da regadenosona não foram ainda estudados na população pediátrica (< 18 anos).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e de dose repetida, genotoxicidade ou desenvolvimento embrionário fetal. Observaram-se sinais de toxicidade materna e fetal em ratos e coelhos (diminuição dos pesos fetais, atraso na ossificação [ratos], diminuição do tamanho das ninhadas e do número de fetos vivos [coelhos]), embora não se tenha observado teratogenicidade. Observou-se toxicidade fetal após administração diária repetida de regadenosona, mas em doses suficientemente superiores à dose humana recomendada. Não foram realizados estudos de fertilidade e pré e pós-natais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico
Dihidrogenofosfato de sódio
Propilenoglicol
Edetato dissódico
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis de 5 ml: 4 anos
Frasco para injetáveis de 7 ml: 2,5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 5 ml ou 7 ml para utilização única, com rolha de borracha (de butilo) e um selo de alumínio.

Embalagem contendo 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da administração.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noruega

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/643/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06/09/2010
Data da última renovação: 24/04/2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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,
Alemanha

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noruega

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rapiscan 400 microgramas solução injetável
regadenosona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 400 microgramas de regadenosona em 5 ml de solução (80 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico, dihidrogenofosfato de sódio, propilenoglicol, edetato dissódico, água para preparações injetáveis

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar o produto apenas em instalações médicas com equipamento de monitorização e reanimação cardíacas.
Apenas para uso em diagnóstico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noruega

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/643/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rapiscan 400 microgramas solução injetável
Regadenosona
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

400 microgramas

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rapiscan 400 microgramas solução injetável Regadenosona

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe começar a ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rapiscan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rapiscan
3. Como lhe é administrado Rapiscan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rapiscan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rapiscan e para que é utilizado

Rapiscan contém a substância ativa **regadenosona**. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados “vasodilatadores coronários”. Faz com que as artérias do coração dilatem e a frequência cardíaca (o ritmo do coração) aumente. Isto faz com que mais sangue flua para os músculos do coração.

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Rapiscan é utilizado num tipo de exame ao coração em adultos chamado “imagiologia de perfusão do miocárdio”.

O exame utiliza um meio de contraste para criar imagens. Estas imagens mostram como é que o sangue está a fluir para os músculos do coração. Geralmente, antes de um exame, fazem-se exercícios num tapete rolante para submeter o coração a esforço. Durante o exercício, é injetada uma pequena quantidade de um meio de contraste no organismo, frequentemente numa veia da mão. Depois são obtidas imagens do coração. O médico pode então ver se os músculos do coração recebem um fluxo de sangue suficiente quando são submetidos a um esforço.

Se não for capaz de se esforçar o suficiente para alcançar a tensão necessária no coração, será injetado Rapiscan para fornecer uma tensão de amplitude similar ao coração para aumentar o fluxo de sangue.

O Rapiscan é também utilizado durante cateterizações e imagiologia de artérias do coração (angiografia invasiva coronária) para expandir as artérias do coração para medir a diferença de pressão causada por um estreitamento em uma ou várias artérias. Durante a cateterização cardíaca é inserido um tubo longo e fino chamado cateter através da sua artéria femural ou radial que passa ao longo dos seus vasos sanguíneos até ao seu coração. O médico responsável pela realização da cateterização pode também desejar medir a diferença de pressão (reserva de fluxo fraccional) devido a um estreitamento detetado em uma ou várias artérias do coração.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rapiscan

Não tome Rapiscan:

- se tem frequência cardíaca lenta (bloqueio cardíaco de um grau elevado ou doença do nódulo sinusal), e não tem um *pacemaker* implantado.

- se tem dor no peito que acontece de forma imprevisível (angina instável) e que não melhora após o tratamento.
- se tem tensão arterial baixa (hipotensão).
- se tem insuficiência cardíaca.
- se tem alergia à regadenosona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Rapiscan.

O seu médico necessita de saber antes de lhe ser administrado Rapiscan:

- se teve **recentemente um problema grave de coração** (por exemplo, um ataque cardíaco ou ritmos cardíacos anormais).
- se tem um ritmo cardíaco em que o batimento é muito rápido ou irregular (fibrilhação auricular ou flutter auricular)
- se tem tensão arterial elevada não controlada, especialmente se esta tiver sido acompanhada por episódios recentes de sangramento nasal, dores de cabeça ou visão turva ou dupla.
- se já teve pequenos episódios de acidente vascular cerebral AVC (chamadas crises isquémicas transitórias)
- se tem uma alteração do ritmo cardíaco chamada **síndrome do QT longo**.
- se tem episódios de **bloqueio cardíaco** (que podem tornar o coração mais lento) ou uma frequência cardíaca muito lenta.
- se tem qualquer **doença cardíaca ou dos vasos sanguíneos**, especialmente uma que **piora** quando a sua tensão arterial diminui. Estas doenças incluem um baixo volume de sangue (*causado, por exemplo, por diarreia ou desidratação graves ou por tomar diuréticos*), uma inflamação à volta do coração (*pericardite*) e algumas formas de doença das artérias ou das válvulas cardíacas (*por exemplo, estenose aórtica ou mitral*).
- se tem uma doença que causa ataques (convulsões), como a epilepsia, ou se já teve algum ataque
- se tem **asma** ou uma **doença pulmonar (nos pulmões)**.

Se qualquer uma destas se lhe aplicar, **informe o seu médico antes de lhe ser administrada a injeção**.

Crianças e adolescentes

Rapiscan não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Rapiscan

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Deve ser tomado especial cuidado com os seguintes medicamentos:

- **teofilina**, um medicamento utilizado para tratar a asma e outras doenças pulmonares, **não deve ser utilizado durante pelo menos 12 horas antes** de lhe ser administrado Rapiscan porque pode bloquear o efeito de Rapiscan.
- **dipiridamol**, um medicamento utilizado para evitar a formação de coágulos no sangue, **não deve ser utilizado durante pelo menos dois dias antes** de lhe ser administrado Rapiscan porque pode alterar o efeito de Rapiscan.

Rapiscan com alimentos e bebidas

Não coma alimentos ou tome bebidas que contenham cafeína (por exemplo, chá, café, cacau, bebidas com cola ou chocolate) durante pelo menos 12 horas antes de lhe ser administrado Rapiscan. Isto porque a cafeína pode interferir com o efeito de Rapiscan.

Gravidez e amamentação

Antes de lhe ser administrado Rapiscan informe o seu médico:

- se **está grávida**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Não existe informação suficiente sobre a utilização de Rapiscan em mulheres grávidas. Observaram-se efeitos perigosos em estudos em animais mas não se sabe se existe um risco para o ser humano. O seu médico administrar-lhe-á Rapiscan apenas se for claramente necessário.
- se **está a amamentar**. Não se sabe se Rapiscan pode passar para o leite materno e só lhe será

administrado se o seu médico achar que é necessário. Deve evitar amamentar durante pelo menos 10 horas após lhe ter sido administrado Rapiscan.

Consulte o seu médico antes de utilizar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Rapiscan pode fazer com que tenha tonturas. Pode causar outros sintomas (dores de cabeça ou falta de ar) que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Estes efeitos geralmente não duram mais de 30 minutos. Não conduza ou utilize máquinas até estes efeitos terem melhorado.

Rapiscan contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose. Depois de receber Rapiscan, ser-lhe-á administrada uma injeção da solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que contém 45 mg de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração se seguir uma dieta com ingestão controlada de sódio.

3. Como lhe é administrado Rapiscan

Rapiscan é injetado por um profissional de saúde (um médico, enfermeiro ou um técnico de saúde) em instalações médicas onde o seu coração e a sua tensão arterial podem ser vigiados. É injetado diretamente numa veia, numa dose única de 400 microgramas numa solução de 5 ml - a administração da injeção demora cerca de 10 segundos. A dose injetada não depende do seu peso.

Também lhe será administrada uma injeção (5 ml) de solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) e uma injeção de uma pequena quantidade de meio de contraste.

Quando Rapiscan lhe é administrado, a sua frequência cardíaca aumenta rapidamente. A sua frequência cardíaca e tensão arterial serão vigiadas.

Após a injeção de Rapiscan necessita de se sentar ou de se deitar até a sua frequência cardíaca e a sua tensão arterial voltarem aos níveis normais. O médico, enfermeiro ou técnico de saúde dir-lhe-ão quando é que se pode pôr de pé.

Será realizado um exame ao seu coração depois de ter passado o tempo suficiente para que o meio de contraste atinja o músculo cardíaco.

Durante a cateterização das artérias do coração, o seu médico pode medir a diferença de pressão (também conhecida como reserva de fluxo Fracionada – RFF) devido a um estreitamento em uma ou mais artérias do coração.

Se for considerado necessário, pode ser injetada uma segunda dose de 400 microgramas pelo menos 10 minutos após a primeira dose para esta medição da diferença de pressão durante o mesmo procedimento de cateterização. O ritmo cardíaco e a pressão arterial serão monitorizados durante todo o procedimento.

Se lhe for administrado mais Rapiscan do que deveria

Algumas pessoas tiveram rubor (vermelhidão), tonturas (sensação de andar à roda) e um aumento da frequência cardíaca quando lhes foi administrado demasiado Rapiscan. Se o seu médico considerar que está a ter efeitos secundários graves ou que os efeitos de Rapiscan estão a durar demasiado tempo, pode administrar-lhe uma injeção de um medicamento chamado aminofilina para diminuir estes efeitos.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se

manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários geralmente são ligeiros. Normalmente começam pouco depois da injeção de Rapiscan e **desaparecem geralmente em 30 minutos.** Geralmente não necessitam de tratamento.

Os efeitos secundários mais graves incluem:

- paragem súbita do coração ou lesão do coração, bloqueio cardíaco (uma alteração do sinal elétrico cardíaco, na qual o sinal não é transmitido da câmara superior para a câmara inferior), batimentos cardíacos rápidos
- tensão arterial baixa que pode causar desmaio ou pequenos episódios de trombose (incluindo fraqueza da face ou uma incapacidade de falar). Raramente, Rapiscan pode causar um acidente vascular cerebral (também conhecido por acidente cerebrovascular).
- uma reação alérgica, que pode causar erupção cutânea, urticária, tumefação debaixo da pele perto dos olhos ou da garganta, aperto da garganta e dificuldade em respirar, pode ocorrer de imediato ou ter um aparecimento retardado depois da injeção de Rapiscan.

Informe imediatamente o seu médico se pensa que está a ter efeitos secundários graves. O seu médico pode então administrar-lhe uma injeção de um medicamento chamado aminofilina para diminuir estes efeitos.

Efeitos secundários muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça, tonturas
- falta de ar
- dor no peito
- alterações nos exames do traçado cardíaco (eletrocardiograma)
- rubor (vermelhidão)
- desconforto no estômago

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dor no coração (angina), ritmos cardíacos anormais, batimentos cardíacos rápidos, sensação do coração saltar um batimento, batimentos irregulares ou batimentos muito fortes ou rápidos (palpitações)
- tensão arterial baixa
- aperto na garganta, irritação da garganta, tosse
- vômitos, vontade de vomitar (náuseas)
- sensação de mal-estar ou de fraqueza.
- transpiração excessiva
- dor nas costas, braços, pernas, pescoço ou maxilar
- desconforto nos ossos e músculos
- formigueiros, sensibilidade diminuída, alterações do paladar
- desconforto na boca

Efeitos secundários pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- paragem súbita do coração ou lesão do coração, bloqueio cardíaco (uma perturbação do sinal elétrico cardíaco, na qual o sinal não é transmitido da câmara superior para a câmara inferior), batimentos cardíacos lentos
- convulsões, desmaio, pequenos episódios de trombose (incluindo fraqueza da face ou uma incapacidade de falar), capacidade de reação diminuída (que pode incluir um estado de coma), tremores, sonolência (sentir sono)
- uma reação alérgica que pode causar erupção cutânea, urticária, tumefação debaixo da pele perto dos olhos ou da garganta, aperto da garganta e dificuldade em respirar
- pieira
- respiração rápida

- tensão arterial elevada, palidez, extremidades frias
- visão pouco nítida, dor nos olhos
- ansiedade, dificuldade em dormir
- zumbido nos ouvidos
- distensão abdominal, diarreia, perda involuntária de fezes
- vermelhidão da pele
- dor nas articulações
- dor ou desconforto à volta da área injetada, dores no corpo

Desconhecido

(não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- dificuldade em respirar (broncospasmo)
- paragem respiratória

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança desde medicamento.

5. Como conservar Rapiscan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior após EXP. O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Rapiscan não pode ser utilizado se a solução apresentar uma alteração da cor ou a presença de partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente. Os profissionais de saúde serão responsáveis pela conservação e eliminação deste medicamento.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rapiscan

- A substância ativa de Rapiscan é a regadenosona. Cada frasco para injetáveis de Rapiscan solução injetável contém 400 microgramas de regadenosona em 5 ml de solução.
- Os outros componentes são: edetato dissódico, fosfato dissódico, dihidrogenofosfato de sódio, propilenoglicol, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rapiscan e conteúdo da embalagem

Rapiscan solução injetável é uma solução límpida e incolor isenta de partículas visíveis. Rapiscan é apresentado numa embalagem exterior contendo um frasco para injetáveis de vidro para utilização única, com rolha de borracha e uma cápsula de fecho selada de alumínio. Rapiscan é fornecido em frascos para injetáveis de 5 ml ou 7 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noruega

Fabricante:

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,
Alemanha

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noruega

Este folheto foi aprovado pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Rapiscan deve ser administrado por injeção rápida durante 10 segundos numa veia periférica, utilizando um cateter ou agulha de calibre 22 ou superior.

Devem ser administrados 5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) imediatamente após a injeção de Rapiscan.

O meio de contraste para imagiologia de perfusão do miocárdio deve ser administrado 10-20 segundos após a solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). O meio de contraste pode ser injetado diretamente no mesmo cateter que Rapiscan.

Para a medição de RFF, o Rapiscan deve ser administrado por injeção rápida durante 10 segundos numa veia periférica, utilizando um cateter ou agulha de calibre 22 ou superior. Devem ser administrados 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) imediatamente após a injeção de Rapiscan. Devem-se seguir a cateterização normal e a medição RFF e A RFF deve ser medida quando é atingido o valor mínimo de Pd/Pa durante a hiperemia em equilíbrio. Se for considerado necessário, pode-se proceder à injeção de uma segunda dose de 400 microgramas pelo menos 10 minutos após a primeira dose para a medição RFF durante o mesmo procedimento de cateterização.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da administração.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Para mais informações, consulte o Resumo das Características do Medicamento.