

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapiscan 400 microgramos solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 400 microgramos de regadenosón en 5 ml de solución (80 microgramos/ml).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Rapiscan es un vasodilatador coronario selectivo para ser utilizado en adultos como agente de la prueba de esfuerzo farmacológica para:

- realizar estudios de imagen de perfusión miocárdica (MPI) en pacientes que no pueden someterse a una adecuada prueba de esfuerzo con ejercicio.
- la medición de la reserva fraccional de flujo (FFR) de una estenosis única de la arteria coronaria durante la angiografía coronaria invasiva, cuando no está previsto realizar mediciones repetidas de la FFR (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Rapiscan está restringido a utilizarse en centros médicos que dispongan de equipamiento para monitorización y reanimación cardíacas.

Posología

La dosis recomendada es una inyección única de 400 microgramos de regadenosón (5 ml) en una vena periférica, y no es necesario realizar un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

Los pacientes deben evitar consumir cualquier producto que contenga metilxantinas (p. ej., cafeína), así como cualquier medicamento que contenga teofilina durante al menos las 12 horas previas a la administración de Rapiscan (ver sección 4.5).

Cuando sea posible, debe evitarse administrar dipiridamol durante al menos los dos días previos a la administración de Rapiscan (ver sección 4.5).

Puede utilizarse aminofilina para atenuar las reacciones adversas graves y/o persistentes a regadenosón pero no se debe usar exclusivamente con el objetivo de poner fin a una convulsión inducida por Rapiscan

(ver sección 4.4).

Regadenosón causa un incremento rápido de la frecuencia cardíaca (ver secciones 4.4 y 5.1). Los pacientes deben permanecer sentados o tumbados y deben ser monitorizados a intervalos frecuentes tras la inyección hasta que los parámetros del ECG, la frecuencia cardíaca y la presión arterial hayan regresado a los niveles previos a la dosificación.

Uso repetido

Para uso en MPI: este producto debe administrarse solo una vez en un periodo de 24 horas. No se han caracterizado la seguridad y la tolerabilidad del uso repetido de este producto dentro de un periodo de 24 horas.

Para uso en FFR: este producto no debe administrarse más de dos veces ni con menos de 10 minutos entre administraciones, dentro de un período de 24 horas. No se dispone de datos completos de seguridad sobre la segunda inyección de Rapiscan cuando se administra dos veces con 10 minutos de diferencia en un período de 24 horas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de regadenosón en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Forma de administración

Por vía intravenosa.

Estudios de imagen de perfusión miocárdica (MPI):

- Rapiscan debe administrarse como inyección rápida de 10 segundos en una vena periférica utilizando un catéter o aguja de calibre 22 ó más grandes.
- Inmediatamente después de la inyección de Rapiscan deben administrarse 5 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (al 0,9%).
- El protocolo de adquisición de MPI debe seguir las guías de práctica clínica.

Reserva fraccional de flujo (FFR):

- Rapiscan debe administrarse como inyección rápida de 10 segundos en una vena periférica, utilizando un catéter o aguja de calibre 22 o de mayor tamaño.
- Inmediatamente después de la inyección de Rapiscan deben administrarse 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%).
- La FFR debe medirse como el menor valor de Pd/Pa alcanzado durante la hiperemia en estado estable.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o de tercer grado, o disfunción del nódulo sinusal, a menos que estos pacientes lleven un marcapasos artificial que funcione.
- Angina inestable que no haya sido estabilizada con tratamiento médico.

- Hipotensión grave.
- Estados descompensados de insuficiencia cardíaca.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Regadenosón puede causar reacciones graves y potencialmente mortales, incluidas las indicadas a continuación (ver también la sección 4.8). Debe realizarse una monitorización continua del ECG, y deben monitorizarse las constantes vitales a intervalos frecuentes hasta que los parámetros del ECG, la frecuencia cardíaca y la presión arterial hayan regresado a los niveles previos a la dosificación. regadenosón debe utilizarse con precaución y sólo debe administrarse en centros médicos que dispongan de equipamiento para monitorización y reanimación cardíacas. Puede administrarse aminofilina en dosis comprendidas entre 50 mg y 250 mg mediante inyección intravenosa lenta (50 mg a 100 mg durante 30-60 segundos) para atenuar las reacciones adversas graves y/o persistentes a regadenosón, pero no se debe usar exclusivamente con el objetivo de poner fin a una convulsión inducida por regadenosón.

Isquemia miocárdica

La isquemia inducida por los agentes de la prueba de esfuerzo farmacológica como regadenosón puede causar parada cardíaca mortal, arritmias ventriculares potencialmente mortales e infarto de miocardio.

Regadenosón deberá utilizarse con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente. Los estudios clínicos realizados con regadenosón para MPI en SPECT (Tomografía por emisión de Fotón simple) excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (dentro de los 3 meses previos). Los ensayos clínicos para la medición de la FFR excluyeron a los pacientes con infarto agudo de miocardio o dentro de los 5 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

Bloqueo del nódulo sinusal y del nódulo auriculoventricular

Los agonistas del receptor de la adenosina incluido regadenosón, tienen la capacidad de deprimir los nódulos sinusal (SA) y AV, y pueden causar bloqueo AV de primer, segundo o tercer grado, o bradicardia sinusal.

Hipotensión

Los agonistas del receptor de la adenosina incluido regadenosón, inducen vasodilatación arterial e hipotensión. El riesgo de hipotensión grave puede ser mayor en pacientes con disfunción autónoma, hipovolemia, estenosis de la arteria coronaria principal izquierda, cardiopatía valvular estenótica, pericarditis o derrames pericárdicos o enfermedad estenótica de la arteria carótida con insuficiencia cerebrovascular.

Presión arterial elevada

Regadenosón puede provocar aumentos clínicamente significativos de la presión arterial, lo que en algunos pacientes puede dar lugar a una crisis hipertensiva (ver sección 4.8). El riesgo de aumentos significativos en la presión arterial puede ser mayor en pacientes con hipertensión no controlada. Se debe considerar la posibilidad de demorar la administración de regadenosón hasta que la presión arterial esté bien controlada.

Combinación con ejercicio

El uso de regadenosón con ejercicio ha sido asociado con reacciones adversas graves, entre las que se incluyen hipotensión, hipertensión, síncope y parada cardíaca. Los pacientes que hayan tenido cualquier síntoma o signo sugestivo de isquemia aguda de miocardio durante el ejercicio o la recuperación tienen probabilidades de tener un riesgo especialmente elevado de reacciones adversas graves.

Accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular

Regadenosón puede provocar un accidente isquémico transitorio (ver sección 4.8). En la experiencia post comercialización también se han recibido notificaciones de accidente cerebrovascular (ACV).

Riesgo de convulsiones

Se deberá tener precaución al administrar regadenosón a pacientes con antecedentes de convulsiones

u otros factores de riesgo para convulsiones, entre ellos la administración concomitante de medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, antipsicóticos, antidepresivos, teofilinas, tramadol, esteroides sistémicos y quinolonas).

La aminofilina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con otros factores de riesgo de convulsiones ya que puede prolongar una convulsión o provocar múltiples convulsiones debido a su efecto proconvulsivante. En consecuencia, no se recomienda la administración de aminofilina exclusivamente con el objetivo de poner fin a una convulsión inducida por regadenosón.

Aleteo o fibrilación auricular

Regadenosón debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de aleteo o fibrilación auricular. En la experiencia post comercialización ha habido casos de agravamiento o recurrencia de la fibrilación auricular tras la administración de este medicamento.

Broncoconstricción

Los agonistas del receptor de la adenosina, incluido regadenosón, pueden causar broncoconstricción y parada respiratoria (ver sección 4.8), especialmente en los pacientes en los que se sospecha o se conoce la existencia de enfermedad broncoconstrictiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma. Debe disponerse de tratamiento broncodilatador y medidas de reanimación adecuadas antes de la administración de regadenosón.

Síndrome de QT largo

Regadenosón estimula la salida simpática y puede aumentar el riesgo de taquiarritmias ventriculares en los pacientes con síndrome de QT largo.

Advertencias en relación a los excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Sin embargo, la inyección de cloruro sódico de 9 mg/ml (al 0,9%) administrada después de regadenosón contiene 45 mg de sodio. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metilxantinas

Las metilxantinas (p. ej., cafeína y teofilina) son antagonistas inespecíficos del receptor de la adenosina y pueden interferir con la actividad vasodilatadora de regadenosón (ver sección 5.1). Los pacientes deben evitar consumir cualquier medicamento que contenga metilxantinas, así como cualquier medicamento que contenga teofilina, durante al menos las 12 horas previas a la administración de regadenosón (ver sección 4.2).

Dipiridamol

Dipiridamol aumenta las concentraciones sanguíneas de adenosina, y la respuesta a regadenosón puede verse alterada cuando aumentan las concentraciones sanguíneas de adenosina. Cuando sea posible, debe evitarse administrar dipiridamol durante al menos los dos días previos a la administración de regadenosón (ver sección 4.2).

Medicamentos cardioactivos

En ensayos clínicos, regadenosón se administró a pacientes que recibían otros medicamentos cardioactivos (es decir, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la ECA, nitratos, glucósidos cardíacos y antagonistas del receptor de la angiotensina) sin efectos evidentes sobre el perfil de seguridad o eficacia de regadenosón.

Otras interacciones

Regadenosón no inhibe el metabolismo de sustratos de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en los microsomas hepáticos humanos, lo que indica que es improbable que altere la farmacocinética de los medicamentos que son metabolizados por estas enzimas del citocromo P450.

Regadenosón no inhibe de manera significativa los transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 ni ENT2 en una medida de 1 µm. No hay datos suficientes para que llegar a una conclusión sobre el riesgo de interacciones en el nivel de dichos transportadores, ya que en la mayoría de los casos, se evaluó una única concentración.

Regadenosón puede ejercer un efecto inhibitor modesto en el transportador renal activo, OCT2, y se ha descubierto que probablemente sea sustrato para el transporte mediado por BCRP, ENT1 o ENT2. Sin embargo, teniendo en cuenta la duración de uso propuesta, es poco probable que los efectos de los transportadores de fármacos sean relevantes desde el punto de vista clínico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de regadenosón en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios con animales sobre desarrollo pre y posnatal. Se observó fetotoxicidad, pero no teratogenicidad, en estudios de desarrollo embriofetal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. No debe utilizarse regadenosón durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si regadenosón se excreta en la leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de regadenosón en la leche. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o renunciar a la administración con regadenosón tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Si se administra regadenosón, la mujer no debería amamantar durante al menos 10 horas (es decir, al menos 5 veces la semivida de eliminación plasmática) después de la administración de regadenosón.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con regadenosón (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La administración de regadenosón puede provocar reacciones adversas como mareo, cefalea y disnea (ver sección 4.8) poco después de la administración. Sin embargo, la mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias y se resuelven en los 30 minutos siguientes a la administración de regadenosón. Por consiguiente, cabría esperar que la influencia de regadenosón sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas sea nula o insignificante una vez que haya finalizado el tratamiento y se hayan resuelto estas reacciones.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas en la mayoría de los pacientes que recibieron regadenosón en ensayos clínicos fueron leves y transitorias (habitualmente se resolvieron en los 30 minutos siguientes a la administración de regadenosón) y no requirieron intervención médica. Ocurrieron reacciones adversas en aproximadamente el 80% de los pacientes. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante el desarrollo clínico en un total de 1.651 pacientes/voluntarios fueron: disnea (29%), cefalea (27%), enrojecimiento (23%), dolor torácico (19%), cambios en el segmento ST del electrocardiograma (18%), molestias gastrointestinales (15%) y mareo (11%).

Regadenosón puede causar isquemia miocárdica (potencialmente asociada a parada cardíaca mortal, arritmias ventriculares potencialmente mortales e infarto de miocardio), hipotensión que conduce a síncope y accidentes isquémicos transitorios, elevación de la presión arterial que conduce a hipertensión y crisis hipertensivas y bloqueo de los nodulos SA/AV que conduce a bloqueo AV de primer, segundo o tercer grado o bradicardia sinusal que requiere intervención (ver sección 4.4). Los signos de hipersensibilidad (erupción, urticaria, angioedema, anafilaxis y/u sensación de opresión de la garganta) pueden aparecer de inmediato o posteriormente. Puede utilizarse aminofilina para atenuar

las reacciones adversas graves o persistentes a regadenosón, pero no se debe usar exclusivamente con el objetivo de poner fin a una convulsión inducida por regadenosón (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de regadenosón se basa en los datos de seguridad de los ensayos clínicos y de la experiencia tras la comercialización. En la tabla siguiente se muestran todas las reacciones adversas, presentadas por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
Poco frecuentes	Reacciones por hipersensibilidad, que incluyen erupción, urticaria, angioedema, anafilaxis y/o sensación de opresión en la garganta
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Poco frecuentes	Ansiedad, insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes	Cefalea, mareo
Frecuentes	Parestesia, hipoestesia, disgeusia
Poco frecuentes	Convulsiones, síncope, accidente isquémico transitorio, falta de respuesta a los estímulos, depresión del nivel de conciencia, temblor, somnolencia
Raras	Accidente cerebrovascular
<i>Trastornos oculares:</i>	
Poco frecuentes	Visión borrosa, dolor ocular
<i>Trastornos del oído y del laberinto:</i>	
Poco frecuentes	Acúfenos
<i>Trastornos cardíacos:</i>	
Muy frecuentes	Cambios en el segmento ST del electrocardiograma
Frecuentes	Angina de pecho, bloqueo auriculoventricular, taquicardia, palpitaciones, otras anomalías del ECG incluida la prolongación del intervalo QT corregido del electrocardiograma
Poco frecuentes	Parada cardíaca, infarto de miocardio, bloqueo AV completo, bradicardia, aleteo auricular, inicio, agravamiento o recurrencia de fibrilación auricular
<i>Trastornos vasculares:</i>	
Muy frecuentes	Enrojecimiento
Frecuentes	Hipotensión
Poco frecuentes	Hipertensión, palidez, frialdad periférica
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	
Muy frecuentes	Disnea
Frecuentes	Opresión de garganta, irritación de garganta, tos
Poco frecuentes	Taquipnea, sibilancia
Frecuencia no conocida	Broncoespasmo, parada respiratoria
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes	Molestias gastrointestinales
Frecuentes	Vómitos, náuseas, molestias bucales
Poco frecuentes	Distensión abdominal, diarrea, incontinencia fecal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Poco frecuentes	Eritema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Frecuentes	Dolor de espalda, cuello o mandíbula, dolor en las extremidades, molestias musculoesqueléticas
Poco frecuentes	Artralgias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	

Muy frecuentes	Dolor torácico
Frecuentes	Malestar general, astenia
Poco frecuentes	Dolor en el sitio de inyección, dolor corporal general

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La isquemia inducida por los agentes de la prueba de esfuerzo farmacológica puede causar parada cardíaca mortal, arritmias ventriculares potencialmente mortales e infarto de miocardio. Antes de la administración de Rapiscan deben estar disponibles equipamiento de reanimación cardíaca y personal debidamente formado (ver sección 4.4).

Bloqueo nodal sinoauricular y auriculoventricular

Los agonistas del receptor de la adenosina, incluido regadenosón, tienen la capacidad de deprimir los nódulos SA y AV y pueden causar bloqueo AV de primer, segundo o tercer grado o bradicardia sinusal que requiere intervención. En los ensayos clínicos se desarrolló bloqueo AV de primer grado (prolongación del PR > 220 mseg) en el 3% de los pacientes en las 2 horas siguientes a la administración de regadenosón; se observó bloqueo AV de segundo grado transitorio con pérdida de un latido en un paciente que recibió regadenosón. Tras la experiencia post-comercialización se han comunicado bloqueo cardíaco de tercer grado y asistolia en los minutos siguientes a la administración de regadenosón.

Hipotensión

Los agonistas del receptor de la adenosina, incluido regadenosón, inducen vasodilatación arterial e hipotensión. En los ensayos clínicos se observó una reducción de la presión arterial sistólica (> 35 mm Hg) en el 7% de los pacientes y una reducción de la presión arterial diastólica (> 25 mm Hg) en el 4% de los pacientes en los 45 minutos siguientes a la administración de regadenosón. El riesgo de hipotensión grave puede ser mayor en pacientes con disfunción autónoma, hipovolemia, estenosis de la arteria coronaria principal izquierda, cardiopatía valvular estenótica, pericarditis o derrames pericárdicos o enfermedad estenótica de la arteria carótida con insuficiencia cerebrovascular. En la experiencia post-comercialización se han comunicado síncope y accidentes isquémicos transitorios.

Presión arterial elevada

En estudios clínicos, se observó un aumento de la presión arterial sistólica (≥ 50 mm Hg) en el 0,7% de los pacientes, y aumento de la presión arterial diastólica (≥ 30 mm Hg) en el 0,5% de los pacientes. La mayoría de los aumentos se resolvieron en un lapso de 10 a 15 minutos, pero en algunos casos, se observaron valores elevados a los 45 minutos de la administración.

Síndrome de QT largo

Regadenosón aumenta el tono simpático, lo cual causa un aumento de la frecuencia cardíaca y un acortamiento del intervalo QT. En un paciente con síndrome de QT largo, la estimulación simpática puede causar un menor acortamiento del intervalo QT de lo normal e incluso puede causar un aumento paradójico del intervalo QT. En estos pacientes puede producirse el fenómeno del síndrome R sobre T, por el cual un latido extra interrumpe la onda T del latido previo, y de esta forma aumenta el riesgo de taquiarritmia ventricular.

Cefalea

El 27% de los individuos que recibieron regadenosón en ensayos clínicos comunicaron cefalea. Ésta se consideró grave en el 3% de los individuos.

Población de pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad; n = 321) tuvieron un perfil de reacciones adversas similar al de los pacientes más jóvenes (< 65 años de edad; n = 1.016), pero tuvieron una mayor incidencia de hipotensión (2% frente a < 1%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de**

notificación incluido en el [Apéndice V.](#)

4.9 Sobredosis

En un estudio con voluntarios sanos, los síntomas de enrojecimiento, mareo y aumento de la frecuencia cardíaca se consideraron intolerables en dosis de regadenosón superiores a 0,02 mg/kg.

Tratamiento

Puede utilizarse aminofilina para atenuar las reacciones adversas graves o persistentes a regadenosón. No se recomienda la administración de aminofilina, con el único propósito de atenuar una convulsión inducida por regadenosón. (ver sección 4.4)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, otros preparados cardíacos, código ATC: C01EB21

Mecanismo de acción

Regadenosón es un agonista de baja afinidad ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) del receptor A_{2A} de la adenosina, y con una afinidad al menos 10 veces menor al receptor A₁ de la adenosina ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$), y una afinidad muy baja o nula por los receptores A_{2B} y A₃ de la adenosina. La activación del receptor A_{2A} de la adenosina produce vasodilatación coronaria y aumenta el flujo sanguíneo coronario (FSC). A pesar de su baja afinidad por el receptor A_{2A} de la adenosina, regadenosón tiene una elevada potencia para aumentar la conductancia coronaria en corazones aislados de rata y de cobaya, con valores de CE₅₀ de 6,4 nM y de 6,7-18,6 nM, respectivamente. Regadenosón presenta selectividad (≥ 215 veces) para aumentar la conductancia coronaria (respuesta mediada por A_{2A}) respecto del enlentecimiento de la conducción del nódulo AV (respuesta mediada por A₁) según se determina mediante el tiempo de conducción AV (corazón de rata) o mediante el intervalo S-H (corazón de cobaya). Regadenosón aumenta preferentemente el flujo sanguíneo en los lechos vasculares arteriales coronarios respecto de los periféricos (extremidades delanteras, cerebro, pulmonar) en el perro anestesiado.

Efectos farmacodinámicos

Flujo sanguíneo coronario

Regadenosón causa un rápido aumento del FSC que se mantiene durante un breve tiempo. En pacientes sometidos a cateterismo cardíaco, se utilizó la ecografía Doppler de onda pulsada para medir la velocidad media de pico (APV, *average peak velocity*) del FSC antes y hasta 30 minutos después de la administración de Regadenosón (400 microgramos, por vía intravenosa). La APV media aumentó a más de dos veces el valor basal a los 30 segundos y se redujo a menos de la mitad del efecto máximo en el plazo de 10 minutos (ver sección 5.2).

La captación miocárdica del radiofármaco es proporcional al FSC. Debido a que regadenosón aumenta el flujo sanguíneo en las arterias coronarias normales con escaso o nulo aumento en las arterias estenóticas, regadenosón causa la captación relativamente menor del radiofármaco en los territorios vasculares irrigados por arterias estenóticas. Por consiguiente, la captación miocárdica del radiofármaco tras la administración de Regadenosón es mayor en áreas perfundidas por arterias normales que en áreas perfundidas por arterias estenóticas. Lo mismo sucede en la medición de FFR donde el flujo sanguíneo miocárdico máximo disminuye en presencia de estenosis coronaria grave.

Estudios de imagen de perfusión miocárdica (MPI)

Efectos hemodinámicos

La mayoría de los pacientes experimenta un incremento rápido de la frecuencia cardíaca. El mayor cambio medio respecto del valor basal (21 lpm) ocurre aproximadamente 1 minuto después de la administración de Regadenosón. Sin embargo, en la literatura científica se han descrito aumentos de la frecuencia cardíaca de hasta 42 lpm, (analizado más adelante en la sección CMR MPI). La frecuencia cardíaca retorna al valor basal en el plazo de 10 minutos. Los cambios de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica fueron variables, observándose el mayor cambio medio en la presión sistólica de -3 mm Hg y en la presión diastólica de -4 mm Hg aproximadamente 1 minuto después de la administración de Regadenosón. Se ha observado un aumento de la presión arterial en algunos pacientes (presión arterial sistólica máxima de 240 mm Hg y presión arterial diastólica máxima de 138 mm Hg).

Efectos respiratorios

Se ha relacionado a los receptores A2B y A3 de la adenosina con la fisiopatología de la broncoconstricción en individuos propensos (es decir, asmáticos). En estudios *in vitro*, se ha demostrado que regadenosón tiene una escasa afinidad de unión por los receptores A2B y A3 de la adenosina. Se evaluó la incidencia de reducción del FEV₁ > 15% respecto del valor basal después de la administración de Regadenosón en tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados. En el primer ensayo, realizado en 49 pacientes con EPOC moderada a grave, el índice de reducción del FEV₁ > 15% respecto del valor basal fue del 12% y del 6% tras la administración de Regadenosón y de placebo, respectivamente ($p = 0,31$). En el segundo ensayo, realizado en 48 pacientes con asma leve o moderado que habían mostrado previamente reacciones de broncoconstricción al monofosfato de adenosina, el índice de reducción del FEV₁ > 15% respecto del valor basal fue el mismo (4%) tras la administración de Regadenosón y de placebo. En el tercer ensayo, en 1009 pacientes con asma leve o moderada ($n=537$) y EPOC moderada o grave ($n=472$), la incidencia de la reducción del FEV₁ > 15% con respecto al valor basal fue de 1,1% y 2,9% en los pacientes con asma ($p=0,15$) y de 4,2% y 5,4% en los pacientes con EPOC ($p=0,58$) tras la administración de Regadenosón y placebo, respectivamente. En los dos primeros ensayos, se comunicó disnea como una reacción adversa tras la administración de Regadenosón (61% para los pacientes con EPOC; 34% para los pacientes con asma), mientras que ningún individuo experimentó disnea tras la administración de placebo. En el tercer ensayo se notificó disnea con más frecuencia tras la administración de Regadenosón (18% para los pacientes con EPOC, 11% para los pacientes con asma) que tras la de placebo, pero a una tasa inferior a la notificada durante el desarrollo clínico (ver sección 4.8). La relación entre el aumento de la gravedad de la enfermedad y el aumento de la incidencia de disnea fue evidente en los pacientes con asma, pero no así en los pacientes con EPOC. El uso de tratamiento broncodilatador para los síntomas no fue diferente entre Regadenosón y el placebo. La disnea no mostró una relación con el descenso del FEV₁.

Reserva fraccional de flujo (FFR)

Efectos hemodinámicos

En la medición de la FFR, el tiempo para alcanzar la hiperemia máxima fue de 30 ± 13 segundos. La duración media de la meseta hiperémica fue de $163 (\pm 169)$ segundos y la hiperemia máxima duró al menos 19 segundos en el 90% de los pacientes; sin embargo, en los distintos pacientes la duración de la hiperemia varió entre 10 segundos y más de 10 minutos. La hiperemia puede fluctuar entre los niveles sub-máximo y máximo hasta el momento en que desaparece lentamente. La ventana de 10 segundos de la hiperemia en estado de equilibrio puede ser demasiado corta para realizar registros extensos de presión en retirada para evaluar una enfermedad coronaria compleja o difusa. La repetición de la dosis en el periodo de 10 minutos, excepto en pacientes donde la duración de la hiperemia duró más de 10 minutos, tuvo un efecto similar en el pico y en la duración de la hiperemia máxima.

Eficacia clínica y seguridad

Los estudios clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de regadenosón en pacientes en los que estaba indicado realizar estudios de imagen de perfusión miocárdica con estrés farmacológico con

tomografía por emisión de fotón simple (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET), resonancia magnética cardíaca (RMC) y tomografía computarizada multidetector (TCMD), y para la medición de FFR.

Regadenosón para estrés en imagen de perfusión miocárdica con SPECT

Se determinaron la eficacia y la seguridad de Regadenosón para MPI-SPECT y prueba de esfuerzo farmacológica respecto de adenosina en dos ensayos aleatorizados doble ciego (ADVANCE MPI 1 y ADVANCE MPI 2) realizados en 2.015 pacientes con enfermedad coronaria conocida o presunta que fueron derivados para realizar un estudio de imagen de perfusión miocárdica con prueba de esfuerzo farmacológica que estaba indicada clínicamente. En un total de 1.871 de estos pacientes se obtuvieron imágenes consideradas válidas para la evaluación de la eficacia primaria; se incluyeron 1.294 (69%) hombres y 577 (31%) mujeres con una mediana de edad 66 años (intervalo de 26-93 años de edad). Cada paciente se sometió a una exploración de esfuerzo inicial con adenosina (perfusión de 6 minutos utilizando una dosis de 0,14 mg/kg/min, sin ejercicio) con un protocolo de adquisición de imágenes mediante tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT). Tras la exploración inicial, se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir Regadenosón o adenosina, y se les realizó una segunda exploración de esfuerzo con el mismo protocolo de SPECT utilizado para la primera exploración. La mediana del tiempo transcurrido entre ambas exploraciones fue de 7 días (intervalo de 1-104 días).

Los antecedentes cardiovasculares más frecuentes eran hipertensión (81%), cirugía de injerto de derivación (bypass) de arterias coronarias (IDAC), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o implantación de stents (51%), angina (63%) y antecedentes de infarto de miocardio (41%) o de arritmia (33%); otros antecedentes médicos incluían diabetes (32%) y EPOC (5%). Se excluyó a los pacientes con antecedentes recientes de episodios graves no controlados de arritmia ventricular, infarto de miocardio, o angina inestable, antecedentes de bloqueo superior al bloqueo AV de primer grado, o con bradicardia sintomática, síndrome del seno enfermo, o trasplante cardíaco. Algunos pacientes tomaron medicamentos cardioactivos en el día de la exploración, incluidos betabloqueantes (18%), antagonistas de los canales de calcio (9%) y nitratos (6%).

La comparación entre las imágenes obtenidas con Regadenosón y las obtenidas con adenosina se realizó de la forma siguiente. Para el ensayo inicial con adenosina y para el ensayo aleatorizado realizado con Regadenosón o con adenosina, se calculó mediante el modelo de 17 segmentos, el número de segmentos que mostraban un defecto de perfusión reversible. En la población agrupada del ensayo, el 68% de los pacientes tenía 0-1 segmentos con defectos reversibles en el estudio inicial, el 24% tenía 2-4 segmentos y el 9% tenía ≥ 5 segmentos. El índice de concordancia para la imagen obtenida con Regadenosón o con adenosina respecto de la imagen con adenosina inicial se calculó determinando con qué frecuencia los pacientes asignados a cada categoría de adenosina inicial (0-1, 2-4, 5-17 segmentos reversibles) fueron asignados a la misma categoría con el estudio de imagen aleatorizado. Las tasas de concordancia para Regadenosón y para adenosina se calcularon como el promedio de las tasas de concordancia en las tres categorías determinadas por el estudio de imagen inicial. Los ensayos ADVANCE MPI 1 y ADVANCE MPI 2, de forma individual y de forma combinada, demostraron que Regadenosón es similar a adenosina para evaluar el alcance de las anomalías de perfusión reversibles:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1.113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Ensayos combinados (n = 1.871)
Adenosina – Índice de concordancia de adenosina ($\pm$ EE)	61 $\pm$ 3%	64 $\pm$ 4%	62 $\pm$ 3%
Número de pacientes (n)	372	259	631
Adenosina – Índice de concordancia de Regadenosón ($\pm$ EE)	62 $\pm$ 2%	63 $\pm$ 3%	63 $\pm$ 2%
Número de pacientes (n)	741	499	1.240
Diferencia de índices (Regadenosón – adenosina) ($\pm$ EE)	1 $\pm$ 4%	-1 $\pm$ 5%	0 $\pm$ 3%
Intervalo de confianza del 95%	-7,5, 9,2%	-11,2, 8,7%	-6,2, 6,8%

En los estudios ADVANCE MPI 1 y ADVANCE MPI 2, los valores ponderados de κ de Cicchetti-

Allison y Fleiss-Cohen de la mediana de la puntuación de tres lectores enmascarados, con respecto a la categoría del tamaño de la isquemia (sin contar los segmentos con una captación en reposo normal y una disminución leve o equívoca de la captación en esfuerzo como isquémica), correspondientes a los estudios combinados de regadenosón con el estudio de imagen de adenosina fueron moderados, de 0,53 y 0,61, respectivamente; también lo fueron los valores κ ponderados de dos estudios de imagen consecutivos de adenosina, 0,50 y 0,55, respectivamente.

Regadenosón para estrés en imagen de perfusión miocárdica con PET

Se realizó una comparación intraindividual de regadenosón (0,4 mg/5ml en bolo) frente a dipiridamol (0,57 mg/kg durante 4 minutos) en un estudio prospectivo en el que se reclutaron 32 sujetos (23 hombres y 9 mujeres, edad media $62 \pm 12,1$). De estos, 26 tenían un defecto de perfusión reversible ya identificado en un estudio previo clínicamente indicado de PET de estrés con dipiridamol; y 6 sujetos no tenían defectos de perfusión en la imágenes de PET con dipiridamol, con una probabilidad de enfermedad coronaria previa a la prueba $<5\%$. El estudio incluyó pacientes con un grado leve- moderado de isquemia y una pequeña proporción de pacientes con isquemia moderada a grave, y con una función ventricular izquierda normal o casi normal.

En este estudio, la perfusión de $^{82}\text{RbCl}$ se inició inmediatamente después de la inyección de regadenosón (es decir, la obtención de imágenes comenzó 2 minutos después del inicio de la perfusión de ^{82}Rb). La evaluación visual de las imágenes PET no mostró diferencias entre regadenosón y dipiridamol en el número de segmentos con defectos reversibles para 30/32 pares de imágenes.

Los resultados pueden no ser extrapolables a pacientes con tiempos de circulación lentos asociados con insuficiencia cardíaca izquierda o derecha, hipertensión pulmonar u obesidad mórbida, en el que el tránsito del trazador se puede retrasar y llegar después de la fase pico.

Regadenosón para estrés en imagen de perfusión miocárdica con RMC

Se realizó una comparación intraindividual de la imagen de perfusión miocárdica con RMC y estrés con regadenosón en comparación con adenosina en un estudio prospectivo para la evaluación de hiperemia coronaria en el ámbito clínico, con diferentes tamaños corporales. Se realizó la prueba a veintiocho sujetos (12 mujeres, 16 hombres): el 43% eran obesos y el 25% tenía uno o más factores de riesgo coronario conocidos. La RM con Gd-BOPTA se realizó primero en reposo, luego durante la perfusión de adenosina ($140 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$) y 30 minutos más tarde con regadenosón (0,4 mg en 10s/ 5 ml en bolo). El estudio mostró que regadenosón y adenosina tienen una eficacia similar sobre la vasodilatación (buena concordancia entre la reserva de perfusión miocárdica (MPR) medida con adenosina y regadenosón ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). Es probable que la población estudiada no incluya el amplio espectro de tamaños corporales que podrían observarse en la práctica habitual para esta prueba.

Se realizó una comparación intraindividual de regadenosón frente a adenosina en un estudio prospectivo para evaluar los efectos de los vasodilatadores en los volúmenes y la función ventricular evaluados con RMC en 25 sujetos sanos. La RMC se realizó tras la administración de adenosina ($140 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ IV durante 6 min) y de regadenosón (0,4 mg IV durante 10 s) al inicio, inmediatamente después de la administración, y luego a intervalos de 5 min hasta los 15 min. La frecuencia cardíaca máxima se observó poco después de la administración de adenosina y regadenosón. El aumento de la frecuencia cardíaca desde el nivel basal hasta el pico máximo inmediatamente después de la administración del vasodilatador fue de 64 ± 8 a 96 ± 13 lpm para adenosina vs 65 ± 13 a 107 ± 10 lpm para regadenosón. La frecuencia cardíaca volvió al nivel basal a los 10 minutos después de la administración de adenosina, mientras que permaneció elevada a los 15 minutos de la administración de regadenosón. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) aumentó inmediatamente después de ambos vasodilatadores y volvió a nivel basal a los 10 minutos de administrar adenosina, pero se mantuvo elevada a los 15 min después de regadenosón. A los 15 min, regadenosón dio lugar a una reducción de magnitud similar tanto en el índice de volumen telediastólico del VI (LVEDVi) como en el índice de volumen telesistólico del VI (LVESVi), mientras que el LVESVi se redujo a los 15 min

después de adenosina y el LVEDVi se mantuvo por debajo de los valores basales.

Se realizó una comparación intraindividual en un estudio prospectivo para determinar la potencia relativa de regadenosón (400 µg en bolo), adenosina (140 µg/kg/min sobre 5 a 6 minutos) y dipiridamol (0,56 mg/kg sobre 4 minutos) cuantificando la perfusión miocárdica de estrés y en reposo con RMC en 15 voluntarios normales jóvenes sanos. El protocolo utilizado en este estudio para las imágenes de reposo-estrés es diferente de los protocolos utilizados actualmente: imágenes iniciales de RMC de perfusión en reposo, seguidas veinte minutos después por imágenes de estrés realizadas en el pico máximo de vasodilatación. Regadenosón produjo un mayor flujo sanguíneo coronario de estrés que dipiridamol y adenosina ($3,58 \pm 0,58$ frente a $2,81 \pm 0,67$ frente a $2,78 \pm 0,61$ ml / min / g, $p = 0,0009$ y $p = 0,0008$ respectivamente). Regadenosón obtuvo una mayor respuesta en la frecuencia cardíaca que adenosina y dipiridamol (95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 latidos/minuto respectivamente). Cuando se ajustó el flujo sanguíneo de estrés según la frecuencia cardíaca, no hubo diferencias entre regadenosón y adenosina ($37,8 \pm 6$ frente a $36,6 \pm 4$ µl / seg / g, $p = \text{NS}$), pero persistieron las diferencias entre regadenosón y dipiridamol ($37,8 \pm 6$ frente a $32,6 \pm 5$ µl / seg / g, $p = 0,03$).

Regadenosón para estrés en imagen de perfusión miocárdica con TC-Multidetector (MDCT)

Se promovió un estudio prospectivo de fase 2, multicéntrico, abierto, randomizado y cruzado, (Estudio 3606-CL-2001) para determinar la tasa de coincidencia entre el SPECT de estrés con regadenosón y el TC de perfusión de estrés con regadenosón para detectar la presencia de isquemia (definida como 2 o más defectos reversibles observados visualmente) en 110 pacientes con enfermedad coronaria presunta o conocida que fueron derivados para realizar una de estas pruebas que estaban indicadas clínicamente. Los sujetos se asignaron aleatoriamente a 1 de los 2 procedimientos de imagen y se sometieron tanto a un SPECT en reposo y estrés como a un MDCT en reposo y estrés. Regadenosón se administró en dosis de 0,4 mg en bolo intravenoso de 5 ml antes de cada procedimiento de estrés en TC de perfusión y de estrés en SPECT.

Mientras que el SPECT de estrés con regadenosón identificó 100 sujetos con 0-1 defectos reversibles (es decir, sin isquemia) y 10 sujetos con ≥ 2 defectos reversibles (con isquemia), el MDCT de estrés con regadenosón identificó 85 y 25 sujetos con 0-1 o ≥ 2 defectos reversibles, respectivamente. La tasa de concordancia entre el SPECT de estrés con regadenosón y la MPI en MDCT de estrés con regadenosón fue del 87% (IC del 95%: 77%, 97%).

Prueba de esfuerzo subóptimo

En el ensayo clínico EXERT, estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, y de no inferioridad, se determinó la eficacia y seguridad de regadenosón en pacientes tras esfuerzo subóptimo, con la administración de regadenosón a los tres minutos de la recuperación (regadenosón con ejercicio) o la administración en reposo una hora después de la administración (regadenosón solo).

Se realizó una exploración de imagen de perfusión miocárdica (MPI) SPECT inicial en reposo a los 1.404 pacientes, de acuerdo con las guías de la ASNC de 2009.

Los pacientes iniciaron el ejercicio siguiendo el protocolo estándar o modificado de Bruce. Los pacientes que no alcanzaron $\geq 85\%$ de la frecuencia cardíaca máxima prevista (MPHR) y/o ≥ 5 METS (equivalentes metabólicos), pasaron a un periodo de recuperación caminando de 3 a 5 minutos durante el que los pacientes fueron aleatorizados 1:1.

Así, 1.147 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: 578 pacientes en el grupo de regadenosón con ejercicio y 569 pacientes en el grupo de regadenosón sólo. Se administró regadenosón tras tres minutos de recuperación (regadenosón con ejercicio) o en reposo una hora después (regadenosón solo).

En ambos grupos (regadenosón con ejercicio y regadenosón solo) se administró el radionúclido a los

pacientes y se les realizó la exploración de imagen de perfusión miocárdica con SPECT a los 60-90 minutos después de la administración de regadenosón.

Las exploraciones MPI iniciales en reposo y las exploraciones MPI tras regadenosón en ambos grupos, constituyeron la fase 1 de MPI.

Posteriormente, los pacientes de ambos grupos regresaron tras 1-14 días para someterse a una segunda exploración MPI de stress con regadenosón sin ejercicio. Así, las exploraciones MPI iniciales en reposo y las exploraciones MPI realizadas a los 1-14 días con regadenosón sin ejercicio en ambos grupos constituyeron la fase 2 de MPI.

Las imágenes de MPI1 y MPI2 se compararon para detectar la presencia o ausencia de defectos en la perfusión. El grado de concordancia entre las lecturas del MPI1 (grupo ejercicio con regadenosón) y las lecturas de MPI2 fue similar al grado de concordancia entre las lecturas del MPI1 (grupo regadenosón solo) y las lecturas del MPI2.

Se reportaron dos pacientes con una reacción cardíaca adversa grave en el grupo de regadenosón con ejercicio. Tras la revisión de los casos, ambos pacientes experimentaron síntomas isquémicos y cambios en el ECG durante el ejercicio o la recuperación antes de la administración de regadenosón. No se produjeron reacciones adversas graves en pacientes que recibieron Regadenosón una hora después de una prueba de esfuerzo con ejercicio no válida.

Medición de FFR

Para la medición de la FFR, se han realizado cinco estudios independientes. Un total de 249 pacientes, con indicación clínica para someterse a una angiografía coronaria con medición invasiva de FFR, recibieron regadenosón, 88 de estos pacientes recibieron regadenosón dos veces. La FFR se midió después de la perfusión intravenosa IV de adenosina y de la inyección IV de regadenosón (400 µg). Se administró primero adenosina, seguido de regadenosón ya que su hiperemia puede ser de duración indeterminada y se compararon los valores de FFR medidos.

Los antecedentes médicos cardiovasculares más comunes fueron pacientes con antecedentes de hipertensión, dislipidemia / hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo, ICP anterior e IAM previo.

Para la medición de la FFR, se realizó un diagnóstico de isquemia inducible a partir de una medida de la FFR de 0,8 ($> 0,8$ indicando ausencia de isquemia inducible frente a $\leq 0,8$ que indica presencia de isquemia inducible). La adenosina se trató como un patrón de referencia para estimar la sensibilidad, la especificidad y la precisión.

Estudio	Sensibilidad	Especificidad	Clasificación 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

Se demostró que la aminofilina (100 mg, administrada mediante inyección intravenosa lenta durante 60 segundos) inyectada un minuto después de 400 microgramos de regadenosón en sujetos con cateterismo cardíaco, acorta la duración de la repuesta del flujo sanguíneo coronario al regadenosón según lo medido por la ecografía de Doppler de onda pulsad. La aminofilina se ha utilizado para atenuar las reacciones adversas al regadenosón (ver sección 4.4)

Efecto de la cafeína

En un estudio en pacientes adultos a los que se hicieron estudios de imágenes de perfusión miocárdica de S P E C T de estrés farmacológico con Regadenosón, aleatorizados para recibir placebo (n=66) o cafeína (200

mg, n=70 o 400 mg, n=71) 90 minutos antes de la prueba, la cafeína comprometió la precisión diagnóstica para detectar defectos reversibles de la perfusión ($p < 0,001$). No hubo diferencias estadísticas entre 200 mg y 400 mg de cafeína con respecto a Regadenosón. Tampoco hubo ningún efecto evidente de 200 mg o 400 mg de cafeína sobre las concentraciones plasmáticas de regadenosón.

Pruebas de seguridad y tolerabilidad

En los estudios ADVANCE MPI 1 y ADVANCE MPI 2, los siguientes criterios de valoración preespecificados de seguridad y tolerabilidad para comparar Regadenosón con adenosina alcanzaron significación estadística: (1) la suma de la puntuación de la presencia y de la gravedad de los grupos sintomáticos de enrojecimiento, dolor torácico y disnea fue inferior con Regadenosón ($0,9 \pm 0,03$) que con adenosina ($1,3 \pm 0,05$); y (2) los grupos sintomáticos de enrojecimiento (21% frente a 32%), dolor torácico (28% frente a 40%) y “dolor de garganta, cuello o mandíbula” (7% frente a 13%) fueron menos frecuentes con Regadenosón; la incidencia de cefalea (25% frente a 16%) fue más frecuente con Regadenosón.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Regadenosón en uno o más grupos de la población pediátrica con alteraciones de la perfusión miocárdica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Regadenosón se administra mediante inyección intravenosa para MPI y prueba de esfuerzo farmacológica. El perfil de concentración plasmática-tiempo de regadenosón en voluntarios sanos es de naturaleza multiexponencial y se describe mejor en un modelo tricompartimental. La concentración plasmática máxima de regadenosón se alcanza transcurridos 1 a 4 minutos tras la inyección de Regadenosón y se corresponde con el inicio de la respuesta farmacodinámica (ver sección 5.1). La semivida de esta fase inicial es de aproximadamente 2 a 4 minutos. Le sigue una fase intermedia, con una semivida en promedio de 30 minutos que coincide con pérdida del efecto farmacodinámico. La fase terminal consiste en una disminución de la concentración plasmática con una semivida de aproximadamente 2 horas. En el intervalo posológico de 0,003-0,02 mg/kg (o aproximadamente 0,18- 1,2 mg) en individuos sanos, el aclaramiento, la semivida terminal, o el volumen de distribución, no parecen ser dependientes de la dosis.

Distribución

Regadenosón se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas (25-30%).

Biotransformación

Se desconoce el metabolismo de regadenosón en seres humanos. La incubación con microsomas hepáticos de rata, perro y seres humanos, así como con hepatocitos humanos, no produjo metabolitos detectables de regadenosón. Tras la administración intravenosa de regadenosón radiomarcado con ^{14}C a ratas y perros, la mayor parte de la radiactividad (85-96%) se excretó en forma de regadenosón inalterado. Estos hallazgos indican que el metabolismo de regadenosón no desempeña un papel principal en la eliminación del regadenosón.

Eliminación

En voluntarios sanos, el 57% de la dosis de regadenosón se excreta inalterado en la orina (intervalo 19-77%), con un aclaramiento renal plasmático medio de alrededor de 450 ml/min, es decir, superior a la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular renal desempeña un papel en la eliminación de regadenosón.

Inyecciones múltiples

Se han analizado hasta tres inyecciones consecutivas de regadenosón (100 y 200 μg) en voluntarios sanos, y dos dosis consecutivas de 400 μg en voluntarios sanos, así como en pacientes evaluados para FFR. Se produjeron aumentos transitorios en la frecuencia cardíaca dependientes de la dosis después de la

administración de cada dosis de regadenosón, mientras que no se observó ninguna relación dosis efecto significativa en la presión arterial sistólica. Las concentraciones plasmáticas medias aumentaron de manera proporcional a la dosis y con dosis sucesivas en voluntarios sanos.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético de población que incluyó datos de voluntarios y de pacientes demostró que el aclaramiento de regadenosón disminuye en paralelo con una reducción del aclaramiento de creatinina (CLcr) y aumenta con el aumento del peso corporal. La edad, el sexo y la raza tienen un efecto mínimo en la farmacocinética de regadenosón.

Insuficiencia renal

Se estudió la eliminación de regadenosón en 18 individuos con diversos grados de insuficiencia renal y en 6 voluntarios sanos. A medida que aumentaba la insuficiencia renal, de leve (CLcr 50 a < 80 ml/min) a moderada (CLcr 30 a < 50 ml/min) a grave (CLcr < 30 ml/min), la fracción de regadenosón excretada inalterada en la orina y el aclaramiento renal disminuían, dando como resultado un aumento de los valores de la semivida de eliminación y del AUC respecto de los sujetos sanos (CLcr $\geq$ 80 ml/min). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas observadas, así como las estimaciones de los volúmenes de distribución, fueron similares entre los grupos. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo no se vieron alterados significativamente en las fases iniciales después de la administración, cuando se observa la mayoría de los efectos farmacológicos. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No se ha evaluado la farmacocinética de regadenosón en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

Más del 55% de la dosis de regadenosón se excreta inalterada en la orina, y los factores que reducen el aclaramiento no afectan a la concentración plasmática en las primeras fases tras la administración de la dosis, cuando se observan efectos farmacológicos clínicamente significativos. Los parámetros farmacocinéticos de regadenosón no se han evaluado específicamente en individuos con distintos grados de insuficiencia hepática. No obstante, el análisis *a posteriori* de los datos procedentes de los dos ensayos clínicos en fase 3 mostró que la farmacocinética de regadenosón no se vio afectada en un pequeño subgrupo de pacientes con valores de laboratorio que sugerían una alteración de la función hepática (aumento de 2,5 veces de las concentraciones de transaminasas o aumento de 1,5 veces de la concentración de bilirrubina sérica o del tiempo de protrombina). No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

En función de un análisis farmacocinético de población, la edad tiene una influencia de poca importancia en la farmacocinética de regadenosón. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos de regadenosón no se han estudiado aún en la población pediátrica (< 18 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad o desarrollo embrionario fetal. Se observaron signos de toxicidad materna y fetal en ratas y conejos (reducción del peso fetal, retraso de osificación [ratas], reducción del tamaño de la camada y del número de fetos vivos [conejos]), pero no se observó teratogenia. Se observó toxicidad fetal tras la administración diaria repetida de regadenosón, pero a dosis suficientemente superiores a la dosis recomendada en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad ni estudios prenatales y posnatales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico
Fosfato sódico dihidrogenado
Propilenglicol
Edetato disódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de solución en un vial de 5 ml o 7 ml de vidrio de tipo 1 para un solo uso con tapón de caucho (butilo) y precinto de aluminio.

Tamaño de envase de 1.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, este medicamento debe inspeccionarse visualmente para determinar si presenta partículas sólidas o cambios de color.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noruega

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/643/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/09/2010
Fecha de la última renovación: 24/04/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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,
Alemania

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norway

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapiscan 400 microgramos solución inyectable
regadenosón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 400 microgramos de regadenosón en 5 ml de solución (80 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Fosfato disódico, fosfato sódico dihidrogenado, propilenglicol, edetato disódico, agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar el medicamento exclusivamente en centros médicos que dispongan de equipamiento para monitorización y reanimación cardíacas.
Únicamente para uso diagnóstico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noruega

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/643/001

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

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

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Rapiscan 400 microgramos solución inyectable
Regadenosón
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

400 microgramos

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Rapiscan 400 microgramos solución inyectable Regadenosón

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Rapiscan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Rapiscan
3. Cómo se administra Rapiscan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rapiscan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rapiscan y para qué se utiliza

Rapiscan contiene el principio activo **regadenosón**. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados “*vasodilatadores coronarios*”. Hace que las arterias del corazón se expandan y la frecuencia cardíaca aumente. Esto hace que llegue más flujo de sangre a los músculos del corazón.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Rapiscan se utiliza en un tipo de exploración del corazón en adultos que recibe el nombre de “**estudio de imagen de perfusión miocárdica**”.

El estudio de imagen usa un agente diagnóstico para crear imágenes. Estas imágenes muestran si el flujo sanguíneo va hacia los músculos del corazón. Habitualmente se utiliza el ejercicio sobre una cinta para someter el corazón a esfuerzo antes de realizar el estudio de imagen. Durante el ejercicio, se inyecta una pequeña cantidad del agente diagnóstica en el organismo, a menudo en una vena de la mano. A continuación, se obtienen imágenes del corazón, de modo que el médico pueda comprobar si los músculos del corazón reciben un flujo de sangre suficiente cuando está sometido a esfuerzo.

Si no puede hacer suficiente ejercicio para alcanzar un ritmo cardíaco del corazón suficiente, se le inyectará Rapiscan para proporcionar un ritmo cardíaco que pueda aumentar el flujo de sangre de forma similar.

Rapiscan también se usa durante el cateterismo y visualización de las arterias del corazón (angiografía coronaria invasiva) para expandir las arterias del corazón y medir la diferencia en la presión, causada por un estrechamiento dentro de una o más arterias. Durante el cateterismo cardíaco, se inserta un tubo largo y delgado llamado catéter a través de la arteria femoral o radial y se pasa a través de los vasos sanguíneos hasta el corazón. El médico que realiza el cateterismo también puede querer medir la diferencia en la presión (reserva fraccional de flujo) debido a un estrechamiento detectado en una o más arterias del corazón.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Rapiscan

No use Rapiscan

- si tiene **una frecuencia cardíaca lenta** (*bloqueo cardíaco de alto grado o enfermedad del nódulo sinusal*), y no es portador de un marcapasos.

- sí sufre **dolor torácico** que ocurre de forma impredecible (*angina inestable*) y que no ha mejorado después del tratamiento.
- sí tiene una **presión arterial baja** (*hipotensión*).
- sí tiene **insuficiencia cardíaca**.
- sí **es alérgico** a regadenosón o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte a su médico o enfermero antes de utilizar Rapiscan

Antes de administrarle Rapiscan su médico necesita saber lo siguiente:

- sí ha tenido algún **problema cardíaco grave reciente** (*por ejemplo, un infarto de miocardio o ritmos cardíacos anormales*).
- sí tiene un ritmo cardíaco con latidos muy rápidos o irregulares (fibrilación auricular o aleteo auricular).
- sí tiene presión arterial alta que no está controlada, especialmente si esto ha estado acompañado de episodios recientes de sangrado por la nariz, dolor de cabeza o visión borrosa o doble.
- sí ha tenido episodios de mini-ictus (llamados accidentes isquémicos transitorios).
- sí tiene un trastorno del ritmo cardíaco denominado **síndrome de QT largo**.
- sí padece episodios de **bloqueo cardíaco** (que pueden enlentecer el corazón) o una **frecuencia cardíaca muy lenta**.
- sí tiene alguna **afección del corazón o de los vasos sanguíneos**, particularmente una que **empeore** cuando disminuye su presión arterial. Estas afecciones incluyen un volumen de sangre bajo (*causado, por ejemplo, por una diarrea grave o deshidratación o uso de pastillas para orinar*), inflamación alrededor del corazón (*pericarditis*) y algunas formas de enfermedad arterial o valvular del corazón (*por ejemplo, estenosis aórtica o mitral*).
- sí sufre una afección que provoca convulsiones, como epilepsia, o si alguna vez ha tenido convulsiones.
- sí padece **asma** o una **enfermedad pulmonar**.

Si presenta cualquiera de lo anterior, **informe a su médico antes de que se le administre la inyección**.

Niños y adolescentes

Rapiscan no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de Rapiscan con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Se debe tener especial precaución con los siguientes medicamentos:

- **teofilina**, un medicamento utilizado para tratar el asma y otras enfermedades pulmonares, **no debe utilizarse durante al menos 12 horas antes** de recibir Rapiscan debido a que puede bloquear el efecto de Rapiscan.
- **dipiridamol**, un medicamento utilizado para prevenir la formación de coágulos de sangre, **no debe utilizarse durante al menos dos días antes** de recibir Rapiscan porque puede modificar el efecto de Rapiscan.

Uso de Rapiscan con alimentos y bebidas

No coma alimentos ni tome bebidas que contengan cafeína (por ejemplo, té, café, cacao, cola o chocolate) durante al menos las 12 horas previas a la administración de Rapiscan. Esto se debe a que la cafeína puede interferir en el efecto de Rapiscan.

Embarazo y lactancia

Antes de recibir Rapiscan, informe a su médico:

- sí **está embarazada**, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. No hay información adecuada sobre el uso de Rapiscan en mujeres embarazadas. Se han observado efectos perjudiciales en estudios realizados en animales, pero no se sabe si existe riesgo para los humanos. Su médico sólo le administrará Rapiscan si es claramente necesario.

- **sí está en periodo de lactancia.** Se desconoce si Rapiscan puede pasar a la leche materna y sólo se le administrará si su médico cree que es necesario. Debe evitar amamantar durante al menos las 10 horas siguientes a la administración de Rapiscan.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Rapiscan puede hacer que se maree. Puede causar otros síntomas (dolor de cabeza o dificultad para respirar) que podrían afectar a su capacidad para conducir o para usar máquinas. Estos efectos no suelen durar más de 30 minutos. No conduzca ni utilice máquinas hasta que estos efectos hayan mejorado.

Rapiscan contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Después de que le hayan administrado Rapiscan, se le administrará una inyección de solución de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (al 0,9%), que contiene 45 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta si usted recibe una dieta pobre en sodio.

3. Cómo se administra Rapiscan

Rapiscan es inyectado por un profesional del sector sanitario (un médico, un profesional de enfermería o un técnico médico) en un centro médico en el que se puedan monitorizar el corazón y la presión arterial. Se inyecta directamente en una vena, en forma de dosis única de 400 microgramos en una solución de 5 ml; la inyección tardará unos 10 segundos en completarse. La dosis inyectada no depende de su peso.

También se le administrará una inyección de solución de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (al 0,9%) (5 ml) y una inyección de una pequeña cantidad de un agente diagnóstico

Cuando se le administre Rapiscan, su frecuencia cardíaca aumentará rápidamente. Se controlarán su frecuencia cardíaca y su presión arterial.

Después de la inyección de Rapiscan tendrá que permanecer sentado o tumbado hasta que su frecuencia cardíaca y su presión arterial regresen a sus niveles normales. El médico, profesional de enfermería o técnico médico le dirán cuándo puede ponerse en pie.

Se le realizará un estudio de imagen del corazón una vez que haya transcurrido el tiempo suficiente para que el agente diagnóstico haya alcanzado el músculo cardíaco.

Durante el cateterismo de las arterias del corazón, su médico puede medir la diferencia de presión (también conocida como reserva fraccional de flujo - FFR) debido a un estrechamiento en una o más arterias del corazón.

Si se considera necesario, se puede inyectar una segunda dosis de 400 microgramos al menos 10 minutos después de la primera dosis para medir la diferencia de presión durante el mismo procedimiento de cateterismo. La frecuencia cardíaca y la presión arterial se controlarán durante todo el procedimiento.

Si se le administra más Rapiscan del que debe

Algunas personas han sufrido enrojecimiento, mareo y aumento de la frecuencia cardíaca cuando se les ha administrado demasiado Rapiscan. Si su médico considera que usted está experimentando efectos adversos graves o si los efectos de Rapiscan están durando demasiado tiempo, es posible que se le administre una inyección de un medicamento llamado aminofilina, que reduce estos efectos.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Rapiscan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos adversos suelen ser leves. Normalmente comienzan poco después de recibir la inyección de Rapiscan y **habitualmente desaparecen en el plazo de 30 minutos**. No suelen requerir ningún tratamiento.

Entre los efectos adversos más graves se encuentran:

- parada súbita del corazón o daño cardíaco, bloqueo cardíaco (un trastorno de la señal eléctrica del corazón en el que la señal no puede pasar de las cavidades superiores a las cavidades inferiores del corazón), latido cardíaco rápido
- presión arterial baja, que puede dar lugar a desmayo o mini-ictus (incluidos debilidad de la cara o incapacidad para hablar). Raramente, Rapiscan puede provocar un ictus (también conocido como accidente cerebrovascular).
- tras la inyección de Rapiscan, puede producirse, de inmediato o posteriormente, una reacción alérgica que puede provocar erupción cutánea, ronchas, hinchazón bajo la piel cerca de los ojos o la garganta, sensación de opresión de la garganta y dificultad para respirar.

Informe a su médico inmediatamente si cree que está sufriendo efectos adversos graves. Su médico puede entonces administrarle una inyección de un medicamento llamado aminofilina, que reduce estos efectos.

Muy frecuentes

(puede afectar a más de 1 persona de cada 10)

- dolor de cabeza, mareo
- dificultad para respirar
- dolor torácico
- cambios en las pruebas de registro del corazón (electrocardiograma)
- enrojecimiento
- molestias estomacales

Frecuentes

(puede afectar hasta a 1 persona de cada 10)

- dolor en el corazón (angina), ritmos cardíacos anormales, latido cardíaco rápido, sensación de que el corazón se salta un latido, aleteo o latido demasiado fuerte o rápido (palpitaciones)
- presión arterial baja
- opresión de garganta, irritación de garganta, tos
- vómitos, náuseas
- sensación de malestar o de debilidad.
- sudoración excesiva
- dolor de espalda, brazos, piernas, cuello o mandíbula
- molestias en los huesos y músculos
- hormigueo, disminución de la sensibilidad, cambios del gusto
- molestias en la boca

Poco frecuentes

(puede afectar hasta a 1 persona de cada 100)

- parada súbita del corazón o daño cardíaco, bloqueo cardíaco (un trastorno de la señal

eléctrica del corazón en el que la señal no puede pasar de las cavidades superiores a las cavidades inferiores del corazón), latido cardíaco lento

- convulsiones, desmayo, mini-ictus (incluidos debilidad de la cara o incapacidad para hablar), disminución de la capacidad de respuesta (que puede incluir un estado comatoso), temblor, somnolencia
- una reacción alérgica que puede provocar erupción cutánea, ronchas, hinchazón bajo la piel cerca de los ojos o la garganta, sensación de opresión de la garganta, dificultad para respirar
- sonido silbante que se produce al respirar (sibilancia)
- respiración rápida
- presión arterial alta, palidez, frialdad de extremidades
- visión borrosa, dolor ocular
- ansiedad, dificultad para dormir
- zumbido de oídos
- hinchazón, diarrea, pérdida involuntaria de heces
- enrojecimiento de la piel
- dolor de las articulaciones
- dolor o molestias en torno al área inyectada, dolor corporal

Frecuencia no conocida

(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- dificultad para respirar (broncoespasmo)
- parada respiratoria

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rapiscan

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Rapiscan después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de EXP/CAD.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Rapiscan no debe utilizarse si la solución presenta cambios de color o partículas sólidas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente. Los profesionales sanitarios serán responsables de la conservación y la eliminación de este medicamento

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rapiscan

El principio activo presente en Rapiscan es regadenosón. Cada vial de Rapiscan solución inyectable contiene 400 microgramos de regadenosón en 5 ml de solución.

Los demás componentes son: edetato disódico, fosfato disódico, fosfato sódico dihidrogenado, propilenglicol, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Rapiscan solución inyectable es una solución transparente e incolora sin partículas visibles.

Rapiscan se suministra en un envase que contiene un vial de vidrio de 5 ml o 7 ml para un solo uso con tapón de caucho y cápsula de cierre de aluminio.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

GE Healthcare AS Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Noruega

Responsable de la fabricación:
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,
Alemania

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norway

Fecha de la última revisión de este prospecto MM/AAAA**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Rapiscan debe administrarse como inyección rápida de 10 segundos en una vena periférica utilizando un catéter o aguja de calibre 22 ó más grandes.

Inmediatamente después de la inyección de Rapiscan deben administrarse 5 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (al 0,9%).

El agente de diagnóstico para la perfusión miocárdica debe administrarse 10-20 segundos después de la solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (al 0,9%). El agente de diagnóstico puede inyectarse directamente en el mismo catéter con el que se administró Rapiscan.

Para la medición de FFR, Rapiscan debe administrarse como inyección rápida de 10 segundos en una vena periférica utilizando un catéter o aguja de calibre 22 o de mayor tamaño. Inmediatamente después de la inyección de Rapiscan deben administrarse 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%). Deben seguirse las técnicas estándar de cateterismo y medición de la FFR, y la FFR debe medirse como el menor valor de Pd/Pa alcanzado durante la hiperemia máxima en estado estable.

Si se considera necesario, se puede inyectar una segunda dosis de 400 microgramos al menos 10 minutos después de la primera dosis para medir la FFR durante el mismo procedimiento de cateterismo.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Antes de la administración, este medicamento debe inspeccionarse visualmente para determinar si presenta partículas sólidas o cambios de color.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para más información, consúltese la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto completo.