

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapiscan 400 microgrammi soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da contiene 400 microgrammi di regadenoson in 5 ml di soluzione (80 microgrammi/ml).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile
Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Rapiscan è un vasodilatatore coronarico selettivo da utilizzarsi negli adulti come agente per stress farmacologico per:

- l'imaging di perfusione miocardica (*myocardial perfusion imaging*, MPI) in pazienti incapaci di sottoporsi ad un adeguato sforzo fisico.
- la misurazione della riserva frazionale di flusso (FFR) di una singola stenosi dell'arteria coronaria durante l'angiografia coronarica invasiva, quando non sono previste misurazioni ripetute dell'FFR (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Rapiscan è limitato alle strutture mediche nelle quali sia disponibile l'equipaggiamento per il monitoraggio cardiaco e la rianimazione.

Posologia

La dose raccomandata è un'iniezione singola di 400 microgrammi di regadenoson (5 ml) in una vena periferica; non è necessario alcun adattamento posologico in base al peso corporeo.

I pazienti devono evitare di consumare qualsiasi prodotto contenente metilxantine (ad es. caffeina) e qualsiasi medicinale contenente teofillina per almeno 12 ore prima della somministrazione di Rapiscan (vedere paragrafo 4.5).

Se possibile, il dipiridamolo deve essere evitato almeno nei due giorni precedenti la somministrazione di Rapiscan (vedere paragrafo 4.5).

L'aminofillina può essere utilizzata per attenuare le reazioni avverse gravi e/o persistenti a regadenoson ma non deve essere utilizzata unicamente per far cessare una crisi convulsiva indotta da Rapiscan (vedere paragrafo 4.4).

Regadenoson aumenta rapidamente la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). I pazienti

devono restare seduti o sdraiati ed essere sottoposti a monitoraggio a intervalli frequenti dopo l'iniezione, finché i parametri dell'Elettrocardiogramma (ECG), la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa siano ritornati ai valori pre-dose.

Uso ripetuto

Per l'utilizzo nell'MPI: questo medicinale va somministrato solo una volta in un periodo di 24 ore. La sicurezza e la tollerabilità dell'uso ripetuto di questo prodotto entro le 24 ore non sono state caratterizzate.

Per l'uso nell'FFR: questo prodotto deve essere somministrato non più di due volte, a non meno di 10 minuti l'uno dall'altro, durante un qualsiasi periodo di 24 ore. Se somministrati due volte a 10 minuti l'uno dall'altro in un periodo di 24 ore, non sono disponibili dati di sicurezza completi per la seconda iniezione di Rapiscan.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di regadenoson nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Imaging di perfusione miocardica (MPI):

- Rapiscan deve essere somministrato come iniezione rapida di 10 secondi in una vena periferica, utilizzando un catetere o un ago da 22 gauge o di diametro maggiore.
- Immediatamente dopo l'iniezione di Rapiscan devono essere somministrati 5 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).
- Il protocollo per l'acquisizione delle immagini nel MPI deve essere in linea con le linee guida sulla pratica clinica.

Riserva frazionale di flusso (FFR):

- Rapiscan deve essere somministrato tramite una rapida iniezione di 10 secondi in una vena periferica, utilizzando un catetere o ago da 22 o più grande
- devono essere somministrati 10 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg / ml (0,9%) immediatamente dopo l'iniezione di Rapiscan.
- l'FFR deve essere misurato come il valore più basso di Pd/Pa raggiunto durante lo stato stazionario dell'iperemia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo o terzo grado o disfunzione del nodo del seno, ad eccezione dei pazienti dotati di un pacemaker artificiale in funzione.
- Angina instabile che non sia stata stabilizzata con la terapia farmacologica.

- Ipotensione grave.
- Insufficienza cardiaca scompensata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Regadenoson può potenzialmente causare reazioni gravi e che comportano pericolo di vita, comprese le reazioni riportate di seguito (vedere anche paragrafo 4.8). Deve essere effettuato un monitoraggio ECG continuo e i segni vitali devono essere monitorati a intervalli frequenti, finché i parametri dell'ECG, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa siano ritornati ai valori pre-dose. Regadenoson deve essere utilizzato con cautela e somministrato esclusivamente in una struttura medica nella quale sia disponibile l'equipaggiamento per il monitoraggio cardiaco e la rianimazione. L'aminofillina può essere somministrata in dosi comprese tra 50 mg e 250 mg tramite iniezione endovenosa lenta (da 50 mg a 100 mg in 30-60 secondi) per attenuare le reazioni avverse gravi e/o persistenti a regadenoson ma non deve essere utilizzata unicamente per far cessare una crisi convulsiva indotta da regadenoson.

Ischemia miocardica

A seguito dell'ischemia cardiaca indotta dagli agenti per stress farmacologico come Regadenoson possono manifestarsi arresto cardiaco fatale, aritmie ventricolari con pericolo di vita e infarto miocardico.

Regadenoson deve essere usato con cautela in pazienti con recente infarto miocardico. Negli studi clinici tramite tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni (SPECT) MPI condotti su regadenoson sono stati esclusi i pazienti che di recente avevano subito un infarto miocardico (nei 3 mesi precedenti).

Gli studi clinici per la misurazione dell'FFR hanno escluso i pazienti con infarto miocardico acuto o entro 5 giorni da un infarto miocardico acuto.

Blocco dei nodi seno-atriale e atrio-ventricolare

Gli agonisti del recettore dell'adenosina, compreso regadenoson, possono deprimere i nodi seno-atriale (SA) e AV e causare un blocco AV di primo, secondo o terzo grado, o bradicardia sinusale.

Ipotensione

Gli agonisti del recettore dell'adenosina, compreso regadenoson, inducono vasodilatazione arteriosa e ipotensione. Il rischio di ipotensione grave può essere maggiore nei pazienti con disfunzione autonoma, ipovolemia, stenosi nel tronco principale dell'arteria coronarica sinistra, cardiopatia vascolare stenotica, pericardite o versamenti pericardici o arteriopatia carotidea stenotica con insufficienza cerebrovascolare.

Pressione arteriosa elevata

Regadenoson può causare innalzamenti clinicamente significativi della pressione arteriosa, che in alcuni casi possono provocare crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di incrementi pressori significativi può essere maggiore in pazienti con ipertensione non controllata. Occorre valutare l'opportunità di ottenere un buon controllo pressorio prima di iniziare il trattamento con regadenoson.

Rapiscan in combinazione con l'esercizio fisico

L'uso di regadenoson in combinazione con l'esercizio fisico è stato associato a reazioni avverse serie quali ipotensione, ipertensione, sincope e arresto cardiaco. È probabile che i pazienti che hanno manifestato segni o sintomi indicativi di ischemia miocardica acuta durante l'esercizio fisico o il recupero possano essere esposti a un rischio particolarmente alto di reazioni avverse serie.

Attacchi ischemici transitori e incidenti cerebrovascolari

Regadenoson può provocare un attacco ischemico transitorio (vedere paragrafo 4.8). Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati anche casi di incidenti cerebrovascolari (ACV).

Rischio di convulsioni

Occorre cautela nella somministrazione di regadenoson a pazienti con storia di convulsioni o altri fattori di rischio per le convulsioni, compresa la somministrazione concomitante di medicinali che

abbassano la soglia convulsiva (p. es. antipsicotici, antidepressivi, teofilline, tramadolo, steroidi sistemici e chinoloni).

Per la sua azione pro-convulsivante, l'aminofillina deve essere usata con cautela nei pazienti con storia di convulsioni o che presentano altri fattori di rischio per le convulsioni poiché può prolungare una crisi convulsiva o provocare crisi convulsive multiple. Pertanto, la somministrazione di aminofillina unicamente allo scopo di far cessare una crisi convulsiva indotta da regadenoson non è raccomandata.

Flutter o fibrillazione atriale

Regadenoson deve essere usato con cautela in pazienti con storia di flutter o fibrillazione atriale.

Nell'esperienza post-marketing, a seguito della somministrazione di regadenoson sono stati osservati casi di peggioramento o recidiva di fibrillazione atriale.

Broncocostrizione

Regadenoson può indurre broncocostrizione e arresto respiratorio (vedere paragrafo 4.8), soprattutto in pazienti affetti da patologia broncocostrittiva nota o sospetta, malattia polmonare ostruttiva cronica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) o asma. Una terapia broncodilatatrice adeguata e le misure di rianimazione devono essere disponibili prima della somministrazione di regadenoson.

Sindrome del QT lungo

Regadenoson stimola l'*output* simpatico e può aumentare il rischio di tachiaritmie ventricolari nei pazienti con sindrome del QT lungo.

Avvertenze relative agli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. La soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) iniettata dopo regadenoson contiene tuttavia 45 mg di sodio. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Metilxantine

Le metilxantine (ad es. caffeina e teofillina) sono antagonisti non selettivi del recettore dell'adenosina e possono interferire con l'attività vasodilatatrice di regadenoson (vedere paragrafo 5.1). I pazienti devono evitare di consumare qualsiasi medicinale contenente metilxantine e qualsiasi medicinale contenente teofillina per almeno 12 ore prima della somministrazione di regadenoson (vedere paragrafo 4.2).

Dipiridamolo

Il dipiridamolo aumenta i livelli ematici di adenosina e la risposta a regadenoson può essere alterata in presenza di livelli ematici aumentati di adenosina. Se possibile, il dipiridamolo deve essere evitato almeno nei due giorni precedenti la somministrazione di regadenoson (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali cardioattivi

Negli studi clinici, regadenoson è stato somministrato a pazienti trattati con altri medicinali cardioattivi (cioè β -bloccanti, calcio-antagonisti, inibitori ACE, nitrati, glicosidi cardiaci e inibitori del recettore dell'angiotensina) senza effetti evidenti sul profilo di sicurezza o efficacia di regadenoson.

Altre interazioni

Regadenoson non inibisce il metabolismo dei substrati di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 nei microsomi epatici umani, quindi è improbabile che alteri la farmacocinetica dei medicinali metabolizzati da questi enzimi del citocromo P450.

Regadenoson non inibisce in maniera significativa i trasportatori OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 o ENT2 a 1 μ M e i dati non sono sufficienti per trarre conclusioni in merito al rischio di interazioni a livello di tali trasportatori, in considerazione del fatto che nella maggior parte dei casi è stata valutata una concentrazione singola.

Regadenoson potrebbe avere un moderato effetto inibitore sul trasportatore renale attivo OCT2 ed è un substrato idoneo del trasporto mediato di BCRP, ENT1 o ENT2. Tuttavia, considerata la presumibile data dell'impiego, è probabile che gli effetti dei trasportatori farmacologici non abbiano rilevanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di regadenoson in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sugli animali sullo sviluppo pre- e post-natale. Negli studi sullo sviluppo embrionico fetale è stata osservata fetotossicità, ma non teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è sconosciuto. Regadenoson non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se regadenoson sia escreto nel latte materno. L'escrezione di regadenoson nel latte non è stata studiata negli animali. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o astenersi dalla terapia con regadenoson tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Se regadenoson viene somministrato, la donna non deve allattare con latte materno per almeno 10 ore (cioè per almeno 5 volte l'emivita di eliminazione plasmatica) dopo la somministrazione di regadenoson.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con regadenoson (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La somministrazione di Regadenoson può causare reazioni avverse come capogiro, cefalea e dispnea (vedere paragrafo 4.8) subito dopo la somministrazione. Tuttavia, la maggior parte delle reazioni avverse è di natura lieve e transitoria e si risolve entro 30 minuti dopo l'assunzione di Regadenoson. Pertanto, ci si attende che Regadenoson non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari una volta che il trattamento sia terminato e che queste reazioni si siano risolte.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nella maggior parte dei pazienti trattati con regadenoson negli studi clinici, le reazioni avverse sono state di natura lieve e transitoria (si sono in genere risolte entro 30 minuti dopo aver ricevuto regadenoson) e non hanno reso necessario alcun intervento medico. Le reazioni avverse si sono manifestate nell'80% circa dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni segnalate negli studi clinici in un totale di 1.651 pazienti/soggetti sono state: dispnea (29%), cefalea (27%), rossore (23%), dolore toracico (19%), alterazioni del segmento ST all'elettrocardiogramma (18%), fastidio gastrointestinale (15%) e capogiro (11%).

Regadenoson può causare ischemia miocardica (potenzialmente associata ad arresto cardiaco fatale, aritmie ventricolari con pericolo di vita e infarto miocardico), ipotensione con conseguente sincope e attacchi ischemici transitori, incrementi pressori con conseguente ipertensione e crisi ipertensive e blocco del nodo SA/AV con conseguente blocco AV di primo, secondo o terzo grado o bradicardia sinusale richiedente l'intervento medico (vedere paragrafo 4.4). Segni di ipersensibilità (eruzione cutanea, orticaria, angioedema, anafilassi e/o tensione alla gola) possono insorgere immediatamente o dopo qualche tempo. L'aminofillina può essere utilizzata per attenuare le reazioni avverse gravi o persistenti a regadenoson ma non deve essere utilizzata unicamente per far cessare una crisi convulsiva indotta da regadenoson (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse di regadenoson è basata sui dati di sicurezza ottenuti negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Tutte le reazioni avverse sono riportate nella tabella seguente in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Reazioni di ipersensibilità come: eruzione cutanea, orticaria, angioedema, anafilassi e/o costrizione alla gola
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Non comune	Ansia, insonnia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune	Cefalea, capogiro
Comune	Parestesia, ipoestesia, disgeusia
Non comune	Convulsioni, sincope, attacco ischemico transitorio, non reattività agli stimoli, riduzione del livello di coscienza, tremore, sonnolenza
Rara	Accidente cerebrovascolare
<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Non comune	Visione offuscata, dolore oculare
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	
Non comune	Tinnito
<i>Patologie cardiache:</i>	
Molto comune	Alterazioni del segmento ST dell'elettrocardiogramma
Comune	Angina pectoris, blocco atrio-ventricolare, tachicardia, palpitazioni, altre anomalie dell'ECG comprendenti il prolungamento dell'intervallo QT corretto dell'elettrocardiogramma
Non comune	Arresto cardiaco, infarto miocardico, blocco AV completo, bradicardia, flutter atriale, fibrillazione atriale di nuova insorgenza, peggioramento o recidiva di fibrillazione atriale
<i>Patologie vascolari:</i>	
Molto comune	Rossore
Comune	Ipotensione
Non comune	Ipertensione, pallore, sensazione di freddo alle estremità
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Molto comune	Dispnea
Comune	Costrizione alla gola, irritazione della gola, tosse
Non comune	Tachipnea, respiro sibilante
Non nota	Broncospasmo, arresto respiratorio
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune	Fastidio gastrointestinale
Comune	Vomito, nausea, fastidio orale
Non comune	Distensione dell'addome, diarrea, incontinenza fecale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune	Iperidrosi
Non comune	Eritema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comune	Dolore dorsale, cervicale o alla mandibola, dolore agli arti, fastidio muscoloscheletrico
Non comune	Artralgia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune	Dolore toracico
Comune	Malessere, astenia
Non comune	Dolore in sede di iniezione, dolore corporeo generalizzato

Descrizione di reazioni avverse selezionate

A seguito dell'ischemia indotta dagli agenti per stress farmacologico possono manifestarsi arresto cardiaco fatale, aritmie ventricolari con pericolo di vita e infarto miocardico. Prima della somministrazione di regadenoson devono essere disponibili l'equipaggiamento per la rianimazione cardiaca e uno staff appositamente addestrato (vedere paragrafo 4.4).

Blocco dei nodi seno-atriale e atrio-ventricolare

Regadenoson può deprimere i nodi SA e AV e può indurre blocco AV di primo, secondo o terzo grado o bradicardia sinusale richiedente l'intervento medico. Negli studi clinici, un blocco AV di primo grado (prolungamento PR > 220 msec) si è manifestato nel 3% dei pazienti entro 2 ore dopo la somministrazione di regadenoson; un blocco AV transitorio di secondo grado con battiti ridotti è stato osservato in un paziente trattato con regadenoson. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati blocco cardiaco di terzo grado e asistolia entro alcuni minuti dopo la somministrazione di Regadenoson.

Ipotensione

Gli agonisti del recettore dell'adenosina, compreso regadenoson, inducono vasodilatazione arteriosa e ipotensione. Negli studi clinici sono state osservate una riduzione della pressione arteriosa sistolica (> 35 mm Hg) nel 7% dei pazienti e una riduzione della pressione arteriosa diastolica (> 25 mm Hg) nel 4% dei pazienti entro 45 minuti dopo la somministrazione di regadenoson. Il rischio di ipotensione grave può essere maggiore nei pazienti con disfunzione autonoma, ipovolemia, stenosi nel tronco principale dell'arteria coronarica sinistra, cardiopatia valvolare stenotica, pericardite o versamento pericardico, o arteriopatia carotidea stenotica con insufficienza cerebrovascolare. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati sincope e attacchi ischemici transitori.

Pressione arteriosa elevata

Negli studi clinici sono stati osservati un aumento della pressione arteriosa sistolica (≥ 50 mm Hg) nello 0,7% dei pazienti e un aumento della pressione arteriosa diastolica (≥ 30 mm Hg) nello 0,5% dei pazienti. Per la maggior parte, questi incrementi si sono risolti nell'arco di 10-15 minuti ma, in alcuni casi, erano ancora presenti 45 minuti dopo la somministrazione di regadenoson.

Sindrome del QT lungo

Regadenoson aumenta il tono simpatico, con conseguente aumento della frequenza cardiaca e riduzione dell'intervallo QT. Nei pazienti con sindrome del QT lungo, la stimolazione simpatica può avere come conseguenza una riduzione dell'intervallo QT inferiore al normale e anche un aumento paradossale dell'intervallo QT. In questi pazienti può verificarsi il fenomeno della sindrome "R su T", nella quale un battito extra interrompe l'onda T del battito precedente, con aumento del rischio di tachiaritmia ventricolare.

Cefalea

Il 27% dei soggetti trattati con regadenoson negli studi clinici ha manifestato cefalea. La cefalea è stata considerata grave nel 3% dei soggetti.

Popolazione anziana

I pazienti anziani (età ≥ 75 anni; n = 321) hanno manifestato un profilo di reazioni avverse simile ai pazienti più giovani (età < 65 anni; n = 1.016), ma una maggiore incidenza di ipotensione (2% versus < 1%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In uno studio su volontari sani sintomi quali, rossore, capogiro e aumento della frequenza cardiaca sono stati considerati intollerabili a dosi di regadenoson superiori a 0,02 mg/kg.

Trattamento

L'aminofillina può essere utilizzata per attenuare le reazioni avverse gravi o persistenti al regadenoson. La somministrazione di aminofillina, al solo scopo di interrompere un attacco convulsivo indotto da regadenoson, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB21

Meccanismo d'azione

Regadenoson è un agonista a bassa affinità ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) del recettore adenosinico A2A, con un'affinità almeno 10 volte inferiore per il recettore adenosinico A1 ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) e un'affinità minima o nulla per i recettori adenosinici A2B e A3. L'attivazione del recettore adenosinico A2A produce vasodilatazione coronarica e aumenta il flusso ematico coronarico (*coronary blood flow*, CBF). Nonostante la bassa affinità per il recettore adenosinico A2A, regadenoson aumenta con elevata potenza la conduttanza coronarica nel cuore isolato di ratto e cavia, con valori EC50 di 6,4 nM e 6,7-18,6 nM, rispettivamente. Regadenoson mostra selettività d'azione (≥ 215 volte) nell'aumento della conduttanza coronarica (risposta A2A-mediata) in confronto al rallentamento della conduzione cardiaca del nodo AV (risposta A1-mediata), come dimostrato tramite misurazione del tempo di conduzione AV (cuore di ratto) o dell'intervallo S-H (cuore di cavia). Nel cane anestetizzato, Regadenoson aumenta preferenzialmente il flusso ematico coronarico rispetto al flusso del letto vascolare arterioso periferico (arto anteriore, cervello, polmoni).

Effetti farmacodinamici

Flusso ematico coronarico

Regadenoson induce un rapido aumento del CBF, che è mantenuto per un breve arco di tempo. Nei pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco, l'eco-doppler pulsato è stato utilizzato per determinare la velocità media di picco (*average peak velocity*, APV) del CBF prima e fino a 30 minuti dopo la somministrazione di regadenoson (400 microgrammi per via endovenosa). L'APV media è aumentata a più del doppio rispetto al basale entro 30 secondi ed è diminuita a meno della metà dell'effetto massimo entro 10 minuti (vedere paragrafo 5.2).

La captazione miocardica del radiofarmaco è proporzionale al CBF. Poiché regadenoson aumenta il flusso ematico nelle arterie coronarie normali, o in misura nulla o limitata nelle arterie stenotiche, la captazione del radiofarmaco è relativamente minore nei territori vascolari irrorati dalle arterie stenotiche. La captazione miocardica del radiofarmaco dopo la somministrazione di regadenoson è quindi maggiore nelle aree perfuse da arterie normali in confronto alle aree perfuse da arterie stenotiche. Lo stesso vale per la misurazione dell'FFR in cui il flusso massimo di sangue miocardico è diminuito in presenza di una severa stenosi dell'arteria coronaria.

Imaging di perfusione miocardica (MPI)

Effetti emodinamici

La maggior parte dei pazienti presenta un rapido aumento della frequenza cardiaca. La variazione media maggiore in confronto al basale (21 bpm) si verifica approssimativamente 1 minuto dopo la somministrazione di regadenoson. Tuttavia, aumenti della frequenza cardiaca fino a 42 bpm sono riportati in letteratura (come descritto di seguito nella sezione Stress da regadenoson in CMR MPI). La frequenza cardiaca ritorna ai valori basali entro 10 minuti. Le variazioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica sono state variabili, con una variazione media massima della pressione sistolica di -3 mm Hg e della pressione diastolica di -4 mm Hg, approssimativamente 1 minuto dopo la somministrazione di regadenoson. In alcuni pazienti è stato osservato un aumento della pressione arteriosa (pressione sistolica massima di 240 mm Hg e pressione diastolica massima di 138 mm Hg).

Effetti respiratori

I recettori adenosinici A2B e A3 sono stati coinvolti nella fisiopatologia della broncocostrizione nei soggetti suscettibili (cioè asmatici). Negli studi *in vitro* è stato mostrato che regadenoson ha una bassa affinità di legame per i recettori adenosinici A2B e A3. L'incidenza di una riduzione del Volume di Espirazione Forzata nel 1° secondo (FEV₁) > 15% rispetto al basale dopo la somministrazione di regadenoson è stata determinata in tre studi clinici controllati randomizzati. Nel primo studio, condotto in 49 pazienti con COPD da moderata a grave, la percentuale di riduzione del FEV₁ > 15% rispetto al basale è stata del 12% e 6%, rispettivamente dopo somministrazione di regadenoson e del placebo (p = 0,31). Nel secondo studio, condotto in 48 pazienti con asma da lieve a moderata che avevano manifestato reazioni broncocostrittive all'adenosina monofosfato, la percentuale di riduzione del FEV₁ > 15% rispetto al basale è stata identica (4%) dopo la somministrazione di regadenoson e del placebo. Nel terzo studio condotto su 1009 pazienti con asma lieve o moderato (n=537) e COPD moderata o grave (n=472), l'incidenza della riduzione del FEV₁ > 15% rispetto al basale è stata rispettivamente dell'1,1% e del 2,9% in pazienti con asma (p=0,15) e del 4,2% e del 5,4% in pazienti con COPD (p=0,58) in seguito alla somministrazione di regadenoson e del placebo. Nel primo e nel secondo studio è stata segnalata dispnea come reazione avversa a seguito della somministrazione di regadenoson (61% nei pazienti con COPD; 34% nei pazienti con asma), mentre nessun soggetto ha manifestato dispnea dopo la somministrazione del placebo. Nel terzo studio la dispnea è stata riferita con maggiore frequenza dopo la somministrazione di regadenoson (18% per i pazienti con COPD; 11% per i pazienti con asma) rispetto al placebo, ma in misura inferiore rispetto al tasso osservato durante lo sviluppo clinico (vedere paragrafo 4.8). A differenza dei pazienti con COPD, nei pazienti con asma è stata riscontrata una relazione tra la maggiore gravità della malattia e la maggiore incidenza della dispnea. Non sono emerse differenze tra regadenoson e placebo quanto all'uso di una terapia broncodilatatoria per il sollievo dai sintomi. La dispnea non è stata correlata a una riduzione del FEV₁.

Riserva frazionale di flusso (FFR)

Effetti emodinamici

Nella misurazione dell'FFR, il tempo di picco dell'iperaemia massima era di 30 ± 13 secondi. La durata media del plateau iperemico era di 163 (± 169) secondi e l'iperaemia massima è durata almeno 19 secondi nel 90% dei pazienti, tuttavia, nel singolo paziente la durata dell'iperemia variava da 10 secondi a più di 10 minuti. L'iperemia può oscillare tra il sub-massimo e il massimo fino a quando lentamente svanisce. La finestra di 10 secondi dell'iperemia allo stato stazionario può essere troppo breve per eseguire estese registrazioni di pullback di pressione al fine di valutare la malattia coronarica complessa o diffusa. La ripetuta somministrazione entro 10 minuti – tranne nei pazienti in cui la durata dell'iperaemia è durata per più di 10 minuti – ha causato un effetto simile sul picco e sulla durata dell'iperaemia massima.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di regadenoson nei pazienti con indicazione per stress farmacologico per imaging di perfusione miocardica (MPI) tramite Tomografia Computerizzata a Emissione di Singoli Fotoni (SPECT), Tomografia a Emissione di Positroni (PET), Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) e Tomografia Computerizzata con Rivelatore Multiplo (MDCT) e per la misurazione dell'FFR.

Stress da regadenoson in SPECT MPI

L'efficacia e la sicurezza di regadenoson per l'MPI in SPECT con stress da regadenoson sono state determinate in confronto all'adenosina in due studi randomizzati, in doppio cieco (ADVANCE MPI 1 e ADVANCE MPI 2) in 2.015 pazienti con arteriopatia coronarica nota o sospetta sottoposti a MPI con stress farmacologico indicato clinicamente. In un totale di 1.871 di questi pazienti, comprendenti 1.294 (69%) uomini e 577 (31%) donne, con un'età mediana di 66 anni (26-93 anni), sono state ottenute immagini considerate valide per la determinazione dell'efficacia primaria. Ciascun paziente è stato sottoposto a scansione iniziale sotto stress con adenosina (infusione di 6 minuti con una dose di 0,14 mg/kg/min, in assenza di esercizio fisico) secondo un protocollo di acquisizione di immagini gated-SPECT (tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli). Dopo la scansione iniziale, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere regadenoson o adenosina e sottoposti a una seconda scansione sotto stress secondo lo stesso protocollo di acquisizione di immagini SPECT utilizzato per la scansione iniziale. Il tempo mediano tra le scansioni è stato di 7 giorni (1-104 giorni).

L'anamnesi cardiovascolare più comune comprendeva ipertensione (81%), innesto di bypass di arteria coronaria (*coronary artery bypass graft*, CABG), angioplastica coronarica transluminale percutanea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) o stent (51%), angina (63%) e infarto miocardico (41%) o aritmia (33%); nell'anamnesi sono stati compresi anche diabete (32%) e COPD (5%). I pazienti con anamnesi recente di aritmia ventricolare grave non controllata, infarto miocardico o angina instabile, anamnesi di blocco AV di grado superiore al primo o bradicardia sintomatica, sindrome del nodo del seno o trapianto cardiaco sono stati esclusi. Il giorno della scansione, un determinato numero di pazienti ha assunto medicinali cardioattivi, comprendenti β -bloccanti (18%), calcio-antagonisti (9%) e nitrati (6%).

Il confronto delle immagini acquisite con regadenoson e di quelle ottenute con adenosina è stato effettuato come descritto di seguito. Utilizzando il modello a 17 segmenti, è stato calcolato il numero di segmenti indicanti un difetto di perfusione reversibile nello studio iniziale con adenosina e nello studio randomizzato con regadenoson o adenosina. Nel pool della popolazione in studio, il 68% dei pazienti ha presentato 0-1 segmenti con difetti reversibili alla scansione iniziale, il 24% ha presentato 2-4 segmenti e il 9% ha presentato ≥ 5 segmenti. La percentuale di concordanza per l'immagine ottenuta con regadenoson o adenosina in confronto all'immagine iniziale con adenosina è stata calcolata determinando la frequenza con cui i pazienti assegnati a ciascuna categoria iniziale di adenosina (0-1, 2-4, 5-17 segmenti reversibili) sono stati assegnati alla stessa categoria con la scansione randomizzata. Le percentuali di concordanza per regadenoson e adenosina sono state calcolate come media delle percentuali di concordanza tra le tre categorie stabilite con la scansione iniziale. Gli studi ADVANCE MPI 1 e ADVANCE MPI 2 hanno dimostrato, individualmente e in combinazione, che regadenoson è simile all'adenosina nella valutazione dell'estensione delle anomalie di perfusione reversibili:

	ADVANCE MPI 1 (n = 1.113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Studi combinati (n = 1.871)
Percentuale di concordanza adenosina – adenosina ($\pm$ SE)	61 $\pm$ 3%	64 $\pm$ 4%	62 $\pm$ 3%
Numero di pazienti (n)	372	259	631
Percentuale di concordanza adenosina – rRegadenoson ($\pm$ SE)	62 $\pm$ 2%	63 $\pm$ 3%	63 $\pm$ 2%
Numero di pazienti (n)	741	499	1.240
Differenza di percentuale (regadenoson – adenosina) ($\pm$ SE)	1 $\pm$ 4%	-1 $\pm$ 5%	0 $\pm$ 3%
Intervallo di confidenza 95%	-7,5; 9,2%	-11,2; 8,7%	-6,2; 6,8%

Negli studi ADVANCE MPI 1 e ADVANCE MPI 2, i valori di kappa pesata di Cicchetti-Allison e Fleiss-Cohen del punteggio mediano di tre lettori "in cieco" per quanto riguarda la categoria della dimensione dell'ischemia (senza contare come ischemici i segmenti con captazione normale a riposo e riduzione lieve/equivoca della captazione sotto stress) nei tre studi combinati su regadenoson con la scansione dell'adenosina sono risultati moderati, rispettivamente 0,53 e 0,61, così come i valori di kappa pesata di due scansioni consecutive dell'adenosina, rispettivamente 0,50 e 0,55.

Stress da regadenoson in PET MPI

Il confronto intraindividuale tra regadenoson (0.4 mg/ 5 ml in bolo) e dipiridamolo (0.57 mg/kg per 4 minuti) è stato eseguito in uno studio prospettico che ha reclutato 32 soggetti (23 maschi e 9 femmine, età media di 62±12.1). Di questi, 26 avevano un difetto di perfusione reversibile già identificato su uno studio precedente clinicamente indicato per PET con stress da dipiridamolo con 82RbCl e 6 soggetti con probabilità di pre-test <5% per CAD che non mostravano alcun difetto nelle immagini da PET con dipiridamolo.

Lo studio comprendeva pazienti con grado di ischemia lieve-moderato con una piccola percentuale di pazienti con ischemia da moderata a grave, e avevano una funzione ventricolare sinistra normale o quasi normale.

In questo studio l'infusione di 82RbCl iniziava prontamente dopo l'iniezione di regadenoson (cioè l'imaging iniziato 2 minuti dopo l'inizio dell'infusione 82Rb).

L'interpretazione visiva delle immagini PET non ha indicato alcuna differenza nel numero di segmenti con difetti reversibili tra regadenoson e dipiridamolo per 30/32 coppie di immagini.

I risultati non possono essere generalizzati ai pazienti con tempi di circolazione rallentati associati con insufficienza cardiaca sinistra o destra, ipertensione polmonare, o obesità morbosa, che può portare ad un ritardo nel transito del tracciante che arriva dopo la fase di picco.

Stress da regadenoson in CMR MPI

Il confronto intraindividuale tra stress indotto da regadenoson e adenosina in CMR MPI è stato eseguito in uno studio prospettico in relazione all'iperemia coronarica causata in corpi di diverse taglie osservati in un contesto clinico. Sono stati identificati ventotto soggetti (12 femmine, 16 maschi): il 43% era obeso e il 25% aveva uno o più fattori di rischio coronarico noti. La risonanza magnetica con Gd-BOPTA è stata fatta prima a riposo, poi durante l'infusione di adenosina (140 µg/ kg/ min) e 30 minuti più tardi con regadenoson (0,4 mg su 10 s/5 ml in bolo). Lo studio ha mostrato che entrambi i vasodilatatori hanno un'efficacia simile sulla vasodilatazione (buon accordo tra la riserva di perfusione miocardica (MPR) misurata con adenosina e regadenoson ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). La popolazione studiata probabilmente non include l'ampio spettro dei pazienti che si potrebbe osservare nell'uso quotidiano del CMR MPI.

Il confronto intraindividuale tra regadenoson e adenosina è stato eseguito in uno studio prospettico per valutare gli effetti dei vasodilatatori sui volumi ventricolari derivati dalla CMR e sulla loro funzione in 25 soggetti sani. La CMR è stata eseguita dopo adenosina (140 µg/kg/min per 6 min) e regadenoson (0,4 mg IV su 10 s) al basale, immediatamente dopo la somministrazione, poi a intervalli di 5 min fino a 15 min. L'aumento della frequenza cardiaca dal valore basale a quello di picco, subito dopo la somministrazione del vasodilatatore era di 64 ± 8 a 96 ± 13 bpm per l'adenosina contro 65 ± 13 a 107 ± 10 bpm per regadenoson. La frequenza cardiaca di picco è stata osservata presto dopo la somministrazione di adenosina e regadenoson. La frequenza cardiaca tornava al basale nei 10 minuti post-adenosina, rimanendo elevata a 15 minuti post-regadenoson. La frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) aumentava immediatamente dopo entrambi i vasodilatatori e ritornava ai valori basali dopo l'adenosina nei 10 min, ma rimaneva aumentata a 15 min dopo regadenoson. Il regadenoson portava a una simile riduzione di magnitudo sia nell'indice di volume end-diastolico (LVEDVi) che nell'indice di volume end-sistolico (LVESVi) a 15 minuti, mentre LVESVi si risolveva a 15 minuti dopo l'adenosina e LVEDVi rimaneva al di sotto dei valori basali.

Il confronto intraindividuale è stato eseguito in uno studio prospettico per determinare la potenza relativa del regadenoson (400 µg in bolo), dell'adenosina (140 µg/kg/min da 5 a 6 minutes), e del dipiridamolo (0.56 mg/kg in 4 minuti) quantificando la perfusione miocardica sotto stress e a riposo utilizzando la CMR in 15 giovani volontari sani. Il protocollo usato in questo studio come imaging da stress di riposo è diverso dai protocolli attualmente utilizzati: la CMR di perfusione iniziale a riposo, seguita venti minuti dopo dalle immagini rilevate sotto stress al picco della vasodilatazione. Regadenoson produceva un flusso sanguigno miocardico (MBF) più alto del dipiridamolo e dell'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 $p=0,0008$ rispettivamente). Regadenoson aveva una risposta più alta della frequenza cardiaca dell'adenosina e del dipiridamolo (95 ± 11 vs. 76 ± 13 vs. 86 ± 12 battiti/minuto rispettivamente). Quando lo stress MBF è stato corretto per la frequenza cardiaca, non vi erano differenze tra regadenoson e adenosina ($37,8 \pm 6$

vs. $36.6 \pm 4 \mu\text{l/sec/g}$), ma le differenze tra regadenoson e dipiridamolo persistevano ($37,8 \pm 6$ vs. $32.6 \pm 5 \mu\text{l/sec/g}$, $p=0.03$).

Stress da regadenoson in MDCT MPI

Uno studio prospettico di Fase 2, multicentrico, aperto, randomizzato e incrociato è stato sponsorizzato (Studio 3606-CL-2001) per determinare il grado di concordanza tra la perfusione in SPECT e CT con stress da regadenoson nel rilevare la presenza di ischemia (definita come 2 o più difetti reversibili visti visivamente) in 110 pazienti con sospetta o nota CAD, a cui uno di questi test diagnostici era stato clinicamente indicato. I soggetti sono stati randomizzati per 1 delle 2 procedure di imaging e per sottoporsi sia alla SPECT che alla MDCT, a riposo e dopo stress.

Regadenoson è stato somministrato in 0,4 mg in un bolo di 5 mL IV prima di ciascuna procedura di perfusione CT con stress e SPECT con stress.

Mentre le immagini della SPECT con regadenoson come stress identificavano 100 soggetti con 0 – 1 difetti reversibili (i.e. nessuna ischemia) e 10 soggetti con difetti reversibili ≥ 2 (i.e. ischemia), lo stress di regadenoson nelle immagini in MDCT identificava 85 e 25 soggetti con 0 -1 o ≥ 2 difetti reversibili, rispettivamente. Il grado di concordanza tra in MPI tramite SPECT e MDCT con regadenoson come stress era dell'87% (95% CI: 77%, 97%).

Test da sforzo con esercizio fisico non adeguato

Nello studio EXERRT, l'efficacia e la sicurezza di regadenoson sono state valutate in pazienti con uno stress da esercizio fisico non adeguato in uno studio aperto randomizzato, multicentrico e di non inferiorità in cui regadenoson è stato somministrato a 3 minuti, durante il recupero (esercizio fisico e regadenoson) o a riposo 1 ora dopo (solo regadenoson).

Tutti i 1404 pazienti avevano inizialmente una scansione SPECT MPI basale a riposo in conformità con le linee guida ASNC 2009.

I pazienti hanno iniziato l'attività fisica usando un protocollo Bruce standard o modificato. I pazienti che non hanno raggiunto un valore $\geq 85\%$ della massima frequenza cardiaca teorica (MPHR) e/o ≥ 5 METS (equivalenti metabolici), sono passati a una camminata di recupero di 3-5 minuti in cui durante i primi 3 minuti di recupero, sono stati randomizzati 1:1.

Pertanto, 1147 pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: a 578 pazienti (gruppo sottoposto a esercizio fisico con regadenoson) è stato somministrato regadenoson a 3 minuti di recupero dall'esercizio fisico e a 569 pazienti (gruppo solo regadenoson) è stato somministrato regadenoson a riposo dopo 1 ora.

I pazienti di entrambi i gruppi (esercizio fisico con regadenoson e solo regadenoson) sono stati sottoposti a Imaging di Perfusione Miocardica (MPI) SPECT 60-90 minuti dopo la somministrazione di regadenoson.

La scansione MPI di base a riposo e le scansioni MPI per i gruppi esercizio fisico con regadenoson e solo regadenoson costituivano la fase MPI 1.

Successivamente, i pazienti di entrambi i gruppi, sono tornati 1-14 giorni dopo per sottoporsi a un secondo studio di MPI da stress con regadenoson senza esercizio fisico.

Le scansioni MPI di base a riposo e quelle senza esercizio fisico 1-14 giorni dopo per entrambi i gruppi, costituivano la fase MPI 2.

Le immagini dalle fasi MPI 1 e MPI 2 sono state confrontate per la presenza o assenza di difetti di perfusione.

Il livello di concordanza tra le letture MPI 1 (esercizio fisico con regadenoson) e le letture MPI 2 era simile al livello di concordanza tra le letture MPI 1 (solo regadenoson) e le letture MPI 2.

Per due pazienti del gruppo esercizio fisico e regadenoson, è stata segnalata una reazione avversa

cardiaca grave. Dalla revisione del caso, risulta che entrambi i pazienti hanno manifestato sintomi ischemici e variazioni dell'ECG durante l'esercizio fisico o il recupero, prima della somministrazione di regadenoson.

Non si sono verificate reazioni avverse cardiache gravi in pazienti a cui è stato somministrato regadenoson 1 ora dopo uno stress da esercizio fisico non adeguato.

Misura dell'FFR

Per la misurazione dell'FFR sono stati condotti cinque studi indipendenti. Un totale di 249 pazienti, che sono stati clinicamente indicati per sottoporsi ad angiografia coronarica con misurazione invasiva dell'FFR, hanno ricevuto regadenoson, 88 di quei pazienti sono stati trattati due volte con regadenoson. L'FFR è stato misurato dopo l'iniezione endovenosa di adenosina e iniezione endovenosa di regadenoson (400 µg). L'adenosina è stata somministrata per prima, seguita da regadenoson in quanto l'iperemia può essere imprevedibile e i valori di FFR misurati sono stati confrontati.

Le condizioni cardiovascolari più comuni sono state i pazienti con anamnesi positiva per ipertensione, dislipidemia / ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo, ICP precedente e IM precedente.

Per la misurazione dell'FFR, è stata fatta una diagnosi di ischemia inducibile in base alla misurazione dell'FFR di 0,8 (> 0,8 rappresenta l'assenza di ischemia inducibile rispetto a $\leq 0,8$ che rappresenta la presenza di ischemia inducibile). L'adenosina è stata usata come standard di riferimento per stimare la sensibilità, la specificità e la proporzione di accuratezza.

Studio	Sensibilità	Specificità	Accordo della classificazione della Kappa di Cohen
Stolker et al. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminofillina

L'aminofillina (100 mg, somministrata per iniezione endovenosa lenta per 60 secondi) iniettata 1 minuto dopo 400 microgrammi di regadenoson in soggetti sottoposti a cateterizzazione cardiaca, ha mostrato la riduzione della durata della risposta del flusso sanguigno coronarico al regadenoson, misurata mediante ecografia Doppler ad onde pulsate. L'aminofillina è stata utilizzata per attenuare le reazioni avverse al regadenoson (vedere paragrafo 4.4).

Effetto della caffeina

In uno studio su pazienti adulti sottoposti a imaging di perfusione miocardica SPECT (MPI) usando regadenoson come agente di stress farmacologico, e randomizzati a placebo (n=66) o caffeina (200 mg, n=70 o 400 mg, n=71) 90 minuti prima dell'esame, è emerso che la caffeina ha compromesso l'accuratezza diagnostica nell'individuazione dei difetti di perfusione reversibili ($p < 0.001$). Non sono emerse differenze statistiche tra l'assunzione di 200 mg di caffeina con regadenoson o di 400 mg di caffeina con regadenoson. Inoltre, le due quantità di caffeina non hanno avuto effetti evidenti sulle concentrazioni plasmatiche di regadenoson.

Test di sicurezza e tollerabilità

Negli studi ADVANCE MPI 1 e ADVANCE MPI 2, i seguenti endpoint prestabiliti di sicurezza e tollerabilità per il confronto di regadenoson e adenosina hanno raggiunto la significanza statistica: (1) un punteggio derivato dalla somma sia della presenza che della gravità dei gruppi di sintomi quali rossore, dolore toracico e dispnea è stato minore con regadenoson ($0,9 \pm 0,03$) in confronto all'adenosina ($1,3 \pm 0,05$); e (2) i gruppi di sintomi quali rossore (21% vs. 32%), dolore toracico (28% vs. 40%) e "dolore alla gola, cervicale o mandibolare" (7% vs. 13%) sono stati meno frequenti con

regadenoson; l'incidenza di cefalea (25% vs. 16%) è stata maggiore con Rapiscan.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rapiscan in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con disturbi della perfusione miocardica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rapiscan viene somministrato tramite iniezione endovenosa per l'MPI con stress farmacologico. Il profilo di concentrazione plasmatica-tempo di regadenoson in volontari sani è di natura multi-esponenziale e rappresentato al meglio da un modello a 3 compartimenti. La massima concentrazione plasmatica di regadenoson è raggiunta entro 1-4 minuti dopo l'iniezione di Rapiscan ed è parallela all'inizio della risposta farmacodinamica (vedere paragrafo 5.1). L'emivita di questa fase iniziale è compresa tra 2 e 4 minuti circa. Segue una fase intermedia, con un'emivita media di 30 minuti, coincidente con la perdita dell'effetto farmacodinamico. La fase terminale consiste in un declino della concentrazione plasmatica, con un'emivita di circa 2 ore. Nell'intervallo di dose di 0,003-0,02 mg/kg (o approssimativamente 0,18-1,2 mg) in soggetti sani, la clearance, l'emivita terminale o il volume di distribuzione non appaiono dipendenti dalla dose.

Distribuzione

Regadenoson si lega in misura moderata alle proteine plasmatiche umane (25-30%).

Biotrasformazione

Il metabolismo di regadenoson nell'uomo non è noto. L'incubazione con microsomi epatici di ratto, cane e umani e con epatociti umani non ha dato origine a metaboliti rilevabili di regadenoson. Dopo somministrazione endovenosa di regadenoson radiomarcato con ¹⁴C nel ratto e nel cane, la maggior parte della radioattività (85-96%) è stata escreta in forma di regadenoson immutato. Questi risultati indicano che il metabolismo di regadenoson non svolge un ruolo di rilievo nell'eliminazione di regadenoson.

Eliminazione

In volontari sani, il 57% della dose di regadenoson è escreto immutato nelle urine (19-77%), con una clearance plasmatica renale media di circa 450 ml/min, ovvero in eccesso rispetto al tasso di filtrazione glomerulare. Ciò indica che la secrezione tubulare renale svolge un ruolo nell'eliminazione di regadenoson.

Iniezioni multiple

Sono state testate fino a tre iniezioni consecutive di regadenoson (100 e 200 µg) in volontari sani e due dosi consecutive di 400 µg in volontari sani e in pazienti valutati per l'FFR. Si sono verificati incrementi della frequenza cardiaca dipendenti dalla dose transitoria dopo la somministrazione di ciascuna dose di regadenoson, mentre non è stato osservato alcun effetto correlato alla dose sulla pressione sistolica. Le concentrazioni plasmatiche medie sono aumentate in modo dose-correlato e in dosi successive come osservato nei volontari sani.

Popolazioni particolari

Un'analisi farmacocinetica di popolazione, comprendente dati ottenuti in soggetti e pazienti, ha dimostrato che la clearance di regadenoson diminuisce in parallelo alla riduzione della clearance della creatinina (CLcr) e aumenta con l'aumento del peso corporeo. Età, sesso e razza hanno effetti minimi sulla farmacocinetica di regadenoson.

Compromissione renale

La disposizione di regadenoson è stata studiata in 18 soggetti con vari gradi di compromissione renale e in 6 soggetti sani. Con il peggioramento della compromissione renale da lieve (CLcr compresa tra 50 e < 80 ml/min) a moderata (CLcr compresa tra 30 e < 50 ml/min) e grave (CLcr < 30 ml/min), la frazione di regadenoson escreta immutata nelle urine e la clearance renale sono diminuite, con

conseguente aumento delle emivite di eliminazione e dei valori di AUC in confronto ai soggetti sani ($CL_{Cr} \geq 80 \text{ ml/min}$). Tuttavia, le massime concentrazioni plasmatiche osservate e i volumi di distribuzione stimati sono stati simili nei vari gruppi. I profili di concentrazione plasmatica-tempo non sono stati alterati in misura significativa nelle fasi iniziali successive alla somministrazione, quando si osserva la maggior parte degli effetti farmacologici. Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun adattamento posologico.

La farmacocinetica di regadenoson nei pazienti sottoposti a dialisi non è stata valutata.

Compromissione epatica

Oltre il 55% della dose di regadenoson è escreto immodificato nelle urine e i fattori che riducono la clearance non alterano la concentrazione plasmatica nelle fasi iniziali successive alla somministrazione, quando si osservano gli effetti farmacologici clinicamente rilevanti. I parametri farmacocinetici del regadenoson non sono stati valutati specificamente in quelli con gradi variabili di compromissione epatica. Tuttavia, l'analisi post-hoc dei dati ottenuti nei due studi clinici di fase 3 ha mostrato che la farmacocinetica di regadenoson non è stata alterata in una piccola sottopopolazione di pazienti con valori di laboratorio indicativi di compromissione epatica (aumento di 2,5 volte delle transaminasi o aumento di 1,5 volte della bilirubina sierica o del tempo di protrombina). Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun adattamento posologico.

Pazienti anziani

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età ha scarsa influenza sulla farmacocinetica di regadenoson. Nei pazienti anziani non è necessario alcun adattamento posologico.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici di regadenoson non sono ancora stati studiati nella popolazione pediatrica (< 18 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità o sviluppo embrio-fetale.

Segni di tossicità materna e fetale sono stati osservati nel ratto e nel coniglio (peso fetale ridotto, ritardo dell'ossificazione [ratto], dimensioni ridotte della prole e riduzione del numero di feti vivi [coniglio]), ma non è stata osservata teratogenicità. Dopo somministrazione quotidiana ripetuta di regadenoson è stata osservata tossicità fetale, ma a dosi sufficientemente in eccesso rispetto alla dose raccomandata nell'uomo. Non sono stati condotti studi di fertilità e studi pre- o post-natali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato
Sodio diidrogeno fosfato
Glicole propilenico
Disodio edetato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml di soluzione in flaconcino monouso da 5 ml o 7 ml in vetro di tipo 1 con tappo in gomma (butile) e ghiera in alluminio.

Confezione da 1 unità.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, il medicinale deve essere esaminato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e di alterazioni del colore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/643/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/09/2010

Data del rinnovo più recente: 24/04/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norway

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rapiscan 400 microgrammi soluzione iniettabile
regadenoson

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 400 microgrammi di regadenoson in 5 ml di soluzione (80 microgrammi/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato, sodio diidrogeno fosfato, glicole propilenico, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Utilizzare il prodotto esclusivamente in strutture mediche dotate dell'equipaggiamento per il monitoraggio cardiaco e la rianimazione.
Solo per uso diagnostico.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/10/643/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. <u>IDENTIFICATORE UNIVOCO – CODICE A BARRE 2D</u>
--

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. <u>IDENTIFICATORE UNIVOCO – DATI LEGGIBILI DALL'UOMO</u>

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rapiscan 400 microgrammi soluzione iniettabile
Regadenoson
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

400 microgrammi

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rapiscan 400 microgrammi soluzione iniettabile Regadenoson

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Rapiscan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Rapiscan
3. Come si somministra Rapiscan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rapiscan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Rapiscan e a cosa serve

Rapiscan contiene il principio attivo regadenoson, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati 'vasodilatatori coronarici'. Regadenoson dilata le arterie del cuore e aumenta la frequenza del battito cardiaco. In questo modo, una quantità maggiore di sangue affluisce al muscolo cardiaco.

Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

Rapiscan è utilizzato negli adulti per un tipo di scansione del cuore, chiamata 'imaging di perfusione miocardica'.

Nella scansione si usa un agente diagnostico per ottenere delle immagini. In queste immagini si vede come il sangue scorre verso il muscolo cardiaco. Generalmente, prima della scansione, il paziente cammina su un tappeto rotante per mettere il cuore sotto sforzo. Durante l'esercizio fisico viene iniettata nel corpo una piccola quantità di agente diagnostico, solitamente in una vena della mano. Successivamente vengono create le immagini del cuore. Il medico è quindi in grado di vedere se il muscolo cardiaco riceve abbastanza sangue quando è sotto sforzo.

Se non si è in grado di esercitare sufficiente energia per raggiungere uno stress sufficiente al cuore, verrà iniettato Rapiscan per fornire al cuore uno stress di ampiezza simile per aumentare il flusso sanguigno.

Rapiscan viene anche utilizzato durante le cateterizzazioni e l'imaging delle arterie del cuore (angiografia coronarica invasiva) per espandere le arterie del cuore per misurare la differenza di pressione, causata da un restringimento all'interno di una o più arterie. Durante il cateterismo cardiaco, un tubo lungo e sottile chiamato catetere viene inserito attraverso l'arteria femorale o radiale e infilato attraverso i vasi sanguigni fino al cuore. Il medico che esegue la cateterizzazione può anche voler misurare la differenza di pressione (riserva frazionale di flusso) a causa di un restringimento rilevato in una o più arterie del cuore.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Rapiscan

Non prenda Rapiscan:

- se ha un battito cardiaco lento (blocco cardiaco di grado elevato o malattia del nodo del seno) e non ha un pacemaker.
- se ha un dolore toracico che compare inaspettatamente (angina instabile) e che non è migliorato

- dopo il trattamento.
- se ha la pressione arteriosa bassa (ipotensione).
- se ha un'insufficienza cardiaca.
- se è allergico a regadenoson o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Rapiscan elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo.

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere Rapiscan

Prima di somministrarle Rapiscan, il medico deve sapere:

- se **recentemente** ha avuto un **problema grave al cuore** (*ad esempio un attacco cardiaco o un ritmo cardiaco anomalo*).
- se ha un ritmo cardiaco caratterizzato da battito molto rapido o irregolare (fibrillazione atriale o flutter atriale).
- se soffre di pressione alta non controllata, in particolare se accompagnata da episodi recenti di sanguinamento dal naso, mal di testa, visione offuscata o doppia.
- se ha avuto episodi di mini ictus (noti come attacchi ischemici transitori).
- se ha un disturbo del ritmo cardiaco chiamato **sindrome del QT lungo**.
- se ha episodi di **blocco cardiaco** (che può rallentare il battito del cuore) o un **battito cardiaco molto lento**.
- se ha una qualsiasi **condizione del cuore o dei vasi sanguigni**, in particolare se questa **peggiora** quando la pressione arteriosa diminuisce. Tali condizioni comprendono un volume basso di sangue (causato, ad esempio, da grave diarrea o disidratazione o dall'assunzione di diuretici), infiammazione intorno al cuore (pericardite) e alcune forme di malattie delle valvole cardiache o delle arterie (ad esempio, stenosi aortica o mitrale).
- se soffre di un disturbo che le provoca attacchi (convulsioni) come l'epilessia o se ne ha sofferto.
- se soffre di **asma** o di una **malattia polmonare**.

Se ha uno qualsiasi di questi disturbi, **informi il medico prima che le sia somministrata l'iniezione**.

Bambini e adolescenti

Rapiscan non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Rapiscan

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Prestare particolare attenzione con i seguenti medicinali:

- **la teofillina**, un medicinale utilizzato per trattare l'asma e altre malattie polmonari, **non deve essere utilizzata per almeno 12 ore prima** di ricevere Rapiscan, perché può bloccare l'effetto di Rapiscan.
- **il dipiridamolo**, un medicinale utilizzato per prevenire i coaguli di sangue, **non deve essere utilizzato per almeno due giorni prima** di ricevere Rapiscan, perché può modificare l'effetto di Rapiscan.

Rapiscan con cibi e bevande

Non assuma cibi o bevande contenenti caffeina (ad esempio tè, caffè, cioccolata, coca cola o cioccolato) per almeno 12 ore prima di ricevere Rapiscan. La caffeina può interferire con l'effetto di Rapiscan.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico prima di ricevere Rapiscan:

- se **è in corso una gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Non vi sono informazioni adeguate relative all'uso di Rapiscan in donne in gravidanza. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti dannosi, ma non è noto se vi sia un rischio per gli esseri umani. Il medico le somministrerà Rapiscan solo se necessario.
- se **sta allattando**. Non è noto se Rapiscan passi nel latte materno e il medicinale le verrà somministrato solo se il medico lo ritiene necessario. Eviti di allattare per almeno 10 ore dopo

aver ricevuto Rapiscan.

Chieda consiglio al medico prima di usare qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Rapiscan può causare capogiro. Può anche causare altri sintomi (mal di testa o affanno) che possono alterare la capacità di guidare o usare macchinari. Generalmente, questi effetti non durano più di 30 minuti. Non guidi e non usi macchinari fino al miglioramento dei sintomi.

Rapiscan contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. Dopo aver assunto Rapiscan, le sarà iniettata una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) contenente 45 mg di sodio. Da tenere in considerazione se presenta una ridotta funzionalità renale o segue una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come si somministra Rapiscan

Rapiscan viene iniettato da un operatore sanitario (un medico, un infermiere o un tecnico sanitario) in una struttura medica nella quale possono essere monitorati il cuore e la pressione arteriosa. Il medicinale viene iniettato direttamente in una vena, in una dose singola di 400 microgrammi in una soluzione di 5 ml. L'iniezione durerà circa 10 secondi. La dose iniettata non è dipendente dal peso corporeo.

Le sarà iniettata anche una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) (5 ml) e una piccola quantità di agente diagnostico.

Quando riceve Rapiscan, la frequenza del suo battito cardiaco aumenterà rapidamente. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa saranno monitorate.

Dopo l'iniezione di Rapiscan dovrà sedersi o sdraiarsi fino a quando la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa torneranno ai suoi valori normali. Il medico, l'infermiere o il tecnico sanitario le diranno quando potrà alzarsi.

Sarà effettuata una scansione del cuore dopo che sia trascorso un arco di tempo sufficiente per consentire all'agente diagnostico di raggiungere il muscolo cardiaco.

Durante la cateterizzazione delle arterie del cuore, il medico può misurare la differenza di pressione (nota anche come riserva frazionale di flusso - FFR) a causa di un restringimento in una o più arterie del cuore.

Se ritenuto necessario, può essere iniettata una seconda dose di 400 microgrammi almeno 10 minuti dopo la prima dose per tale misurazione della differenza di pressione durante la stessa procedura di cateterizzazione. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa verranno monitorate durante l'intera procedura.

Se riceve più Rapiscan di quanto deve

Alcune persone hanno manifestato rossore, capogiro e aumento della frequenza del battito cardiaco dopo aver ricevuto una quantità eccessiva di Rapiscan. Se il medico ritiene che compaiono effetti indesiderati gravi o che l'effetto di Rapiscan dura troppo a lungo, potrà somministrarle un'iniezione di un medicinale chiamato aminofillina, che riduce questi effetti.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati sono in genere lievi. Compaiono normalmente poco dopo l'iniezione di Rapiscan e scompaiono **solitamente entro 30 minuti**. Generalmente non devono essere trattati.

Gli effetti indesiderati più gravi comprendono:

- arresto improvviso del cuore o danno cardiaco, blocco cardiaco (un disturbo dei segnali elettrici del cuore, ove i segnali non passano dai compartimenti superiori ai compartimenti inferiori), battito cardiaco rapido
- pressione arteriosa bassa, che può causare svenimento o mini ictus (comprendente debolezza al volto o incapacità a parlare). In rari casi Rapiscan può provocare un ictus (noto anche come accidente cerebrovascolare)
- una reazione allergica accompagnata da eruzione cutanea, bolle, tumefazione sotto pelle vicino agli occhi o alla gola, tensione alla gola e difficoltà di respirazione possono manifestarsi immediatamente dopo l'iniezione di Rapiscan o dopo qualche tempo.

Informi immediatamente il medico se crede di avere effetti indesiderati gravi. Il medico potrà somministrarle un'iniezione di un medicinale chiamato aminofillina, che riduce questi effetti.

Molto comuni

(possono colpire più di 1 persona su 10)

- mal di testa, capogiro
- affanno
- dolore toracico
- alterazioni all'esame dell'attività del cuore (elettrocardiogramma)
- rossore della pelle
- disturbi di stomaco

Comuni

(possono colpire fino a 1 persona su 10)

- dolore cardiaco (angina), ritmo cardiaco anomalo, battito cardiaco rapido, sensazione che manchi un battito cardiaco, sensazione di frullio o battito troppo intenso o rapido (palpitazioni)
- pressione arteriosa bassa
- costrizione alla gola, irritazione della gola, tosse
- vomito, nausea
- malessere o debolezza
- sudorazione eccessiva
- dolore al dorso, alle braccia, alle gambe, alla nuca o alla mandibola
- sensazione di fastidio nelle ossa e nei muscoli
- formicolio, sensibilità ridotta, alterazioni del gusto
- sensazione di fastidio in bocca

Non comuni

(possono colpire fino a 1 persona su 100)

- arresto improvviso del cuore o danno cardiaco, blocco cardiaco (un disturbo dei segnali elettrici del cuore, ove i segnali non passano dai compartimenti superiori ai compartimenti inferiori), battito cardiaco lento
- convulsioni, svenimento, mini ictus (comprendente debolezza al volto o incapacità a parlare), ridotta capacità di reazione (che può comprendere uno stato comatoso), tremore, sonnolenza
- una reazione allergica accompagnata da eruzione cutanea, bolle, tumefazione sotto pelle vicino agli occhi o alla gola, costrizione alla gola, difficoltà di respirazione
- respiro sibilante
- respiro rapido
- pressione arteriosa alta, pallore, estremità fredde
- offuscamento della vista, dolore oculare
- ansia, difficoltà a dormire

- ronzio nell'orecchio
- meteorismo, diarrea, perdita involontaria di feci
- eritema
- dolore alle articolazioni
- dolore o fastidio intorno alla sede di iniezione, dolore corporeo

Non noti

(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- difficoltà di respirazione (broncospasmo)
- arresto respiratorio

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rapiscan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota alterazioni del colore o la presenza di particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. Gli operatori sanitari sono responsabili della conservazione e dello smaltimento di questo medicinale.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rapiscan

Il principio attivo contenuto in Rapiscan è regadenoson. Ogni flaconcino di Rapiscan soluzione iniettabile contiene 400 microgrammi di regadenoson in 5 ml di soluzione.

Gli altri componenti sono: disodio edetato, disodio fosfato, sodio diidrogeno fosfato, glicole propilenico, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rapiscan e contenuto della confezione

Rapiscan soluzione iniettabile è una soluzione limpida e incolore priva di particelle visibili. Rapiscan è disponibile in un cartone contenente un flaconcino monouso con tappo in gomma e capsula di chiusura in alluminio. Rapiscan è disponibile in flaconcini di vetro da 5 ml o 7 ml.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvegia

Produttore:

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norway

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Rapiscan deve essere somministrato come iniezione rapida di 10 secondi in una vena periferica, utilizzando un catetere o un ago da 22 gauge o di diametro maggiore.

Immediatamente dopo l'iniezione di Rapiscan devono essere somministrati 5 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

L'agente diagnostico per l'imaging di perfusione miocardica deve essere somministrato 10-20 secondi dopo la soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). L'agente diagnostico può essere iniettato direttamente nello stesso catetere utilizzato per Rapiscan.

Per la misurazione dell'FFR, il Rapiscan deve essere somministrato tramite una rapida iniezione di 10 secondi in una vena periferica, utilizzando un catetere o ago da 22 o più grande. Devono essere somministrati 10 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg / ml (0,9%) immediatamente dopo l'iniezione di Rapiscan. Devono essere seguite le tecniche standard di cateterizzazione e di misurazione dell'FFR. L'FFR deve essere misurato come il valore più basso di Pd/Pa raggiunto durante lo stato stazionario di massima iperemia.

Se ritenuto necessario, può essere iniettata una seconda dose di 400 microgrammi almeno 10 minuti dopo la prima dose per tale misurazione dell'FFR durante la stessa procedura di cateterizzazione.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Prima della somministrazione, il medicinale deve essere esaminato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e di alterazioni del colore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per ulteriori informazioni, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.