

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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 accidenti cerebrovascolari

Regadenoson può provocare un attacco ischemico transitorio (vedere paragrafo 4.8). Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati anche casi di accidenti 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  $\beta$ -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  $\mu$ 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 ( $\geq 50$  mm Hg) nello 0,7% dei pazienti e un aumento della pressione arteriosa diastolica ( $\geq 30$  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  $\geq 75$  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 nell'[allegato V](#).

## 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 A<sub>2A</sub>, con un'affinità almeno 10 volte inferiore per il recettore adenosinico A<sub>1</sub> ( $K_i > 16,5 \mu\text{M}$ ) e un'affinità minima o nulla per i recettori adenosinici A<sub>2B</sub> e A<sub>3</sub>. L'attivazione del recettore adenosinico A<sub>2A</sub> produce vasodilatazione coronarica e aumenta il flusso ematico coronarico (*coronary blood flow*, CBF). Nonostante la bassa affinità per il recettore adenosinico A<sub>2A</sub>, regadenoson aumenta con elevata potenza la conduttanza coronarica nel cuore isolato di ratto e cavia, con valori EC<sub>50</sub> di 6,4 nM e 6,7-18,6 nM, rispettivamente. Regadenoson mostra selettività d'azione ( $\geq 215$  volte) nell'aumento della conduttanza coronarica (risposta A<sub>2A</sub>-mediata) in confronto al rallentamento della conduzione cardiaca del nodo AV (risposta A<sub>1</sub>-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 (FEV<sub>1</sub>) > 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 FEV<sub>1</sub> > 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 FEV<sub>1</sub> > 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 FEV<sub>1</sub> > 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 FEV<sub>1</sub>.

#### 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  $\beta$ -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  $\geq 5$  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:

|   | <b>ADVANCE<br/>MPI 1<br/>(n = 1.113)</b> | <b>ADVANCE<br/>MPI 2<br/>(n = 758)</b> | <b>Studi<br/>combinati<br/>(n = 1.871)</b> |
|---|--|--|--|
| 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  $62 \pm 12.1$ ). Di questi, 26 avevano un difetto di perfusione reversibile già identificato su uno studio precedente clinicamente indicato per PET con stress da dipiridamolo con  $^{82}\text{RbCl}$  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  $^{82}\text{RbCl}$  iniziava prontamente dopo l'iniezione di regadenoson (cioè l'imaging iniziato 2 minuti dopo l'inizio dell'infusione  $^{82}\text{Rb}$ ).

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 ( $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e 30 minuti più tardi con regadenoson ( $0,4 \text{ mg}$  su  $10 \text{ s}/5 \text{ ml}$  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 ( $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per 6 min) e regadenoson ( $0,4 \text{ mg}$  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  $64 \pm 8$  a  $96 \pm 13 \text{ bpm}$  per l'adenosina contro  $65 \pm 13$  a  $107 \pm 10 \text{ bpm}$  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 ( $400 \mu\text{g}$  in bolo), dell'adenosina ( $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  da 5 a 6 minutes), e del dipiridamolo ( $0.56 \text{ mg}/\text{kg}$  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.  $2,78 \pm 0,61 \text{ ml}/\text{min}/\text{g}$ ,  $p=0,0009$  e  $p=0,0008$  rispettivamente). Regadenoson aveva una risposta più alta della frequenza cardiaca dell'adenosina e del dipiridamolo ( $95 \pm 11$  vs.  $76 \pm 13$  vs.  $86 \pm 12$  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.  $36,6 \pm 4 \mu\text{l}/\text{sec}/\text{g}$ ), ma le differenze tra regadenoson e dipiridamolo persistevano ( $37,8 \pm 6$  vs.  $32,6 \pm 5 \mu\text{l}/\text{sec}/\text{g}$ ,  $p=0,03$ ).

## 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  $\geq 2$  (i.e. ischemia), lo stress di regadenoson nelle immagini in MDCT identificava 85 e 25 soggetti con 0 -1 o  $\geq 2$  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  $\geq 5$  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 ≤ 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.

| <b>Studio</b>                | <b>Sensibilità</b> | <b>Specificità</b> | <b>Accordo della classificazione della Kappa di Cohen</b> |
|------------------------------|--------------------|--------------------|---|
| 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 <sup>14</sup>C 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 (CLcr ≥ □80ml/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 embriofetale.

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**

Flaconcino da 5 ml: 4 anni  
Flaconcino da 7 ml: 2,5 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.