

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapiscan 400 microgrammes, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 5 ml contient 400 microgrammes de régadénoson (80 microgrammes/ml).

Excipient(s) :

Chaque flacon de 5 ml contient 19,26 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Rapiscan est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Rapiscan doit être administré exclusivement dans un établissement médical disposant d'un matériel de surveillance et de réanimation cardiaques.

Posologie

La dose recommandée de Rapiscan est de 400 microgrammes de régadénoson (5 ml) en une injection unique administrée dans une veine périphérique ; aucun ajustement posologique en fonction du poids corporel n'est nécessaire.

Les patients doivent éviter d'absorber tout produit contenant des méthylxanthines (caféine, p. ex.), ainsi que tout médicament contenant de la théophylline pendant au moins 12 heures avant l'administration de Rapiscan (voir rubrique 4.5).

Dans la mesure du possible, l'utilisation de dipyridamole devra être suspendue pendant au moins deux jours avant l'administration de Rapiscan (voir rubrique 4.5).

L'aminophylline peut être utilisée pour atténuer les effets indésirables sévères et/ou persistants de Rapiscan (voir rubrique 4.4).

Rapiscan provoque une augmentation rapide de la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 5.1). Les patients doivent rester assis ou allongés et faire l'objet de contrôles fréquents après l'injection jusqu'à ce que les paramètres de l'ECG, la fréquence cardiaque et la pression artérielle soient revenus à leurs niveaux initiaux.

Utilisation répétée

Ce produit ne doit être administré qu'une seule fois par intervalle de 24 heures. La sécurité et la tolérance de l'utilisation répétée de ce produit sur une période de 24 heures n'ont pas été évaluées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rapiscan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

- Rapiscan doit être administré en injection rapide sur 10 secondes dans une veine périphérique à l'aide d'un cathéter ou d'une aiguille de calibre 22 ou de diamètre plus gros.
- 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être administrés immédiatement après l'injection de Rapiscan.
- Le produit radiopharmaceutique utilisé pour la scintigraphie de perfusion myocardique doit être administré 10 à 20 secondes après la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Le produit radiopharmaceutique peut être injecté directement dans le même cathéter que Rapiscan.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).
- Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré ou dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire, sauf si ces patients sont porteurs d'un stimulateur cardiaque opérationnel.
- Angor instable qui n'a pas été stabilisé par le traitement médical.
- Hypotension sévère.
- Insuffisance cardiaque décompensée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Rapiscan peut potentiellement provoquer des réactions graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, notamment celles décrites ci-dessous (voir également rubrique 4.8). Une surveillance continue de l'ECG doit être assurée et les signes vitaux doivent être fréquemment contrôlés jusqu'à ce que les paramètres de l'ECG, la fréquence cardiaque et la pression artérielle soient revenus à leurs niveaux initiaux. Rapiscan doit être utilisé avec précaution et doit être administré exclusivement dans un établissement médical disposant d'un matériel de surveillance et de réanimation cardiaques. De l'aminophylline peut être administrée à des doses de 50 mg à 250 mg en injection intraveineuse lente (50 mg à 100 mg sur 30-60 secondes) pour atténuer les effets indésirables sévères et/ou persistants à Rapiscan.

Ischémie myocardique

Des arrêts cardiaques fatals, des arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital et des infarctus du myocarde peuvent survenir suite à l'ischémie provoquée par les agents de stress pharmacologique tels que Rapiscan.

Rapiscan doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents ~~non~~ d'infarctus du myocarde oui. Les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde oui (au cours des 3 mois précédents) étaient exclus des études cliniques menées avec le régadénoson. Note : il faut garder la dénomination « infarctus récent »

Bloc sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire

Les agonistes des récepteurs de l'adénosine, y compris le régadénoson, peuvent déprimer les nœuds sino-auriculaire (SA) et AV et provoquer un bloc AV du premier, du deuxième ou du troisième degré ou une bradycardie sinusale.

Hypotension

Les agonistes des récepteurs de l'adénosine, y compris le régadénoson, provoquent une vasodilatation artérielle et une hypotension. Le risque d'hypotension grave peut être accru chez les patients présentant un dysfonctionnement du système nerveux autonome, une hypovolémie, une sténose du tronc commun de la coronaire gauche, une valvulopathie sténosante, une péricardite ou un épanchement péricardique, ou une sténose carotidienne avec insuffisance cérébrovasculaire.

Association avec l'effort physique

L'utilisation de Rapiscan avec une épreuve d'effort a été associée à des effets indésirables graves incluant hypotension, hypertension, syncope et arrêt cardiaque. Le risque d'effets indésirables graves peut être particulièrement élevé chez les patients ayant présenté des signes ou symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique aiguë pendant l'épreuve d'effort ou la phase de récupération.

Note : cette phrase demande à être vérifiée car habituellement l'association d'un effort physique à une stimulation pharmacologique a pour conséquence de réduire les effets indésirables.

Risque de crises convulsives

La prudence s'impose en cas d'administration de Rapiscan chez des patients ayant des antécédents de crises convulsives ou d'autres facteurs de risque de convulsions, notamment l'administration concomitante de médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène (par exemple antipsychotiques, antidépresseurs, théophylline, tramadol, corticoïdes systémiques et quinolones).

Fibrillation ou flutter auriculaire

Rapiscan doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de fibrillation ou flutter auriculaire. Des cas d'aggravation ou de récurrence d'une fibrillation auriculaire après l'administration de Rapiscan ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Bronchoconstriction

Les agonistes des récepteurs de l'adénosine peuvent engendrer une bronchoconstriction et une détresse respiratoire. En cas d'affection bronchoconstrictive connue ou suspectée, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme, un traitement bronchodilatateur et un matériel de réanimation appropriés doivent être à disposition avant l'administration de Rapiscan.

Syndrome du QT long

Le régadénoson stimule l'activité du système sympathique et peut accroître le risque de tachyarythmies ventriculaires chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital.

Mise en garde concernant les excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Cependant, la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) administrée après Rapiscan contient 45 mg de sodium. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

Méthylxanthines

Les méthylxanthines (caféine et théophylline, p. ex.) sont des antagonistes non spécifiques des récepteurs de l'adénosine et peuvent interférer avec l'action vasodilatatrice du régadénoson (voir rubrique 5.1). Les patients doivent éviter d'absorber tout produit contenant des méthylxanthines, ainsi que tout médicament contenant de la théophylline pendant au moins 12 heures avant l'administration de Rapiscan (voir rubrique 4.2).

Il a été montré que l'aminophylline (100 mg, administrés en injection intraveineuse lente sur 60 secondes) injectée 1 minute après les 400 microgrammes de régadénoson chez les sujets devant passer un examen de cathétérisme cardiaque réduit la durée de la réponse au régadénoson en terme de débit sanguin coronaire tel que mesuré par écho-Doppler pulsé. L'aminophylline a été utilisée pour atténuer les effets indésirables à Rapiscan (voir rubrique 4.4).

Dipyridamole

Le dipyridamole augmente les concentrations sanguines en adénosine, ce qui peut altérer la réponse au régadénoson. Dans la mesure du possible, l'utilisation de dipyridamole doit être suspendue pendant au moins deux jours avant l'administration de Rapiscan (voir rubrique 4.2).

Médicaments cardio-actifs

Dans des études cliniques, Rapiscan a été administré chez des patients prenant d'autres médicaments cardio-actifs (à savoir des β -bloquants, des inhibiteurs calciques, des IEC, des dérivés nitrés, des glucosides cardiotoniques et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) sans qu'aucun effet visible ait été observé sur le profil de sécurité ou d'efficacité de Rapiscan.

Autres interactions

Le régadénoson n'inhibe pas la métabolisation des substrats du CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains, ce qui indique qu'il est improbable qu'il altère les propriétés pharmacocinétiques des médicaments métabolisés par ces enzymes de la famille du cytochrome P450.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de Rapiscan chez la femme enceinte. Aucune étude sur le développement prénatal et post-natal n'a été menée chez l'animal. Dans les études sur le développement embryo-fœtal, une fœtotoxicité a été notée, mais aucune tératogénicité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Rapiscan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si le régadénoson est excrété dans le lait maternel humain. L'excrétion du régadénoson dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir d'administrer Rapiscan, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. En cas d'administration de Rapiscan, la patiente devra s'abstenir d'allaiter pendant au moins 10 heures (c.-à-d. au moins 5 fois la demi-vie d'élimination plasmatique) après l'administration de Rapiscan.

Fécondité

Aucune étude sur la fécondité n'a été réalisée avec Rapiscan (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de Rapiscan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'administration de Rapiscan peut entraîner des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, céphalées et dyspnée (voir rubrique 4.8) peu après l'administration. Cependant, les effets indésirables sont pour la plupart légers et transitoires, et se résorbent dans les 30 minutes suivant l'administration de Rapiscan. En conséquence, on peut s'attendre à ce que Rapiscan n'ait aucun effet

ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines une fois le traitement terminé et ces effets résorbés. Il est conseillé au médecin de fournir aux patients des recommandations au cas par cas.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez la plupart des patients ayant reçu Rapiscan lors des études cliniques, les effets indésirables ont été légers, transitoires (disparaissant généralement dans les 30 minutes suivant l'administration de Rapiscan) et n'ont nécessité aucune prise en charge médicale. Des effets indésirables se sont produits chez environ 80% des patients. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du développement clinique sur un total de 1 651 patients/volontaires sains ont été les suivants : dyspnée (29%), céphalées (27%), rougeur cutanée (23%), douleur thoracique (19%), altérations du segment ST sur l'électrocardiogramme (18%), gêne gastro-intestinale (15%) et sensations vertigineuses (11%).

Rapiscan peut provoquer une ischémie myocardique (pouvant être associée à des arrêts cardiaques fatals, à des arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital et à des infarctus du myocarde), une hypotension entraînant une syncope et des accidents ischémiques transitoires, et une dépression des nœuds SA et AV entraînant un bloc AV du premier, du deuxième ou du troisième degré ou une bradycardie sinusale nécessitant une intervention (voir rubrique 4.4). L'apparition des signes d'hypersensibilité (rash, urticaire, angio-œdème, anaphylaxie et/ou constriction de la gorge) peut être immédiate ou retardée. L'aminophylline peut être utilisée pour atténuer les effets indésirables sévères ou persistants de Rapiscan (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables au régadénoson est basée sur les données de sécurité issues des études cliniques et de la pharmacovigilance. Tous les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous, groupés par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité incluant : rash, urticaire, angio-œdème, anaphylaxie et/ou constriction de la gorge
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Peu fréquent	Anxiété, insomnie
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Fréquent	Paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie
Peu fréquent	Convulsions, syncope, accident ischémique transitoire, absence de réponse aux stimuli, abaissement du niveau de conscience, tremblement, somnolence
<i>Affections oculaires :</i>	
Peu fréquent	Vision trouble, douleur oculaire
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</i>	
Peu fréquent	Acouphènes
<i>Affections cardiaques :</i>	
Très fréquent	Altérations du segment ST sur l'électrocardiogramme
Fréquent	Angor, bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie, palpitations, autres anomalies sur l'ECG notamment allongement de l'intervalle QT corrigé sur l'électrocardiogramme
Peu fréquent	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, bloc AV complet, bradycardie, apparition, aggravation ou récurrence d'une fibrillation auriculaire

<i>Affections vasculaires :</i>	
Très fréquent	Rougeur cutanée
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Hypertension, pâleur, refroidissement périphérique
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>	
Très fréquent	Dyspnée
Fréquent	Constriction de la gorge, irritation de la gorge, toux
Peu fréquent	Tachypnée
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent	Gêne gastro-intestinale
Fréquent	Vomissements, nausées, gêne buccale
Peu fréquent	Distension abdominale, diarrhée, incontinence fécale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	Hyperhidrose
Peu fréquent	Erythème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent	Douleur dans le dos, le cou ou la mâchoire, douleur dans les extrémités, gêne musculo-squelettique
Peu fréquent	Arthralgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquent	Douleur thoracique
Fréquent	Malaise, asthénie
Peu fréquent	Douleur au site d'injection, douleur corporelle généralisée

Description de certains effets indésirables

Des arrêts cardiaques fatals, des arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital et des infarctus du myocarde peuvent résulter de l'ischémie provoquée par les agents de stress pharmacologique. Du matériel de réanimation cardiaque et du personnel formé doivent être disponibles avant l'administration de Rapiscan (voir rubrique 4.4).

Les agonistes des récepteurs de l'adénosine, y compris Rapiscan, peuvent déprimer les nœuds SA et AV et provoquer un bloc AV du premier, du deuxième ou du troisième degré ou une bradycardie sinusale nécessitant une intervention. Lors des études cliniques, un bloc AV du premier degré (allongement de l'intervalle PR > 220 ms) est apparu chez 3% des patients dans les 2 heures suivant l'administration de Rapiscan ; un bloc AV transitoire du deuxième degré avec un battement manquant a été observé chez un patient ayant reçu Rapiscan. Dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation, des cas de bloc cardiaque du troisième degré et d'asystolie ont été signalés dans les quelques minutes suivant l'administration de Rapiscan.

Les agonistes des récepteurs de l'adénosine, y compris Rapiscan, provoquent une vasodilatation artérielle et une hypotension. Lors des études cliniques, une diminution de la pression artérielle systolique (> 35 mm Hg) a été observée chez 7% des patients et une diminution de la pression artérielle diastolique (> 25 mm Hg) chez 4% des patients dans les 45 minutes suivant l'administration de Rapiscan. Le risque d'hypotension grave peut être accru chez les patients présentant un dysfonctionnement du système nerveux autonome, une hypovolémie, une sténose du tronc commun coronaire gauche, une valvulopathie sténosante, une péricardite ou des épanchements péricardiques, ou une sténose carotidienne avec insuffisance cérébrovasculaire. Dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation, des cas de syncope et d'accident ischémique transitoire ont été rapportés.

Le régadénoson accroît le tonus sympathique, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et un raccourcissement de l'intervalle QT. Chez un patient présentant un syndrome du QT long, la stimulation du système sympathique peut engendrer un raccourcissement de l'intervalle QT moins important qu'en temps normal et peut même provoquer une augmentation paradoxale de l'intervalle QT. Chez ces patients, un phénomène R/T peut se produire, un battement

supplémentaire venant alors interrompre l'onde T du battement précédent, ce qui augmente le risque de tachyarythmie ventriculaire.

Des céphalées ont été signalées chez 27% des sujets ayant reçu Rapiscan lors des études cliniques. Les céphalées ont été jugées sévères chez 3% des sujets.

Sujet âgé

Chez les patients âgés (≥ 75 ans ; $n = 321$), le profil des effets indésirables a été similaire à celui observé chez les patients plus jeunes (< 65 ans ; $n = 1\ 016$) mais l'incidence de l'hypotension a été supérieure (2% versus $< 1\%$).

4.9 Surdosage

Lors d'une étude menée chez des volontaires sains, les rougeurs cutanées, les sensations vertigineuses et l'augmentation de la fréquence cardiaque sont les symptômes qui ont été jugés intolérables à des doses de régadénoson supérieures à 0,02 mg/kg.

Traitement

L'aminophylline peut être utilisée pour atténuer les effets indésirables sévères ou persistants de Rapiscan (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : traitement à visée cardiaque, autres préparations cardiaques, code ATC : C01EB21

Mécanisme d'action

Le régadénoson est un agoniste présentant une faible affinité ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) pour le récepteur A_{2A} de l'adénosine, une affinité au moins 10 fois inférieure pour le récepteur A_1 de l'adénosine ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) et une affinité très faible, voire nulle, pour les récepteurs A_{2B} et A_3 de l'adénosine. L'activation du récepteur A_{2A} de l'adénosine provoque une vasodilatation coronarienne et accroît le débit sanguin coronaire (DSC). En dépit de sa faible affinité pour le récepteur A_{2A} de l'adénosine, le régadénoson dispose d'un fort potentiel d'augmentation de la conductance coronarienne dans les cœurs de rat et de cobaye isolés, avec des valeurs de la CE_{50} de 6,4 nM et 6,7-18,6 nM, respectivement. Le régadénoson présente une tendance sélective (facteur ≥ 215) à l'augmentation de la conductance coronarienne (réponse via le récepteur A_{2A}) plutôt qu'au ralentissement de la conduction cardiaque du nœud AV (réponse via le récepteur A_1), comme le montre la mesure du délai de conduction AV (cœur de rat) ou de l'intervalle S-H (cœur de cobaye). L'augmentation du débit sanguin provoquée par le régadénoson vise de façon préférentielle le lit vasculaire des artères coronaires plutôt que celui des artères périphériques (membres antérieurs, cerveau, poumons) chez le chien anesthésié.

Effets pharmacodynamiques

Débit sanguin coronaire

Le régadénoson provoque une rapide augmentation du DSC, qui se maintient sur une courte durée. Chez des patients passant un examen de cathétérisme coronaire, l'écho-Doppler pulsé a été utilisé pour mesurer le pic de vélocité moyen (PVM) du DSC avant et jusqu'à 30 minutes après l'administration de Rapiscan (400 microgrammes, par voie intraveineuse). En moyenne, le PVM a atteint plus de deux fois son niveau initial au bout de 30 secondes puis est redescendu en dessous de la moitié de l'effet maximal au bout de 10 minutes (voir rubrique 5.2).

L'absorption myocardique du produit radiopharmaceutique est proportionnelle au DSC. Etant donné que le régadénoson augmente le débit sanguin dans les artères coronaires normales, tandis que

l'augmentation reste faible ou nulle dans les artères sténosées, le régadénoson entraîne une fixation relativement plus faible du produit radiopharmaceutique dans les régions vasculaires irriguées par les artères sténosées. La fixation myocardique du produit radiopharmaceutique après administration de Rapiscan est donc plus importante dans les régions perfusées par les artères normales que dans celles perfusées par les artères sténosées.

Effets hémodynamiques

Une rapide augmentation de la fréquence cardiaque se produit chez la majorité des patients. La plus forte augmentation moyenne par rapport au niveau initial (21 bpm) survient environ 1 minute après l'administration de Rapiscan. La fréquence cardiaque revient à son niveau initial en l'espace de 10 minutes. Les modifications de la pression artérielle systolique et diastolique ont été variables, avec une évolution moyenne maximale de -3 mm Hg pour la pression systolique et de -4 mm Hg pour la pression diastolique environ 1 minute après l'administration de Rapiscan. Une augmentation de la pression artérielle a été observée chez certains patients (pression artérielle systolique maximale de 240 mm Hg et pression artérielle diastolique maximale de 138 mm Hg).

Effets respiratoires

Les récepteurs A_{2B} et A_3 de l'adénosine ont été impliqués dans la physiopathologie de la bronchoconstriction chez les personnes sensibles (asthmatiques, notamment). Les études *in vitro* ont mis en évidence la faible affinité du régadénoson pour les récepteurs A_{2B} et A_3 de l'adénosine. L'incidence d'une réduction du VEMS > 15 % par rapport au niveau initial après administration de Rapiscan a été évaluée dans trois études cliniques randomisées et contrôlées. Dans la première étude, portant sur 49 patients atteints de BPCO modérée à sévère, une diminution du VEMS > 15 % par rapport niveau initial a été observée chez respectivement 12 % et 6 % des patients sous Rapiscan et placebo ($p = 0,31$). Dans la seconde étude, portant sur 48 patients atteints d'asthme léger à modéré chez lesquels des réactions bronchoconstrictrices à l'adénosine monophosphate avaient été préalablement identifiées, le taux de réduction du VEMS > 15 % par rapport au niveau initial a été identique (4%) après administration de Rapiscan et de placebo. Dans la troisième étude portant sur 1009 patients atteints d'asthme léger ou modéré ($n=537$) ou de BPCO modérée ou sévère ($n=472$), l'incidence d'une diminution du VEMS > 15 % par rapport au niveau initial était respectivement de 1,1 % et 2,9 % chez les patients asthmatiques ($p=0,15$) et de 4,2 % et 5,4 % chez les patients BPCO ($p=0,58$) après administration de Rapiscan ou de placebo. Lors de la première et de la deuxième étude, des cas de dyspnée ont été signalés comme effet indésirable suite à l'administration de Rapiscan (chez 61% des patients atteints de BPCO, 34% des patients atteints d'asthme) tandis qu'aucun cas de dyspnée n'a été observé après administration du placebo. Au cours de la troisième étude, la dyspnée a été signalée plus fréquemment chez les patients sous Rapiscan (18 % des patients BPCO ; 11 % des patients asthmatiques) que chez les patients sous placebo, mais à un taux inférieur à celui rapporté au cours du développement clinique (voir rubrique 4.8). Une relation entre une augmentation de la sévérité de la maladie et une augmentation de l'incidence des cas de dyspnée a été mise en évidence chez les patients asthmatiques, mais pas chez les patients BPCO. Le traitement par bronchodilatateur à visée symptomatique utilisé n'était pas différent entre les patients sous Rapiscan et les patients sous placebo. Aucune corrélation entre la dyspnée et une réduction du VEMS n'a été mise en évidence.

Efficacité clinique

Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité de Rapiscan chez les patients pour lesquels une scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) avec agent de stress pharmacologique était indiquée.

L'efficacité et la sécurité de Rapiscan ont été déterminées par comparaison avec l'adénosine dans deux études randomisées, en double aveugle (ADVANCE MPI 1 et ADVANCE MPI 2) chez 2 015 patients présentant une coronaropathie connue ou suspectée et soumis à une SPM avec agent de stress pharmacologique cliniquement indiquée. Au total, des images jugées valables pour l'évaluation de l'efficacité principale ont été obtenues chez 1 871 de ces patients, dont 1 294 (69%) hommes et 577 (31%) femmes, avec un âge médian de 66 ans (intervalle : 26-93 ans). Chaque patient a passé un examen initial de stress à l'adénosine (perfusion sur 6 minutes avec une dose de 0,14 mg/kg/min, sans effort) selon un protocole d'imagerie TEMP (tomographie d'émission monophotonique) synchronisée avec radio-isotopes. Après cet examen initial, les patients ont été randomisés de façon à recevoir soit

Rapiscan soit de l'adénosine et ont alors passé un second examen de stress selon le même protocole d'imagerie radio-isotopique que celui utilisé lors de l'examen initial. Le délai médian entre les deux examens a été de 7 jours (intervalle : 1-104 jours).

Les éléments retrouvés le plus fréquemment dans l'historique cardiovasculaire des patients étaient l'hypertension (81%), le pontage aorto-coronarien (PAC), l'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) ou l'implantation de stent (51%), l'angor (63%) et des antécédents d'infarctus du myocarde (41%) ou d'arythmie (33%) ; les autres antécédents médicaux relevés étaient notamment le diabète (32%) et la BPCO (5%). Les patients présentant des antécédents récents d'arythmie ventriculaire grave non contrôlée, d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, des antécédents de bloc AV dépassant le premier degré, ou une bradycardie symptomatique, une maladie du sinus, ou ayant reçu une transplantation cardiaque ont été exclus. Un certain nombre de patients a pris des médicaments cardio-actifs le jour de l'examen, notamment des β -bloquants (18%), des inhibiteurs calciques (9%) et des dérivés nitrés (6%).

Correspondance des images

La comparaison entre les images obtenues avec Rapiscan et celles obtenues avec l'adénosine a été effectuée de la façon suivante. En utilisant le modèle à 17 segments, le nombre de segments présentant un défaut de perfusion réversible a été calculé pour l'étude initiale avec l'adénosine et pour l'étude randomisée avec Rapiscan ou l'adénosine. Au sein de la population regroupée de l'étude, 68% des patients avaient 0-1 segment, 24% avaient 2-4 segments et 9% avaient ≥ 5 segments présentant des défauts réversibles sur l'examen initial. Le taux de correspondance entre les images obtenues avec Rapiscan ou l'adénosine et les images initiales obtenues avec l'adénosine a été calculé en déterminant à quelle fréquence les patients entrant dans chacune des catégories lors de l'examen initial à l'adénosine (0-1, 2-4, 5-17 segments réversibles) ont été placés dans la même catégorie lors de l'examen de la phase randomisée. Les taux de correspondance pour Rapiscan et l'adénosine ont été calculés sur la base de la moyenne des taux de correspondance sur l'ensemble des trois catégories déterminées lors de l'examen initial. Les études ADVANCE MPI 1 et ADVANCE MPI 2, individuellement et collectivement, ont démontré que Rapiscan est similaire à l'adénosine pour évaluer l'étendue des anomalies de perfusion réversibles :

	ADVANCE MPI 1 (n = 1 113)	ADVANCE MPI 2 (n = 758)	Etudes combinées (n = 1 871)
Taux de correspondance adénosine – adénosine (\pm ET)	61 \pm 3%	64 \pm 4%	62 \pm 3%
Nombre de patients (n)	372	259	631
Taux de correspondance adénosine – Rapiscan (\pm ET)	62 \pm 2%	63 \pm 3%	63 \pm 2%
Nombre de patients (n)	741	499	1 240
Différence entre les taux (Rapiscan – adénosine) (\pm ET)	1 \pm 4%	-1 \pm 5%	0 \pm 3%
Intervalle de confiance à 95%	-7,5 ; 9,2%	-11,2 ; 8,7%	-6,2 ; 6,8%

Dans les études ADVANCE MPI 1 et ADVANCE MPI 2, les kappas pondérés (Cicchetti-Allison et Fleiss-Cohen) du score médian de la catégorie de taille d'ischémie, par trois lecteurs, en aveugle (en considérant les segments avec absorption normale au repos et réduction légère/équivoque de l'absorption sous stress comme non ischémiques) pour les études combinées du régadénoson avec l'examen à l'adénosine ont été modérés (0,53 et 0,61 respectivement), tout comme les kappas pondérés des deux examens consécutifs à l'adénosine (0,50 et 0,55 respectivement).

Effets de la caféine

Une étude portant sur des patients adultes ayant une scintigraphie de perfusion myocardique avec Rapiscan comme agent de stress pharmacologique et randomisés pour recevoir soit un placebo (n=66), soit de la caféine (200 mg, n=70 ou 400 mg, n=71) administrée 90 minutes avant l'examen, a montré que la caféine réduisait l'efficacité diagnostique pour la détection d'un déficit de perfusion réversible ($p < 0,001$). Aucune différence statistique n'a été notée entre Rapiscan et caféine à 200 mg et Rapiscan et caféine à 400 mg. Aucun effet de la caféine 200 mg ou 400 mg n'a été mis en évidence sur les concentrations plasmatiques en régadénoson.

Evaluation de la sécurité et de la tolérance

Dans les études ADVANCE MPI 1 et ADVANCE MPI 2, les critères d'évaluation de sécurité et de tolérance prédéfinis suivants, comparant Rapiscan à l'adénosine, ont atteint un niveau statistiquement significatif : (1) le score cumulé de présence et de sévérité des symptômes des groupes réunissant les rougeurs cutanées, les douleurs thoraciques et les dyspnées a été inférieur avec Rapiscan ($0,9 \pm 0,03$) à celui observé avec l'adénosine ($1,3 \pm 0,05$) ; et (2) les symptômes des groupes réunissant les rougeurs cutanées (21% versus 32%), les douleurs thoraciques (28% versus 40%) et les douleurs dans la gorge, le cou ou la mâchoire (7% versus 13%) ont été moins fréquents avec Rapiscan ; l'incidence des céphalées (25% versus 16%) a été supérieure avec Rapiscan.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rapiscan dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant des troubles de la perfusion myocardique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Rapiscan doit être administré par injection intraveineuse. Le profil de la concentration plasmatique du régadénoson en fonction du temps chez les volontaires sains est de nature multi-exponentielle et le modèle à 3 compartiments est le plus adapté pour le caractériser. La concentration plasmatique maximale du régadénoson est atteinte 1 à 4 minutes après l'injection de Rapiscan, ce qui coïncide avec l'apparition de la réponse pharmacodynamique (voir rubrique 5.1). La demi-vie de cette phase initiale est d'environ 2 à 4 minutes. Il s'ensuit une phase intermédiaire, avec une demi-vie de 30 minutes en moyenne, coïncidant avec la perte de l'effet pharmacodynamique. La phase finale consiste en une chute de la concentration plasmatique, avec une demi-vie d'environ 2 heures. Dans l'intervalle posologique de 0,003-0,02 mg/kg (ou environ 0,18-1,2 mg) chez les sujets sains, la clairance, la demi-vie finale et le volume de distribution ne semblent pas être dépendants de la dose.

Distribution

Le régadénoson se lie modérément aux protéines plasmatiques humaines (25-30%).

Biotransformation

La métabolisation du régadénoson chez l'être humain n'est pas connue. L'incubation du régadénoson avec des microsomes hépatiques de rat, de chien et humains, ainsi qu'avec des hépatocytes humains, n'a produit aucun métabolite détectable. Après administration intraveineuse de régadénoson radiomarqué au ^{14}C chez des rats et des chiens, la radioactivité a été excrétée majoritairement (85-96%) sous forme de régadénoson inchangé. Ces observations indiquent que la métabolisation du régadénoson ne joue pas un rôle majeur dans l'élimination du régadénoson.

Élimination

Chez les volontaires sains, 57% de la dose de régadénoson sont excrétés sous forme inchangée dans les urines (intervalle : 19-77%), avec une clairance rénale plasmatique moyenne d'environ 450 ml/min, c.-à-d. excédant le taux de filtration glomérulaire. Ceci signifie que la sécrétion tubulaire rénale joue un rôle dans l'élimination du régadénoson.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique au sein de la population incluant des données concernant des volontaires sains et des patients a montré que la clairance du régadénoson diminue parallèlement à la réduction de la clairance de la créatinine (CLcr) et augmente avec le poids corporel. L'âge, le sexe et l'origine ethnique ont des effets minimes sur les propriétés pharmacocinétiques du régadénoson.

Insuffisance rénale

L'élimination du régadénoson a été étudiée chez 18 sujets présentant divers niveaux d'insuffisance rénale et chez 6 sujets sains. Plus l'insuffisance rénale était importante, d'une intensité légère (CLcr de 50 à < 80 ml/min) à modérée (CLcr de 30 à < 50 ml/min) et à sévère (CLcr < 30 ml/min), plus la

proportion de régadénoson excrétée sous forme inchangée dans les urines et la clairance rénale était réduite, entraînant un allongement des demi-vies d'élimination et une augmentation de l'ASC par comparaison avec les sujets sains ($CL_{cr} \geq 80$ ml/min). Cependant, les concentrations plasmatiques maximales observées et les volumes de distribution estimés ont été similaires dans les différents groupes. Le profil de la concentration plasmatique en fonction du temps n'a pas été significativement modifié pendant les phases initiales suivant l'administration, phases au cours desquelles les effets pharmacologiques sont principalement observés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Les propriétés pharmacocinétiques du régadénoson chez les patients dialysés n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique

Plus de 55% de la dose de régadénoson sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et les facteurs réduisant la clairance n'ont pas d'effets sur la concentration plasmatique pendant les phases initiales suivant l'administration, phases au cours desquelles les effets pharmacologiques cliniquement significatifs sont observés. Les paramètres pharmacocinétiques du régadénoson n'ont pas été spécifiquement évalués chez les sujets présentant divers niveaux d'insuffisance hépatique. Cependant, l'analyse *a posteriori* des données issues des deux études cliniques de phase 3 a montré que les propriétés pharmacocinétiques du régadénoson n'étaient pas affectées chez le sous-groupe réduit de sujets dont les analyses biologiques suggéraient une insuffisance hépatique (élévation d'un facteur 2,5 des transaminases ou élévation d'un facteur 1,5 de la bilirubine sérique ou du temps de Quick). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

Sujet âgé

D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'âge a une influence mineure sur les propriétés pharmacocinétiques du régadénoson. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques du régadénoson dans la population pédiatrique (< 18 ans) n'ont pas encore été étudiés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique ou répétée, génotoxicité et développement embryo-fœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des signes de toxicité maternelle et fœtale ont été observés chez le rat et le lapin (réduction du poids fœtal, retards d'ossification [rats], réduction de la taille des portées et du nombre de fœtus vivants [lapins]) mais aucune tératogénicité n'a été constatée. La toxicité fœtale a été notée suite à des administrations quotidiennes répétées de régadénoson, mais à des doses suffisamment supérieures à la dose recommandée chez l'être humain. Les études concernant la fécondité et les études prénatales et post-natales n'ont pas été réalisées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique dihydraté
Phosphate de sodium monobasique hydraté
Propylène glycol
Edétate disodique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

48 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de solution dans un flacon à usage unique, en verre de type 1, avec un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule en aluminium.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament doit être inspecté visuellement avant administration afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur du produit.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.
Regent's Place
338 Euston Road
London NW1 3BT
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/643/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

06/09/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye, Hereford
HR3 5PG
Royaume-Uni

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 1.1 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EXTERNE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapiscan 400 microgrammes, solution injectable
Régadénoson

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 5 ml contient 400 microgrammes de régadénoson (80 microgrammes/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique dihydraté, phosphate de sodium monobasique hydraté, propylène glycol, édétate disodique, eau pour préparations injectables

Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon de 400 microgrammes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A usage diagnostique uniquement.

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Utiliser le produit uniquement dans des établissements médicaux disposant d'un matériel de surveillance et de réanimation cardiaques.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.
Regent's Place
338 Euston Road
London NW1 3BT
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/643/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

À usage unique strict.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rapiscan 400 microgrammes, solution injectable
Régadénoson
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

400 microgrammes

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rapiscan 400 microgrammes, solution injectable Régadénoson

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Rapiscan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Rapiscan
3. Comment Rapiscan est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rapiscan
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE RAPISCAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Rapiscan contient la substance active *régadénoson*. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « *vasodilatateurs coronariens* ». Il dilate les artères du cœur et accélère les battements du cœur. Ceci augmente le flux sanguin vers les muscles du cœur.

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Rapiscan est utilisé lors d'un examen d'imagerie du cœur particulier chez l'adulte appelé « *scintigraphie de perfusion myocardique* ».

L'examen utilise une substance radioactive appelée « *produit radiopharmaceutique* » pour générer des images. Ces images permettent de voir si le sang circule bien vers les muscles du cœur.

Habituellement, on utilise la marche sur un tapis roulant pour stresser le cœur avant l'examen. Pendant l'exercice, une faible quantité de produit radiopharmaceutique est injectée dans le corps, souvent en passant par une veine de la main. Des images du cœur sont ensuite prises, ce qui permet au médecin de voir si le muscle cardiaque reçoit suffisamment de sang lorsqu'il est soumis à un stress.

Rapiscan est utilisé en remplacement de l'effort physique lorsqu'une personne ne peut pas produire un effort suffisant pour l'examen.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR RAPISCAN

Votre médecin ne vous administrera pas Rapiscan

- si **vous êtes allergique** (*hypersensible*) au régadénoson ou à l'un des autres composants contenus dans Rapiscan (énumérés dans la rubrique 6 de cette notice).
- si vous avez une **fréquence cardiaque lente** (*bloc cardiaque de degré élevé ou atteinte du nœud sino-auriculaire*) et que vous ne portez pas de stimulateur cardiaque.
- si vous souffrez de **douleurs thoraciques** survenant de façon imprévisible (*angor instable*) et qu'un traitement n'a pas permis d'atténuer.
- si vous avez une **pression artérielle basse** (*hypotension*).
- si vous avez une **insuffisance cardiaque**.

Faites attention avec Rapiscan

Votre médecin doit être averti avant que vous receviez Rapiscan :

- si vous avez eu **récemment un grave problème cardiaque** (*par exemple, une crise cardiaque ou des rythmes cardiaques anormaux*).
- si vous avez un rythme cardiaque caractérisé par des battements de cœur très rapides ou irréguliers (fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire).
- si vous présentez un trouble du rythme cardiaque appelé **syndrome du QT long congénital**.
- si vous connaissez des épisodes de **bloc cardiaque** (pouvant ralentir le cœur) ou si vous avez une **fréquence cardiaque très lente**.
- si vous avez n'importe quelle **maladie du cœur** ou **des vaisseaux sanguins**, en particulier une maladie qui **s'aggrave** lorsque votre pression artérielle diminue, comme un volume sanguin faible (*en raison, par exemple, d'une diarrhée sévère ou d'une déshydratation ou de la prise de produits contre la rétention d'eau*), une inflammation autour du cœur (*péricardite*) et certaines formes de maladies valvulaires ou artérielles (*par exemple, une sténose aortique ou mitrale*).
- si vous avez une maladie qui provoque des crises convulsives (convulsions), par exemple épilepsie, ou si vous avez déjà présenté des crises convulsives.
- si vous avez de l'**asthme** ou une **maladie des poumons**.

Si vous êtes dans l'un de ces cas, **signalez-le à votre médecin avant l'injection**.

Enfants

Rapiscan ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Une prudence particulière est requise en cas d'utilisation des médicaments suivants :

- **La théophylline**, médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres maladies des poumons, **ne doit pas être utilisée pendant au moins 12 heures avant** de recevoir Rapiscan car elle peut bloquer l'effet de Rapiscan.
- **Le dipyridamole**, médicament utilisé pour empêcher la formation de caillots sanguins, **ne doit pas être utilisé pendant au moins deux jours avant** de recevoir Rapiscan car il peut modifier l'effet de Rapiscan.

Aliments et boissons

Ne consommez pas d'aliments ou de boissons contenant de la caféine (p. ex., thé, café, cacao, coca ou chocolat) pendant au moins 12 heures avant de recevoir Rapiscan car la caféine peut interférer avec l'effet de Rapiscan.

Grossesse et allaitement

Avant de recevoir Rapiscan, dites à votre médecin :

- si **vous êtes enceinte** ou pensez l'être. On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant l'utilisation de Rapiscan chez la femme enceinte. Des effets néfastes ont été observés lors des études chez l'animal mais on ignore s'il existe un risque chez l'être humain. Votre médecin ne vous donnera Rapiscan qu'en cas de nécessité absolue.
- si **vous allaitez**. On ne sait pas si Rapiscan peut passer dans le lait maternel. Vous ne recevrez ce médicament que si votre médecin le juge nécessaire. Vous devez éviter d'allaiter pendant au moins 10 heures après avoir reçu Rapiscan.

Demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rapiscan peut provoquer des sensations vertigineuses. Il peut causer d'autres symptômes (maux de tête ou essoufflement) pouvant nuire à votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ces effets ne durent généralement pas plus de 30 minutes. Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines tant que ces effets ne se sont pas atténués.

Informations importantes concernant certains composants de Rapiscan

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Après avoir reçu Rapiscan, vous recevrez une injection de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant 45 mg de sodium. À prendre en compte si vous devez limiter votre apport alimentaire en sodium.

3. COMMENT RAPISCAN EST-IL ADMINISTRÉ

Rapiscan vous sera administré par un professionnel de santé (médecin, infirmier ou autre personnel médical) dans un établissement médical disposant du matériel pour surveiller votre cœur et votre pression artérielle. Il sera injecté directement dans une veine, en une dose unique de 400 microgrammes dans 5 ml de solution. L'injection prendra environ 10 secondes. La dose injectée ne dépend pas de votre poids.

Vous recevrez également une injection de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (5 ml) et une injection d'une faible quantité de substance radioactive (produit radiopharmaceutique).

Lorsque vous aurez reçu Rapiscan, votre fréquence cardiaque augmentera rapidement. Votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle seront contrôlées.

Après l'injection de Rapiscan, vous devrez rester en position assise ou allongée jusqu'à ce que votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle reviennent à leur niveau normal chez vous. Le médecin, l'infirmier ou autre personnel médical vous indiquera quand vous pourrez vous relever.

L'examen de votre cœur (scintigraphie) sera effectué lorsque le produit radiopharmaceutique aura eu le temps d'atteindre le muscle cardiaque.

Si vous avez reçu plus de Rapiscan que vous n'auriez dû

Certaines personnes ont connu des rougeurs cutanées, des sensations vertigineuses et une accélération de leur fréquence cardiaque lorsqu'elles ont reçu plus de Rapiscan qu'elles n'auraient dû. Si votre médecin pense que vous présentez des effets indésirables sévères ou si les effets de Rapiscan durent trop longtemps, il/elle peut vous donner une injection d'un médicament appelé aminophylline pour réduire ces effets.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Rapiscan peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère. Ils apparaissent normalement peu de temps après l'injection de Rapiscan et **disparaissent habituellement en l'espace de 30 minutes.** Ils ne nécessitent généralement aucun traitement.

Des effets indésirables plus graves incluent :

- un arrêt soudain du cœur ou une détérioration du cœur, un bloc cardiaque (problème cardiaque survenant lorsque le signal électrique ne parvient pas à passer de la partie supérieure à la partie inférieure du cœur), des battements de cœur rapides
- une pression artérielle faible pouvant entraîner un évanouissement ou des mini attaques cérébrales (avec faiblesse du visage ou incapacité à parler)
- une réaction allergique, pouvant provoquer une éruption cutanée, une urticaire (papules et plaques rouges sur la peau), un gonflement (œdème) sous la peau près des yeux ou de la gorge, une sensation de constriction de la gorge et des difficultés pour respirer, peut survenir immédiatement ou de façon retardée après l'injection de Rapiscan.

Si vous pensez avoir des effets indésirables sévères, prévenez immédiatement votre médecin. Il/elle peut alors vous injecter un médicament appelé aminophylline pour réduire ces effets.

Effets indésirables très fréquents

(touchant plus de 1 utilisateur sur 10)

- maux de tête, sensations vertigineuses
- essoufflement
- douleur dans la poitrine
- modifications visibles sur l'enregistrement de l'activité du cœur (électrocardiogramme)
- rougeurs cutanées
- sensation de gêne dans l'estomac

Effets indésirables fréquents

(touchant 1 à 10 utilisateur(s) sur 100)

- douleur dans la poitrine (angor), rythmes cardiaques anormaux, accélération des battements du cœur, sensation qu'un battement de cœur a été sauté, que le cœur s'emballe, ou bat trop fort ou trop vite (palpitations)
- pression artérielle basse
- gorge serrée, irritation de la gorge, toux
- vomissements, nausées
- sensation de malaise ou de faiblesse
- transpiration excessive
- douleur dans le dos, les bras, les jambes, le cou ou la mâchoire
- sensation de gêne dans les os et les muscles
- fourmillements, perte de sensation, modifications du goût
- sensation de gêne dans la bouche

Effets indésirables peu fréquents

(touchant 1 à 10 utilisateur(s) sur 1 000)

- arrêt soudain du cœur ou lésion du cœur, bloc cardiaque (problème cardiaque survenant lorsque le signal électrique ne parvient pas à passer de la partie supérieure à la partie inférieure du cœur), ralentissement des battements du cœur
- convulsions, évanouissement, mini attaques cérébrales (avec faiblesse du visage ou incapacité à parler), baisse de réactivité (pouvant inclure un état comateux), tremblements, somnolences
- respiration rapide
- pression artérielle élevée, pâleur, refroidissement des extrémités
- vision trouble, douleur dans les yeux
- réaction allergique pouvant provoquer une éruption cutanée, une urticaire (papules et plaques rouges sur la peau), un gonflement (œdème) sous la peau près des yeux ou de la gorge, une sensation de constriction de la gorge, des difficultés pour respirer
- anxiété, difficultés à dormir
- sifflement dans les oreilles
- ballonnements, diarrhée, émission involontaire de selles
- rougeurs sur la peau
- douleur dans les articulations
- douleur ou gêne autour du site d'injection, douleur corporelle généralisée

Si un effet indésirable dure plus d'une heure ou vous inquiète (y compris les effets indésirables non mentionnés dans cette notice), parlez-en à un médecin ou un infirmier.

5. COMMENT CONSERVER RAPISCAN

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Rapiscan après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte après EXP.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur ou si des particules sont présentes.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Rapiscan

La substance active de Rapiscan est le régadénoson. Chaque flacon de 5 ml de Rapiscan contient 400 microgrammes de régadénoson.

Les autres composants sont : édétate disodique, phosphate disodique dihydraté, phosphate de sodium monobasique hydraté, propylène glycol, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Rapiscan et contenu de l'emballage extérieur

La solution injectable de Rapiscan est une solution limpide et incolore dénuée de particules visibles. Rapiscan est fourni dans une boîte contenant un flacon en verre de 5 ml à usage unique avec un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd.

Regent's Place

338 Euston Road

London NW1 3BT

Royaume-Uni

Fabricant :

AndersonBrecon (UK) Limited

Wye Valley Business Park

Hay-on-Wye, Hereford

HR3 5PG

Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Rapiscan doit être administré en injection rapide sur 10 secondes dans une veine périphérique à l'aide d'un cathéter ou d'une aiguille de calibre 22 ou de diamètre plus gros.

5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être administrés immédiatement après l'injection de Rapiscan.

Le produit radiopharmaceutique utilisé pour l'agent de scintigraphie de perfusion myocardique doit être administré 10-20 secondes après la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Le produit radiopharmaceutique peut être injecté directement dans le même cathéter que Rapiscan.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Ce médicament doit être inspecté visuellement avant administration afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur du produit.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit complet fourni dans la boîte.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la recommandation de modifier les termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

En prenant en compte son rapport d'évaluation du PSUR de Rapiscan, les conclusions scientifiques du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) sont les suivantes :

Depuis la mise sur le marché du régadénoson, 113 cas d'effets indésirables graves survenus dans le cadre d'une utilisation hors AMM ont été notifiés. Pendant la période couverte par ce rapport, l'étude 3606-CL-3004, qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité du régadénoson après une épreuve d'effort inadéquate, a été suspendue en raison d'un cas de syndrome coronarien aigu. Les modifications ultérieures du protocole de l'étude destinées à minimiser ce risque soulignent le fait préoccupant que chez certains patients présentant une cardiopathie ischémique, l'association du régadénoson et d'un effort physique peut entraîner un risque inacceptable. La sécurité et l'efficacité de l'association d'une épreuve d'effort et du régadénoson n'ont pas été établies. Par conséquent, il a été convenu d'actualiser le RCP pour refléter ces informations. Une mise en garde concernant le risque important possible de l'utilisation hors AMM du régadénoson en association avec une épreuve d'effort a été ajoutée dans le RCP.

Une analyse des cas de fibrillation/flutter auriculaire indique que le régadénoson peut provoquer une aggravation ou une récurrence d'une fibrillation auriculaire. Il a donc été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'actualiser la rubrique 4.4 du RCP en indiquant que le régadénoson doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de flutter ou de fibrillation auriculaire. Des cas d'aggravation ou de récurrence d'une fibrillation auriculaire après l'administration du médicament ayant été notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance, la rubrique 4.8 du RCP a également été actualisée pour préciser qu'en plus de provoquer une fibrillation auriculaire *de novo*, le régadénoson peut entraîner une aggravation ou une récurrence d'une fibrillation auriculaire.

La sécurité du régadénoson n'ayant pas été établie chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde récent car ces patients étaient exclus des études cliniques, il a été convenu qu'une mention doit être ajoutée à la rubrique 4.4 du RCP pour indiquer que le régadénoson doit être utilisé avec prudence dans cette population de patients.

Les données comparatives avec l'adénosine ont montré un risque accru de convulsions avec le régadénoson, ce qui pourrait refléter les différences dans l'activité pharmacologique des deux médicaments. Cependant, qu'il existe ou non réellement un risque plus élevé de crises convulsives avec le régadénoson, il a été convenu que la rubrique 4.4 du RCP doit être révisée pour minimiser ce risque en ajoutant une mise en garde pour les médecins concernant les facteurs de risque tels que des antécédents de crises convulsives.

La notice a été actualisée conformément aux modifications du RCP qui sont recommandées ci-dessus.

Le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs de la recommandation de modifier les termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques pour Rapiscan, l'avis du CHMP est que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant la substance active RÉGADÉNOSON est favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit qui sont proposées.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.