

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rapiscan 400 microgrammes, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
Solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Rapiscan est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pour :

- l'imagerie de perfusion myocardique (IPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.
- la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues (voir rubriques 4.2 et 5.1).

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 cardiaque.

Posologie

La dose recommandée 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 du

régadénoson, mais ne doit pas être utilisée si le seul but est de faire cesser une crise convulsive induite par Rapiscan (voir rubrique 4.4).

Le régadénoson 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

Utilisation pendant une IPM : 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.

Utilisation pendant une FFR : ce produit ne doit pas être administré plus de deux fois, à intervalle d'au moins 10 minutes, sur une période de 24 heures. En cas de deux administrations à intervalle d'au moins 10 minutes, sur une période de 24 heures, les données de sécurité complètes pour la deuxième injection de Rapiscan ne sont pas disponibles.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du régadénoson 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.

Imagerie de perfusion myocardique (IPM) :

- 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 protocole d'acquisition en IPM doit être conforme aux recommandations et bonnes pratiques cliniques.

Fraction du flux de réserve (FFR) :

- Rapiscan doit être administré en injection rapide de 10 secondes dans une veine périphérique, à l'aide d'un cathéter ou d'une aiguille de calibre 22.
- 10 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) doivent être administrés immédiatement après l'injection de Rapiscan.
- La FFR doit être mesurée comme la valeur la plus faible de Pd/Pa obtenue pendant l'hyperémie à l'état d'équilibre.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la 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

Le régadénoson 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. Le régadénoson 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 dus au régadénoson, mais ne doit pas être utilisée si le seul but est de faire cesser une crise convulsive induite par le régadénoson.

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 le régadénoson.

Le régadénoson doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde récent. Les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde récent (au cours des 3 mois précédents) étaient exclus des études cliniques menées en scintigraphie myocardique de perfusion (imagerie de perfusion par tomographie d'émission monophotonique (TEMP)), menées avec le régadénoson.

Les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde aigu, ou pendant les 5 jours suivant un infarctus du myocarde aigu, étaient exclus des études cliniques de mesure de la FFR.

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.

Élévation de la pression artérielle

Le régadénoson peut provoquer des augmentations cliniquement significatives de la pression artérielle pouvant entraîner une crise hypertensive chez certains patients (voir rubrique 4.8). Le risque d'augmentations significatives de la pression artérielle peut être plus élevé chez les patients présentant une hypertension non contrôlée. Il est recommandé de ne pas administrer le régadénoson jusqu'à ce que la pression artérielle soit bien contrôlée.

Association avec l'effort physique

L'utilisation de régadénoson 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.

Accidents ischémiques transitoires et accidents vasculaires cérébraux

Le régadénoson peut provoquer un accident ischémique transitoire (voir rubrique 4.8). Des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont également été rapportés dans le cadre du suivi post-autorisation.

Risque de crises convulsives

La prudence s'impose en cas d'administration de régadénoson 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 épileptogène (par exemple antipsychotiques, antidépresseurs, théophylline, tramadol, corticoïdes systémiques et quinolones).

L'aminophylline doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou qui ont des facteurs de risque de crises convulsives car elle peut prolonger une crise convulsive ou entraîner des crises multiples en raison de son effet proconvulsivant. Par conséquent, l'administration d'aminophylline si le seul but est de faire cesser une crise convulsive induite par le régadénoson n'est pas recommandée.

Fibrillation ou flutter auriculaire

Le régadénoson 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 régadénoson ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Bronchoconstriction

Le régadénoson peut engendrer une bronchoconstriction et un arrêt respiratoire (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients présentant une affection bronchoconstrictive connue ou suspectée, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les patients asthmatiques. Un traitement bronchodilatateur et un matériel de réanimation appropriés doivent être à disposition avant l'administration de régadénoson.

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 le régadénoson 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

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 médicament contenant des méthylxanthines, ainsi que tout médicament contenant de la théophylline pendant au moins 12 heures avant l'administration de régadénoson (voir rubrique 4.2).

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 régadénoson (voir rubrique 4.2).

Médicaments cardio-actifs

Dans des études cliniques, le régadénoson 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 du régadénoson.

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.

Le régadénoson n'inhibe pas significativement les transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-GP, BSEP, ENT1 ou ENT2 à 1 μ M. Les données sont insuffisantes pour conclure sur le risque d'interactions au niveau de ces transporteurs étant donné qu'une seule concentration a été évaluée dans la plupart des cas.

Le régadénoson pourrait avoir un effet inhibiteur modéré sur le transporteur rénal actif, OCT2, et serait vraisemblablement un substrat pour les transporteurs BCRP, ENT1 ou ENT2. Toutefois, compte tenu de la durée d'utilisation proposée, il est peu probable que les effets des transporteurs du médicament soient cliniquement pertinents.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du régadénoson chez la femme enceinte. Aucune étude du développement prénatal et post-natal n'a été menée chez l'animal. Dans les études du développement embryonnaire et fœtal, une fœtotoxicité a été notée, mais aucune tératogénicité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le régadénoson 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. L'excrétion du régadénoson dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir d'administrer du régadénoson, 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 régadénoson, 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 régadénoson.

Fertilité

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

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

L'administration de régadénoson 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 résolvent dans les 30 minutes suivant l'administration de régadénoson. En conséquence, on peut s'attendre à ce que le régadénoson 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 résolus.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez la plupart des patients ayant reçu du régadénoson lors des études cliniques, les effets indésirables ont été légers, transitoires (disparaissant généralement dans les 30 minutes suivant l'administration de régadénoson) 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%).

Le régadénoson 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, une élévation de la pression artérielle entraînant une hypertension et des crises hypertensives 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 du régadénoson, mais ne doit pas être utilisée si le seul but est de faire cesser une crise convulsive induite par le régadénoson (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). 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
Rare	Accident vasculaire cérébral
<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, sibilance
Fréquence indéterminée	Bronchospasme, arrêt respiratoire
<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	Érythème
<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 régadénoson (voir rubrique 4.4).

Bloc sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire

Le régadénoson peut 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 régadénoson ; un bloc AV transitoire du deuxième degré avec un battement manquant a été observé chez un patient ayant reçu du régadénoson. 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 régadénoson.

Hypotension

Les agonistes des récepteurs de l'adénosine, y compris le régadénoson, 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 régadénoson. 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.

Élévation de la pression artérielle

Lors des études cliniques, une augmentation de la pression artérielle systolique (\geq 50 mm Hg) a été observée chez 0,7 % des patients et une augmentation de la pression artérielle diastolique (\geq 30 mm Hg) chez 0,5 % des patients. Dans la plupart des cas, ces augmentations se sont résolues en 10 à 15 minutes, mais dans certains cas, elles ont persisté jusqu'à 45 minutes après l'administration.

Syndrome du QT long

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.

Céphalées

Des céphalées ont été signalées chez 27% des sujets ayant reçu du régadénoson 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* $< 1\%$).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

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 du régadénoson.

L'administration d'aminophylline, si le seul but est de faire cesser une crise convulsive induite par le régadénoson n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS 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 A₁ de l'adénosine ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) et une affinité très faible, voire nulle, pour les récepteurs A_{2B} et A₃ 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 CE₅₀ 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 A₁), 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 régadénoson (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 régadénoson est donc plus importante dans les régions perfusées par les artères normales que dans celles perfusées par les artères sténosées. C'est également le cas pour la mesure de la FFR pendant laquelle le flux sanguin myocardique maximal est diminué en présence de sténose sévère de l'artère coronaire.

Imagerie de perfusion myocardique (IPM)

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 régadénoson. Cependant, des augmentations de la fréquence cardiaque allant jusqu'à 42 bpm ont été rapportés dans la littérature (voir ci-dessous dans la rubrique IRM cardiaque avec l'agent de stress régadénoson) 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 régadénoson. 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 A2B et A3 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 A2B et A3 de l'adénosine. L'incidence d'une réduction du VEMS > 15% par rapport au niveau initial après administration de régadénoson 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 régadénoson 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 régadénoson 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 régadénoson 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 régadénoson (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 régadénoson (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 régadénoson et les patients sous placebo. Aucune corrélation entre la dyspnée et une réduction du VEMS n'a été mise en évidence.

Fraction du flux de réserve (FFR)

Effets hémodynamiques

Pendant la mesure de la FFR, le délai avant le pic d'hyperémie maximum était de 30 ± 13 secondes. La durée moyenne du plateau d'hyperémie était de 163 ± 169 secondes et l'hyperémie maximum a duré au moins 19 secondes chez 90 % des patients, cependant, chez les patients individuels, la durée de l'hyperémie a varié entre 10 secondes et plus de 10 minutes. L'hyperémie peut fluctuer entre un sous-maximum et un maximum jusqu'à ce qu'elle s'atténue lentement. La fenêtre de 10 secondes d'hyperémie à l'état d'équilibre peut être trop courte pour pouvoir procéder à des enregistrements étendus de la baisse de pression afin d'évaluer une maladie coronarienne complexe ou diffuse. Une administration répétée dans les 10 minutes, sauf chez les patients dont l'hyperémie a duré plus de 10 minutes, a provoqué un effet similaire sur le pic et sur la durée de l'hyperémie maximum.

Efficacité et sécurité clinique

Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité du régadénoson chez les patients pour lesquels une imagerie de perfusion avec agent de stress pharmacologique par Tomographie par Emission Monophotonique (TEMP), par Tomographie par Emission de Positons (TEP), par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cardiaque, et par Tomodensitométrie Multidétecteurs (TDM), ou pour les patients pour qui une mesure de la FFR pendant une angiographie coronaire invasive était indiquée.

Imagerie TEMP avec l'agent de stress régadénoson

L'efficacité et la sécurité du régadénoson pendant une imagerie TEMP avec l'agent de stress régadénoson 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. Après cet examen initial, les patients ont été randomisés de façon à recevoir soit du régadénoson soit de l'adénosine et ont alors passé un second examen de stress selon le même protocole d'imagerie TEMP 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%).

La comparaison entre les images obtenues avec le régadénoson 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 le régadénoson 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 le régadénoson 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 le régadénoson 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 le régadénoson 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)	Études 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 – régadénoson (\pm ET)	62 \pm 2%	63 \pm 3%	63 \pm 2%
Nombre de patients (n)	741	499	1 240
Différence entre les taux (régadénoson – 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).

Imagerie TEP avec l'agent de stress régadénoson

Une comparaison intra-individuelle du régadénoson (0,4 mg dans 5 ml en bolus) versus le dipyridamole (0,57 mg/kg pendant 4 minutes) a été réalisée lors d'une étude prospective chez 32 sujets (23 hommes et 9 femmes, âge moyen de 62 \pm 12,1 ans) dont 26 avaient un défaut de perfusion réversible déjà identifié lors d'un précédent examen TEP au ^{82}Rb réalisé avec l'agent de stress dipyridamole cliniquement indiqué et 6 avaient une probabilité pré-test < 5% de coronaropathie. L'étude a inclus des patients présentant un degré d'ischémie léger à modéré avec une petite proportion de patients présentant une ischémie modérée à sévère, et ces patients avaient une fonction ventriculaire gauche normale ou quasi-normale.

Dans cette étude l'injection de ^{82}Rb est réalisée rapidement après l'injection de régadénoson (c'est-à-dire que l'imagerie a commencé 2 minutes post-injection de ^{82}Rb). L'interprétation visuelle des images n'indique aucune différence pour le nombre de segments avec des défauts réversibles entre régadénoson et dipyridamole pour 30/32 d'images appariées.

Les résultats peuvent ne pas être généralisables aux patients avec temps de circulation ralentis associés à une insuffisance cardiaque gauche ou droite, une hypertension pulmonaire ou une obésité morbide, qui peuvent présenter un retard de transit du traceur arrivant après la phase du pic de vasodilatation.

IRM cardiaque avec l'agent de stress régadénoson

Une comparaison intra-individuelle de l'hyperémie provoquée au décours d'une IRM cardiaque avec l'agent de stress régadénoson versus l'adénosine a été réalisée lors d'une étude prospective sur une série de patients avec une large fourchette d'index de masse corporelle évaluée dans un cadre clinique. Une imagerie a été réalisée chez 28 sujets (12 femmes et 16 hommes) : 43% étaient obèses et 25% présentaient un ou plusieurs facteurs de risque coronarien connus. Une IRM avec du gadolinium a d'abord été réalisée au repos, puis pendant la perfusion d'adénosine (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) et 30 minutes plus tard avec le régadénoson (0,4 mg de 5 ml en bolus de 10 secondes). L'étude a montré que les 2 vasodilatateurs avaient une efficacité similaire sur la vasodilatation (bonne concordance entre la réserve de perfusion myocardique (RPM) mesurée avec l'adénosine et le régadénoson ($y = 1,1x - 0,06$, $r = 0,7$)). La population

étudiée ne représente probablement pas la diversité de corpulences explorées au quotidien en IRM cardiaque.

Une comparaison intra-individuelle du régadénoson par rapport à l'adénosine a été réalisée pour évaluer les effets des vasodilatateurs sur les volumes et la fonction ventriculaire observés lors d'une IRM cardiaque chez 25 sujets sains. Une IRM cardiaque a été réalisée suite à l'injection d'adénosine (140 µg/kg/min IV sur 6 min) et de régadénoson (0,4 mg IV sur 10 s), immédiatement après l'injection, puis à des intervalles de 5 minutes jusqu'à 15 minutes. La fréquence cardiaque maximale a été observée rapidement après l'administration d'adénosine et de régadénoson. L'augmentation immédiate de la fréquence cardiaque de base à maximale suite à l'administration d'un vasodilatateur était de 64 ± 8 à 96 ± 13 bpm pour l'adénosine contre 65 ± 13 à 107 ± 10 bpm pour le régadénoson. La fréquence cardiaque est revenue à la normale 10 min après l'injection d'adénosine, tandis qu'elle restait élevée 15 min après l'injection du régadénoson. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a augmenté immédiatement après l'injection des deux vasodilatateurs et est revenue à la normale après 10 minutes pour l'adénosine mais restait élevée à 15 minutes pour le régadénoson. Le régadénoson a entraîné une réduction d'amplitude similaire à la fois de l'indice du volume télédiastolique du ventricule gauche (iVTDTV) et de l'indice du volume télésystolique du ventricule gauche (iVTSVG) à 15 minutes tandis que l'index VTSVG s'est résolu à 15 min et l'index VTDVG est resté en dessous des valeurs de base post-adénosine.

Une comparaison intra-individuelle a été menée lors d'une étude prospective pour déterminer l'efficacité relative du régadénoson (400 µg en bolus), de l'adénosine (140 µg/kg/min durant 5 à 6 minutes) et du dipyridamole (0,56 mg/kg en 4 minutes) en quantifiant la perfusion myocardique lors d'une IRM cardiaque de stress et de repos chez 15 jeunes volontaires en bonne santé. Le protocole utilisé dans cette étude comme imagerie repos-stress est différent des protocoles actuellement utilisés : IRM cardiaque de perfusion de repos initiale, suivie vingt minutes plus tard par une imagerie de stress réalisée au pic de vasodilatation. Le régadénoson a provoqué un débit sanguin myocardique (DSM) de stress plus élevé que le dipyridamole et l'adénosine ($3,58 \pm 0,58$ contre $2,81 \pm 0,67$ contre $2,78 \pm 0,61$ mL/min/g, $p = 0,0009$ et $p = 0,0008$ respectivement). Le régadénoson a induit une fréquence cardiaque plus élevée que l'adénosine et le dipyridamole (respectivement 95 ± 11 contre 76 ± 13 contre 86 ± 12 battements/minute. Lorsque le DSM de stress a été ajusté pour la fréquence cardiaque, il n'y avait aucune différence entre le régadénoson et l'adénosine ($37,8 \pm 6$ contre $36,6 \pm 4$ µL/sec/g), mais les différences entre le régadénoson et le dipyridamole ont persisté ($37,8 \pm 6$ contre $32,6 \pm 5$ µL/sec/g, $p = 0,03$).

TDM avec l'agent de stress régadénoson

Une étude prospective de phase 2, multicentrique, ouverte, randomisée et croisée a été parrainée (**étude 3606-CL-2001**) pour établir la non-infériorité de l'imagerie TDM avec régadénoson par rapport à la TEMP avec régadénoson pour détecter la présence ou l'absence d'ischémie (défini comme 2 défauts de perfusion réversibles ou plus évalués visuellement) chez 110 patients avec coronaropathie suspectée ou connue adressés pour l'un de ces tests de diagnostic cliniquement indiqué. Les sujets ont été randomisés dans 1 des 2 séquences de procédures d'imagerie et pour subir à la fois une série de TEMP de repos et de stress et une série de TDM de repos et de stress. Le régadénoson a été administré à 0,4 mg dans 5 ml en bolus avant chaque série de TDM et de TEMP de stress. Alors que l'imagerie TEMP de stress au régadénoson a identifié 100 sujets comme ayant 0 – 1 défauts réversibles (c'est-à-dire pas d'ischémie) et 10 sujets comme ayant ≥ 2 défauts réversibles (c'est-à-dire ischémie), l'imagerie TDM de stress au régadénoson a identifié 85 et 25 sujets comme ayant 0 – 1 ou ≥ 2 défauts réversibles, respectivement. Le taux de concordance entre la TEMP sous stress au régadénoson et la TDM sous stress au régadénoson était de 87 % (IC à 95 % : 77 %, 97 %).

Epreuve d'effort sous-optimale

L'efficacité et la sécurité du régadénoson ont été évaluées dans l'essai EXERRT chez des patients subissant une épreuve d'effort sous-optimale au cours d'une étude randomisée, multicentrique, de non-infériorité où le régadénoson était administré soit à 3 minutes pendant la phase de récupération (effort avec régadénoson) ou au repos 1 heure après (régadénoson seul).

La totalité des 1404 patients ont eu une imagerie TEMP à l'inclusion conformément aux lignes

directrices ASNC 2009.

Les patients ont débuté l'exercice selon le protocole de Bruce standard ou modifié. Les patients qui n'ont pas atteint $\geq 85\%$ de la fréquence cardiaque maximale théorique attendue et/ou ≥ 5 des METS (équivalents métaboliques), ont été orientés vers une phase de récupération de 3-5 minutes de marche où pendant les 3 premières minutes de récupération, les patients ont été randomisés 1:1.

Ainsi, 1147 patients ont été randomisés en deux groupes : 578 patients avec administration de régadénoson post-effort dans le groupe effort avec régadénoson et 569 patients dans le groupe régadénoson seul soit à 3 minutes pendant la phase de récupération (effort avec régadénoson) ou administré au repos 1 heure plus tard (pour le groupe régadénoson seul).

Les patients des deux groupes (effort avec régadénoson et régadénoson seul) ont eu une imagerie de perfusion myocardique SPECT à 60-90 minutes après l'administration de régadénoson.

L'imagerie de perfusion myocardique au repos et l'imagerie de perfusion myocardique pour les groupes effort avec régadénoson et régadénoson seul ont constitué la phase MPI 1.

Ensuite les patients des deux groupes ont été ré-adressés 1-14 jours plus tard, pour subir une seconde imagerie de perfusion myocardique de stress avec régadénoson sans effort.

L'imagerie de perfusion myocardique au repos et l'imagerie de perfusion myocardique sans effort à 1-14 jours pour les deux groupes ont constitué la phase MPI 2.

Les images de MPI 1 et MPI 2 ont été comparées sur la présence ou l'absence de déficits de perfusion. Le niveau de correspondance entre les lectures MPI 1 (effort avec régadénoson) et MPI 2 était similaire au niveau de correspondance entre les lectures MPI 1 (régadénoson seul) et MPI 2.

Pour deux patients issus du groupe effort avec régadénoson, un effet indésirable cardiaque grave a été rapporté. Après revue des cas, les deux patients avaient développé des symptômes ischémiques et des modifications de l'ECG durant l'effort ou la phase de récupération avant l'administration de régadénoson.

Aucun effet indésirable cardiaque grave n'est apparu chez les patients recevant le régadénoson 1 heure après un effort inadéquat.

Mesure de la FFR

Pour la mesure de la FFR, cinq études indépendantes avaient été menées. Un total de 249 patients, faisant l'objet d'une indication clinique d'angiographie coronaire avec mesure invasive de la FFR, ont reçu du régadénoson, 88 d'entre eux ayant reçu deux fois le régadénoson. La FFR a été mesurée après perfusion IV d'adénosine et injection IV de régadénoson (400 μg). L'adénosine était administrée la première, suivie par le régadénoson car la durée de son hyperémie peut être imprévisible ; les valeurs mesurées de la FFR ont ensuite été comparées.

Les pathologies cardiovasculaires les plus fréquentes concernaient des patients ayant des antécédents médicaux d'hypertension, de dyslipidémie / hypercholestérolémie, diabète, tabagisme, ACP et IM antérieurs.

Pendant la mesure de la FFR, un diagnostic d'ischémie inductible a été posé en fonction de la mesure de la FFR of 0,8 (une valeur $>0,8$ représente l'absence d'ischémie inductible vs une valeur $\leq 0,8$ représente la présence d'ischémie inductible). L'adénosine a été considérée comme un étalon pour estimer la sensibilité, la spécificité et la proportion d'exactitude.

Étude	Sensibilité	Spécificité	Taux de concordance d'après le Kappa de Cohen
Stolker et al. 2015 (n=149)	98 %	97 %	0,94
van Nunen et al. 2015 (n=98)	98 %	95 %	0,94

Aminophylline

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 du régadénoson (voir rubrique 4.4).

Effets de la caféine

Une étude portant sur des patients adultes ayant une imagerie TEMP avec le régadénoson 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 régadénoson 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.

Évaluation 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 le régadénoson 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 le régadénoson ($0,9 \pm 0,03$) 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 le régadénoson ; l'incidence des céphalées (25% versus 16%) a été supérieure avec le régadénoson.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le régadénoson 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

Le régadénoson doit être administré par injection intraveineuse pendant une imagerie de perfusion myocardique (IPM) avec agent de stress pharmacologique. 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 du régadénoson, 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.

Injections multiples

Jusqu'à trois injections consécutives de régadénoson (100 et 200 µg) ont été testées chez des volontaires sains et deux doses consécutives de 400 µg ont été testées chez des volontaires sains ainsi que chez des patients évalués pour la FFR. Des augmentations transitoires, dépendantes de la dose, de la fréquence cardiaque sont survenues après administration de chaque dose de régadénoson, tandis qu'aucun effet lié à la dose constant n'a été observé sur la pression artérielle systolique. Une augmentation des concentrations plasmatiques moyennes a été observée en fonction de la dose et des doses successives chez les volontaires sains.

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 (CLCr ≥ 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 embryonnaire et 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique
Phosphate de sodium monobasique
Propylène glycol
Édétate 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

Flacon de 5 ml : 4 ans
Flacon de 7 ml : 2,5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite 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 de 5 ml ou 7 ml, 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 MARCHÉ

GE Healthcare AS
Nycoveien 1

NO-0485 Oslo
Norvège

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/643/001

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

Date de première autorisation : 06/09/2010

Date de dernier renouvellement : 24/04/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvège

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTERNE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rapiscan 400 microgrammes, solution injectable
régadénoson

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
À usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norvège

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/643/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rapiscan 400 microgrammes, solution injectable
Régadénoson
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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 car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient 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. Contenu de l'emballage et autres informations

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 « *imagerie de perfusion myocardique* ».

L'examen utilise un agent diagnostique 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 d'agent diagnostique 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.

Si vous êtes incapable de produire un effort physique suffisant pour soumettre votre cœur à un niveau de stress suffisant, Rapiscan sera injecté pour fournir au cœur un stress d'amplitude similaire pour augmenter le débit sanguin.

Rapiscan est également utilisé pendant le cathétérisme et l'imagerie des artères du cœur (angiographie coronaire invasive) pour élargir les artères du cœur afin de mesurer la différence de pression causée par un rétrécissement dans une ou plusieurs artères. Pendant le cathétérisme cardiaque, un tube long et fin appelé un cathéter est inséré, soit par votre artère fémorale ou radiale, puis enfilé via vos vaisseaux sanguins jusqu'à votre cœur. Le médecin qui procède au cathétérisme peut aussi vouloir mesurer la différence de pression (fraction du flux de réserve) due à un rétrécissement détecté dans une ou plusieurs des artères de votre cœur.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Rapiscan ?

Vous ne devez jamais recevoir Rapiscan

- 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** ;
- si **vous êtes allergique** au régadénoson ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir 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 avez une tension artérielle élevée qui n'est pas contrôlée, en particulier si elle a été accompagnée d'épisodes récents de saignements de nez, de maux de tête ou de vision trouble ou double ;
- si vous avez présenté des épisodes de mini-AVC (appelés accidents ischémiques transitoires) ;
- 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 de recevoir l'injection.**

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Rapiscan

Informez votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

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.

Rapiscan avec des 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**, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse. 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 administrera 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.

Rapiscan contient du sodium

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 d'agent diagnostique.

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 sera effectué lorsque l'agent diagnostique aura eu le temps d'atteindre le muscle cardiaque.

Pendant le cathétérisme des artères cardiaques, le médecin est susceptible de mesurer la différence de pression (également appelée la fraction de flux de réserve– FFR) due à un rétrécissement détecté dans une ou plusieurs des artères de votre cœur.

Si cela est jugé nécessaire, une deuxième dose de 400 microgrammes peut être injectée au moins 10 minutes après la première dose pour procéder à une mesure identique de la différence de pression pendant la même procédure de cathétérisme. La fréquence cardiaque et la pression artérielle feront l'objet d'une surveillance pendant la totalité de la procédure.

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 indésirables éventuels ?

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). Dans de rares cas, Rapiscan peut provoquer un accident vasculaire cérébral (appelé également accident cérébrovasculaire).
- 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.

Très fréquents

(peut affecter plus de 1 personne 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

Fréquents

(peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- 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

Peu fréquents

(peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- 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
- respiration sifflante
- 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

Fréquence indéterminée

(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- difficultés pour respirer (bronchospasme)
- arrêt respiratoire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rapiscan

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Rapiscan ne doit pas être utilisé si 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. Ces mesures permettront de protéger l'environnement. Les professionnels de santé seront responsables de la conservation et de l'élimination de ce médicament.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rapiscan

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

Les autres composants sont : édétate disodique, phosphate disodique, phosphate de sodium monobasique, 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 à usage unique avec un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium. Rapiscan est fourni dans un flacon en verre de 5 ml ou 7 ml.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norvège

Fabricant :

Millmount Healthcare Limited,

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath, K32 YD60,

Irlande

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH

Pfaffenrieder Str. 5

D-82515 Wolfratshausen,

Allemagne

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norvège

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA

Autres sources d'informations

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la 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.

L'agent diagnostique 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 %). L'agent diagnostique peut être injecté directement dans le même cathéter que Rapiscan.

Pour la mesure de la FFR, Rapiscan doit être administré sous forme d'injection rapide, d'une durée de 10 secondes, dans une veine périphérique à l'aide d'un cathéter ou d'une aiguille de calibre 22 ou supérieur. Un volume de 10 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doit être administré immédiatement après l'injection de Rapiscan. Les techniques standard de cathétérisme et de mesure de la FFR doivent être suivies et la FFR doit être mesurée comme la valeur la plus faible de Pd/Pa obtenue pendant l'hyperémie maximum à l'état d'équilibre.

Si cela est jugé nécessaire, une deuxième dose de 400 microgrammes peut être injectée au moins 10 minutes après la première dose pour procéder à une mesure de la FFR pendant la même procédure de cathétérisme.

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.