



## INFORMATION IMPORTANTE PRODUIT

Gentilly, le 26/09/2023

### A l'attention des pharmaciens hospitaliers

**Objet** : Tension d'approvisionnement en ADENOSCAN 30 mg/10 mL, solution pour perfusion / Mise à disposition de la spécialité ADENOSCAN® commercialisée par Sanofi au Royaume-Uni

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Dans le contexte actuel d'une tension d'approvisionnement en **ADENOSCAN 30 mg/10 mL, solution pour perfusion**, Sanofi Winthrop Industrie met à disposition à titre exceptionnel et transitoire, en accord avec l'ANSM, la spécialité **ADENOSCAN®** initialement destinée au Royaume-Uni.

Cette spécialité contient **la même substance active**, adénosine, **en même quantité** que la spécialité **ADENOSCAN 30 mg/10 mL, solution pour perfusion et le même excipient** (1,54 mmol de sodium, soit 35,4 mg de sodium par flacon).



Les conditions de conservation sont identiques : cette spécialité ne doit pas être conservée au réfrigérateur

Les éléments de conditionnement, y compris la notice de la spécialité importée sont rédigés en anglais.

La spécialité importée doit être utilisée selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialité ADENOSCAN 30 mg/10 mL, solution pour perfusion **commercialisée en France. Le RCP est disponible sur la base de données publique des médicaments ( <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61855583&typedoc=R> )**

A ce jour, nous estimons un retour à un approvisionnement normal de la spécialité ADENOSCAN 30 mg/10 mL, solution pour perfusion au cours du mois de janvier 2024,

Pour toute demande d'information, nous vous invitons à contacter notre Département d'Information Médicale et Scientifique du lundi au vendredi de 9h à 18h aux numéros suivants :

- Depuis la métropole : 
- Depuis les DROM-COM : 

Vous pouvez également nous adresser directement vos demandes d'information médicale en utilisant notre formulaire de contact.

Ce formulaire est disponible sur le site [sanofi.fr](http://www.sanofi.fr), dans la rubrique « nous contacter » (<http://www.sanofi.fr/fr/nous-contacter>), en cliquant sur le lien surligné en bleu, affiché avant les numéros de téléphone de l'information médicale.

Sanofi Winthrop Industrie prend en charge l'exploitation de cette spécialité importée, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou directement via le site de déclaration des effets indésirables [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant le nom et le numéro de lot du produit.

Conscient des désagréments engendrés par cette situation, je vous remercie pour votre compréhension et vous prie de croire, Madame, Monsieur et Cher Confrère, à l'assurance de mes salutations distinguées.

*Jean-Marc LACROIX* Electronically signed by: Jean-Marc  
LACROIX  
Reason: Signature  
Date: Sep 26, 2023 19:24 GMT+2

Jean-Marc LACROIX  
Pharmacien Délégué

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ADENOSCAN 30 mg/10 ml, solution pour perfusion**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 10 ml d'ADENOSCAN contient 30 mg d'adénosine (3 mg/ml).

Excipient à effet notoire : chaque flacon contient 1,54 mmol de sodium, soit 35,4 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

ADENOSCAN est une solution stérile, limpide, incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

ADENOSCAN intraveineux est un vasodilatateur coronarien destiné à être utilisé lors de la scintigraphie de perfusion myocardique lorsque l'épreuve d'effort est impossible à effectuer ou inappropriée.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

ADENOSCAN est destiné à l'usage hospitalier où les moyens de surveillance et de réanimation cardio-respiratoire sont immédiatement disponibles si besoin.

Il doit être administré comme pour une épreuve d'effort, sous surveillance cardiologique en ayant à disposition les moyens de réanimation cardio-respiratoire.

Durant l'administration d'ADENOSCAN, un contrôle continu de l'électrocardiogramme est nécessaire en raison du risque de survenue d'arythmie pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être contrôlées toutes les minutes.

#### Adultes

1. ADENOSCAN doit être administré non dilué en perfusion intraveineuse périphérique continue à la posologie de 140 microgrammes/kg/min pendant 6 minutes à l'aide d'une pompe à perfusion. Il est recommandé d'administrer ADENOSCAN et le produit radiopharmaceutique en des points d'injection différents afin d'éviter un effet bolus de l'adénosine.

2. Le produit radiopharmaceutique est injecté après 3 minutes de perfusion d'ADENOSCAN afin d'assurer un délai suffisant pour atteindre le pic du débit sanguin coronaire. La vasodilatation optimale est atteinte dans les 6 minutes après la perfusion d'ADENOSCAN.

3. Afin d'éviter un effet bolus de l'adénosine, la pression artérielle doit être mesurée au bras opposé à celui recevant la perfusion d'ADENOSCAN.

Le tableau ci-dessous est communiqué pour guider l'ajustement du débit de perfusion pour ADENOSCAN non dilué, en fonction du poids corporel (dose totale 0,84 mg/kg).

Poids du patient (kg)	Débit de perfusion (ml/min)
45-49	2,1
50-54	2,3
55-59	2,6
60-64	2,8
65-69	3,0
70-74	3,3
75-79	3,5
80-84	3,8
85 -89	4,0
90-94	4,2
95-99	4,4
100-104	4,7

### Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de l'adénosine chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

### Personnes âgées

Voir les recommandations posologiques chez l'adulte.

## **4.3. Contre-indications**

ADENOSCAN est contre-indiqué chez les patients présentant les pathologies suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, dysfonctionnement sino-auriculaire (maladie de l'oreille), à l'exception des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque.
- Syndrome du QT long.
- Hypotension artérielle sévère.
- Angor instable non stabilisé par un traitement médicamenteux.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Broncho-pneumopathies chroniques obstructives avec bronchospasme clinique (ex. asthme bronchique).
- Association avec le dipyridamole (voir rubrique 4.5).

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

ADENOSCAN est destiné à l'usage hospitalier où les moyens de surveillance cardiaque et de réanimation cardio-respiratoire sont immédiatement disponibles si besoin.

Pendant l'administration d'ADENOSCAN, il est nécessaire de contrôler l'ECG en continu, en raison de la survenue possible d'arythmies pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.2).

En raison du risque éventuel d'hypotension artérielle significative, ADENOSCAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant :

- Une sténose du tronc commun (gauche).
- Une hypovolémie non corrigée.
- Un rétrécissement valvulaire cardiaque.
- Un shunt gauche-droit.
- Une péricardite ou un épanchement péricardique.
- Un dysfonctionnement du système nerveux autonome.
- Une sténose carotidienne avec insuffisance vasculaire cérébrale.

La perfusion d'ADENOSCAN doit être interrompue chez tout patient présentant une hypotension artérielle persistante ou symptomatique.

Des cas d'accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, secondaires aux effets hémodynamiques de l'adénosine, ont été rapportés.

Des cas d'infarctus du myocarde peu de temps après la perfusion d'ADENOSCAN ont été rapportés.

ADENOSCAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant :

- Des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque sévère.
- Des troubles mineurs de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré, bloc de branche) qui pourraient être transitoirement aggravés durant la perfusion.
- Une fibrillation auriculaire, ou un flutter, spécialement chez ceux ayant une voie de la conduction accessoire, la conduction par cette voie anormale pouvant être favorisée.

ADENOSCAN peut entraîner des convulsions chez les patients sujets aux convulsions.

Il a été rapporté de rares cas de bradycardie sévère. Certains cas sont survenus chez des patients récemment transplantés ou chez des patients atteints de maladie sino-auriculaire occulte. La survenue d'une bradycardie sévère doit être considérée comme le signe d'une affection sous-jacente et doit conduire à l'arrêt du traitement. Une bradycardie sévère peut favoriser le développement de torsades de pointes, surtout en cas de prolongation de l'intervalle QT. Cependant, à ce jour, il n'a pas été rapporté d'observation de torsades de pointes lorsque l'on utilise l'adénosine en perfusion continue.

La survenue d'une insuffisance respiratoire (potentiellement fatale), d'une asystolie/arrêt cardiaque (potentiellement fatal), d'un angor, d'une bradycardie sévère ou d'une hypotension sévère doit aussi faire interrompre le traitement.

Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque récente (datant de moins de 1 an), une augmentation de la sensibilité cardiaque à l'adénosine a été observée.

L'adénosine peut déclencher ou aggraver un bronchospasme (voir rubriques 4.3 et 4.8).

ADENOSCAN contient 35,4 mg de sodium par flacon (3,54 mg de sodium par ml), ce qui équivaut à 1,77% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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

Le dipyridamole inhibe la capture cellulaire et le métabolisme de l'adénosine et potentialise l'action d'ADENOSCAN. Une étude a montré que le dipyridamole était susceptible de multiplier par quatre les effets de l'adénosine. De ce fait, il est conseillé de ne pas administrer ADENOSCAN à des patients traités par du dipyridamole. En cas d'utilisation indispensable d'ADENOSCAN, il faudra interrompre le dipyridamole 24 heures auparavant ou réduire de manière significative la dose d'ADENOSCAN.

L'aminophylline, la théophylline et les autres bases xanthiques sont des antagonistes compétitifs de l'adénosine et leur emploi doit être évité dans les 24 heures précédant l'utilisation d'ADENOSCAN.

La consommation d'aliments et des boissons contenant des bases xanthiques (thé, café, chocolat et des boissons au cola) doit être évitée au moins dans les 12 heures précédant l'utilisation d'ADENOSCAN.

L'adénosine peut interagir avec les médicaments qui perturbent la conduction cardiaque.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il y a peu ou pas de données relatives à l'utilisation de l'adénosine chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer la toxicité de l'ADENOSCAN sur les fonctions de reproduction. L'utilisation d'ADENOSCAN pendant la grossesse est déconseillée sauf si le médecin considère que les bénéfices attendus surpassent les risques potentiels.

##### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion dans le lait des métabolites de l'adénosine.

ADENOSCAN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets liés à l'activité pharmacologique de l'adénosine sont fréquents mais en général limités et de courte durée. En cas de survenue d'effet indésirable grave, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre la perfusion.

Les méthylxanthines, telles que l'aminophylline IV, ou la théophylline, ont été utilisées pour traiter les effets secondaires persistants (50-125 mg en injection intraveineuse lente).

Les effets indésirables sont classés par système organe/classe et par fréquence : très fréquent ( $> 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (y compris angio-oedème et réactions cutanées telles qu'urticaire et rash).

##### Affections cardiaques

- Fréquent : sous-décalage du segment ST, tachycardie ventriculaire soutenue ou non soutenue, bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4). La perfusion devra être interrompue en cas de survenue de bloc auriculo-ventriculaire prolongé du deuxième ou du troisième degré. En cas de survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré, les patients doivent être étroitement surveillés car, dans un quart des cas, le bloc évoluera vers un degré supérieur.
- Peu fréquent : bradycardie parfois sévère (voir rubrique 4.4).
- Fréquence indéterminée : asystolie/arrêt cardiaque (parfois fatal, en particulier chez les patients présentant une pathologie ischémique sous-jacente/des troubles cardiaques, voir rubrique 4.4), tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, artériospasme coronaire pouvant entraîner un infarctus du myocarde.

##### Affections du système nerveux

- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : étourdissements, sensation de « tête vide », paresthésies.
- Rare : tremblements, somnolence.
- Fréquence indéterminée : perte de connaissance/syncope, convulsions, particulièrement chez les patients prédisposés (voir rubrique 4.4).

##### Affections oculaires

- Rare : vision trouble.

##### Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Rare : acouphènes.

##### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Très fréquent : dyspnée (ou besoin de respirer profondément).

- Rare : bronchospasme (voir rubrique 4.4), congestion nasale.
- Très rare : insuffisance respiratoire (voir rubrique 4.4).
- Fréquence indéterminée : apnée/arrêt respiratoire.

Des cas d'issue fatale d'insuffisance respiratoire, de bronchospasme et d'apnée/arrêt respiratoire ont été rapportés.

#### **Affections gastro-intestinales**

- Très fréquent : gêne abdominale.
- Fréquent : sécheresse de la bouche.
- Peu fréquent : goût métallique.
- Fréquence indéterminée : nausées, vomissements.

#### **Affections du rein et des voies urinaires**

- Rare : impériosité mictionnelle.

#### **Affections vasculaires**

- Très fréquent : flush facial.
- Fréquent : hypotension artérielle, parfois sévère (voir rubrique 4.4).

#### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

- Très fréquent : douleur ou oppression thoracique, sensation de thorax serré/oppressé.
- Fréquent : gêne au niveau de la gorge, du cou et de la mâchoire.
- Peu fréquent : sueurs, gêne au niveau des bras, des jambes ou du dos, sensation d'inconfort général/de faiblesse/de douleur.
- Très rare : réactions au site d'injection.

#### **Affections des organes de reproduction et du sein**

- Rare : gêne au niveau des mamelons.

#### **Affections psychiatriques**

- Peu fréquent : nervosité.

#### **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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

### **4.9. Surdosage**

Un surdosage pourrait entraîner une hypotension artérielle sévère, une bradycardie ou une asystolie. La demi-vie plasmatique de l'adénosine étant très brève, les effets secondaires d'ADENOSCAN (s'ils apparaissent) devraient disparaître rapidement à l'arrêt de la perfusion. L'administration intraveineuse d'aminophylline ou de théophylline peut être nécessaire.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations cardiaques, code ATC : C01EB10.**

Nucléoside endogène avec effet vasodilatateur périphérique/anti-arythmique

#### **Mécanisme d'action**

L'adénosine est un vasodilatateur puissant au niveau de la plupart des lits vasculaires, à l'exception des artéioles rénales afférentes et des veines hépatiques où elle provoque une vasoconstriction. L'adénosine exerce ses effets pharmacologiques par l'intermédiaire d'une activation des récepteurs puriniques (récepteurs membranaires A1 et A2 à l'adénosine). Bien que l'on ignore le mécanisme exact par lequel l'activation des récepteurs de l'adénosine entraîne une relaxation du muscle lisse vasculaire, il semble qu'il se produise à la fois une inhibition du courant calcique entrant lent qui diminue l'entrée du calcium et une activation de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire des récepteurs A2 des cellules musculaires lisses. L'adénosine peut également réduire le tonus vasculaire en modulant la neurotransmission sympathique. La capture intracellulaire de l'adénosine se fait par l'intermédiaire d'un système de transport transmembranaire spécifique des nucléosides.

Dès son entrée dans la cellule, l'adénosine est rapidement phosphorylée par une adénosine kinase en adénosine monophosphate, ou bien désaminée par une adénosine désaminase en inosine. Ces métabolites intracellulaires de l'adénosine n'ont pas d'effet vaso-moteur.

#### **Effets pharmacodynamiques**

Les études par cathétérisme intracoronaire avec mesure Doppler du flux ont démontré que l'injection intraveineuse d'ADENOSCAN à la posologie de 140 microgrammes/kg/min provoquait une hyperhémie coronaire maximale (comparativement à l'injection intra-coronaire de papavérine) chez environ 90 % des sujets, dans les 2 à 3 minutes suivant le début de la perfusion.

La vitesse du débit coronaire revient à son niveau basal dans les une à deux minutes après arrêt de la perfusion d'ADENOSCAN.

L'augmentation du débit sanguin induite par ADENOSCAN est significativement plus importante dans les artères coronaires normales que dans les artères sténosées.

ADENOSCAN induit une redistribution du débit coronaire de l'endocarde vers l'épicarde, et une réduction du débit coronaire collatéral, à l'origine d'une ischémie régionale.

On a montré que la perfusion continue d'adénosine chez l'homme provoque une légère baisse dose-dépendante de la pression artérielle moyenne et un effet chronotrope positif dose-dépendant, vraisemblablement secondaire à la stimulation sympathique.

Cette élévation réflexe de la fréquence cardiaque débute plus tardivement que l'effet chronotrope/dromotrope négatif. Ces effets opposés s'observent principalement après l'injection d'un bolus expliquant ainsi l'usage potentiel de l'adénosine comme traitement des arythmies supraventriculaires lorsqu'elle est administrée en bolus ou comme vasodilatateur coronaire lorsqu'elle est administrée en perfusion.

Bien qu'ADENOSCAN modifie la conduction intra-myocardique, il a été utilisé efficacement et sans risque en association avec d'autres médicaments cardiotropes ou vaso-actifs tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les dérivés nitrés, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, les diurétiques, les digitaliques ou les anti-arythmiques.

### **Population pédiatrique**

Une revue de la littérature a permis d'identifier trois études dans lesquelles la perfusion intraveineuse d'adénosine était utilisée lors de la scintigraphie de perfusion myocardique à la dose de 0,14 mg/kg de poids corporel/min pendant 2 – 4 minutes chez des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans. L'étude la plus importante a inclus 47 patients âgés de 1 mois à 18 ans et a montré une sensibilité de 87 % (IC 52 - 97 %) et une spécificité de 95 % (IC 79 - 99 %) pour l'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire sous stress pharmacologique avec de l'adénosine intraveineuse à la dose de 0,14 mg/kg/min pendant 3 minutes. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans l'étude. Toutefois, les données actuellement disponibles sont considérées très limitées pour soutenir l'utilisation de l'adénosine à des fins diagnostiques dans la population pédiatrique.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Distribution**

Il est impossible d'étudier la pharmacocinétique de l'adénosine par les méthodes classiques. Elle est présente sous différentes formes dans toutes les cellules de l'organisme où elle joue un rôle important dans les systèmes de production et d'utilisation énergétiques. Un système efficace de récupération et de recyclage existe dans l'organisme, principalement au niveau des érythrocytes et des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

### **Élimination**

La demi-vie *in vitro* est estimée à moins de 10 secondes. La demi-vie *in vivo* est vraisemblablement encore plus courte.

Le rein et le foie n'étant pas impliqués dans la dégradation de l'adénosine exogène, l'efficacité d'ADENOSCAN ne devrait pas être modifiée par l'insuffisance rénale ou hépatique.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Comme l'adénosine est naturellement présente dans toutes les cellules vivantes, aucune étude animale du potentiel carcinogène d'ADENOSCAN (adénosine) n'a été réalisée.

Aucune étude contrôlée chez l'animal n'a été réalisée avec l'adénosine sur les fonctions de reproduction.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorure de sodium.

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**

La durée de conservation du produit non ouvert est de 3 ans.

Le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ne pas conserver au réfrigérateur.

Voir rubrique 6.3.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en verre type I avec bouchon en chlorobutyl, conditionnés par boîte de 6 flacons.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Voir rubrique 4.2.

Le produit est seulement à usage unique.

Toute fraction du flacon non utilisée immédiatement doit être éliminée de façon appropriée.

Le produit doit être contrôlé visuellement avant administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration. En cas de modification de l'apparence visuelle du produit, le flacon doit être éliminé.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 559 981 7 4 : 10 ml en flacon (verre). Boîte de 6.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

à compléter ultérieurement par le titulaire

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

à compléter ultérieurement par le titulaire

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Ne peut être administré que sous surveillance médicale stricte.