

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SonoVue, 8 microlitres par ml, poudre et solvant pour dispersion injectable.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Microbulles d'hexafluorure de soufre 8 microlitres par ml. Après reconstitution selon les instructions, 1 ml de la dispersion obtenue contient 8 microlitres d'hexafluorure de soufre sous forme de microbulles, ce qui correspond à 45µg. Excipients : voir 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour dispersion injectable.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est réservé au seul usage diagnostique. SonoVue est destiné à être utilisé au cours d'un examen échographique, afin d'améliorer l'échogénicité du sang, ce qui permet une amélioration du rapport signal/bruit. SonoVue doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen échographique sans produit de contraste ne permet pas de conclure.

#### 1- Examen Doppler des gros vaisseaux

**SonoVue augmente la précision dans la détection ou de l'exclusion d'anomalies des artères cérébrales et carotides extracrâniennes ou des artères périphériques, en améliorant le rapport signal/bruit en mode Doppler. SonoVue augmente la qualité de l'image Doppler du flux sanguin et la durée du rehaussement du signal cliniquement utile lors de l'examen de la veine porte.**

#### 2- Examen Doppler des microvaisseaux

**SonoVue améliore la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein au cours des examens Doppler, permettant une caractérisation plus spécifique des lésions.**

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés en échographie. La dispersion de microbulles est préparée avant usage par l'addition, par injection à travers le septum, de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% m/v au contenu du flacon. Celui-ci doit être vigoureusement agité quelques secondes jusqu'à dissolution complète du lyophilisat. Le volume désiré de dispersion peut être prélevé à l'aide d'une seringue à tout moment durant les 6 heures qui suivent la reconstitution. Juste avant aspiration dans la seringue, agiter de nouveau vigoureusement le flacon pour remettre les microbulles en suspension. SonoVue doit être administré juste après aspiration dans la seringue, par injection dans une veine périphérique. Chaque injection doit être suivie de l'administration de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% m/v.

Les doses recommandées pour SonoVue sont les suivantes : imagerie Doppler vasculaire : 2,4 ml. Au cours d'un même examen, une seconde injection de la dose recommandée peut être faite, lorsque jugé utile par le médecin.

**Sujets âgés** : les posologies recommandées s'appliquent également aux sujets âgés.

**Enfants** : La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans et le produit ne doit donc pas être utilisé chez eux.

#### 4.3 Contre-indications

SonoVue ne doit pas être administré chez les patients présentant une hypersensibilité à l'hexafluorure de soufre ou à l'un des autres composants de SonoVue.

L'emploi de SonoVue est contre-indiqué chez les patients **atteints d'une maladie coronarienne connue, d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable, d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une insuffisance cardiaque stade III et IV, de troubles du rythme sévères**, ainsi que chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, **d'une endocardite aiguë, d'une prothèse valvulaire**, d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg), d'une hypertension systémique non contrôlée ainsi que chez les patients adultes atteints d'un syndrome de détresse respiratoire. La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez la femme enceinte ou allaitante et, en conséquence, SonoVue ne doit pas être administré au cours de la grossesse ou de l'allaitement (voir section 4.6).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

**Il est recommandé de maintenir le patient sous une surveillance médicale étroite pendant l'administration de SonoVue et au moins 30 minutes après. Un équipement d'urgence et un personnel spécialisé doivent être à disposition.** La prudence est conseillée lorsque SonoVue est administré aux patients souffrant d'une pathologie pulmonaire cliniquement significative, notamment broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère. Le nombre de patients porteurs des pathologies suivantes et ayant reçu SonoVue au cours des essais cliniques étant limité la prudence est donc recommandée pour l'administration du produit en cas de : maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation **et/ou thromboembolie récente d'origine non cardiaque**, et stade terminal de maladie rénale ou hépatique. SonoVue n'est pas adapté aux patients sous assistance respiratoire ni à ceux souffrant de pathologie neurologique instable.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été mise en œuvre. Il n'existe aucune relation apparente avec la survenue d'événements indésirables durant les essais cliniques chez les patients recevant de façon concomitante diverses catégories de produits parmi les plus utilisés en pratique courante.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'exposition de la femme enceinte à SonoVue. Les études chez l'animal ne mettent en évidence aucun effet toxique sur la gestation et le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir section 5.3 données de sécurité préclinique). La prescription chez la femme enceinte doit se faire avec précautions. Aucune donnée n'existe sur le passage de l'hexafluorure de soufre dans le lait. En conséquence, des précautions s'imposent lors de l'administration du produit de contraste à des femmes allaitantes.

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

Compte tenu des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du produit, l'absence d'influence, ou une influence négligeable, est attendue lors de l'emploi de SonoVue, sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec SonoVue ont été, en général, sans gravité, transitoires et ont régressé spontanément sans séquelle.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées (2,3%), des réactions au point d'injection à type de douleur (1,4%), d'hématomes, de sensation de brûlures et de paresthésies (1,7%). Des modifications sans signification clinique de l'ECG, de la pression artérielle et de certains paramètres biologiques, ont également été observées.

Les événements indésirables rapportés parmi les 1.788 adultes ayant participé aux essais cliniques sont :

| Système organe  | Commun (>1/100, < 1/10)  | Peu fréquent (>1/1.000, <1/100)                         |
|---|--|---|
| Troubles métaboliques   |  | Hyperglycémie   |
| Manifestations neurologiques                                      | Céphalées  | Paresthésies, vertiges, insomnie, dysgueusie            |
| Troubles oculaires  |  | Vision floue  |
| Troubles vasculaires  |  | Vasodilatation  |
| Troubles respiratoires et manifestations thoraciques              |  | Pharyngite, sensation de douleur au niveau des sinus    |
| Troubles gastro-intestinaux                                       | Nausées  | Douleurs abdominales                                    |
| Manifestations cutanées   |  | Prurit, éruption érythémateuse                          |
| Atteintes de l'appareil locomoteur                                |  | Douleurs rachidiennes                                   |
| Manifestations générales et liées aux conditions d'administration | Douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, à type d'hématome, de sensation de brûlure et paresthésie | Douleurs thoraciques, douleurs non spécifiées, asthénie |

Un cas de parésie sensitivo-motrice a été rapporté.

#### **Après commercialisation :**

***De rares cas suggérant une hypersensibilité, pouvant inclure : érythème cutané, bradycardie, hypotension ou choc anaphylactique ont été rapportés suite à l'injection de SonoVue. Parmi ces cas, chez les patients porteurs d'une pathologie coronarienne sous-jacente, la bradycardie et l'hypotension ont été accompagnées d'une ischémie myocardique et/ou d'un infarctus du myocarde. Dans de très rares cas, une évolution fatale, avec association temporelle avec l'administration de SonoVue, a été rapportée. Chez tous ces patients existait, de manière sous-jacente, un risque élevé de complications cardiovasculaires majeures qui aurait pu conduire au décès.***

#### 4.9 Surdosage

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En conséquence, aucun signe ni symptôme de surdosage ne peut être décrit. Au cours d'une étude de phase I, des doses allant jusqu'à 56 ml de SonoVue ont été administrées chez le volontaire sain sans que des événements indésirables graves ne soient rapportés. En cas de surdosage, le patient devra être mis en observation et un traitement symptomatique sera instauré.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : produit de contraste pour échographie ATC code : V08DA.  
L'addition de solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v à la poudre du lyophilisat, suivie d'une agitation vigoureuse, entraîne l'apparition de microbulles d'hexafluorure de soufre. Les microbulles ont un diamètre moyen d'environ 2,5 µm, avec 90 % d'entre elles ayant un diamètre inférieur à 6 µm et 99 % un diamètre inférieur à 11 µm. Un ml de SonoVue contient 8 µl de microbulles. L'interface entre les bulles d'hexafluorure de soufre et le milieu aqueux agit comme un réflecteur du faisceau d'ultrasons, améliorant ainsi l'échogénéité du sang et augmentant le contraste entre le sang et les tissus environnants. L'intensité du signal réfléchi dépend de la concentration en microbulles et de la fréquence du faisceau d'ultrasons. Aux doses proposées en clinique, SonoVue a permis d'obtenir une augmentation nette de l'intensité du signal de plus de 2 minutes en échographie en mode-B et de 3 à 8 minutes en imagerie Doppler des gros vaisseaux et des micro-vaisseaux. L'hexafluorure de soufre est un gaz inerte, faiblement soluble et doué d'innocuité. La littérature rapporte l'emploi de ce gaz dans l'étude de la physiologie respiratoire et pour la rétinopexie pneumatique.

#### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La quantité totale d'hexafluorure de soufre administrée dans une dose clinique est extrêmement faible (dans une dose de 2 ml les microbulles contiennent 16 µl de gaz). L'hexafluorure de soufre se dissout dans le sang et est ensuite expiré. Après une administration intraveineuse unique à des volontaires sains de 0,03 ou 0,3 ml/kg de SonoVue (environ 1 et 10 fois la dose maximale administrée au cours d'un examen), l'hexafluorure de soufre a été éliminé rapidement. La demi-vie d'élimination terminale a été de 12 minutes (allant de 2 à 33 minutes). Plus de 80 % de l'hexafluorure de soufre administré ont été retrouvés dans l'air expiré dans les 2 minutes qui ont suivi l'injection et pratiquement 100 % dans les 15 minutes. Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire interstitielle, le pourcentage de la dose retrouvée dans l'air expiré avoisine les 100 % et la demi-vie d'élimination terminale a été similaire à celle mesurée chez les volontaires sains.

#### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme au vu des études conventionnelles de sécurité de pharmacologie, de génotoxicité et de toxicité de la reproduction. Des lésions caecales observées dans certaines études avec administration répétée chez le rat, mais pas chez le singe, ne sont pas transposables à l'homme dans les conditions normales d'administration.

### 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1 Liste des excipients

Poudre : Macrogol 4000 – Distéaroylphosphatidylcholine - Dipalmitoylphosphatidylglycérol sodé - Acide palmitique.  
Solvant : Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.

#### 6.2 Incompatibilités

SonoVue ne doit être mélangé à aucun autre médicament, à l'exception du solvant fourni.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans. Après reconstitution, la stabilité physique et chimique a été démontrée sur une durée de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les conditions et la durée de conservation avant l'emploi sont de l'entière responsabilité de l'utilisateur.

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

Aucune.

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

Présentation 01 (avec le système intégral de transfert Bio-Set) :

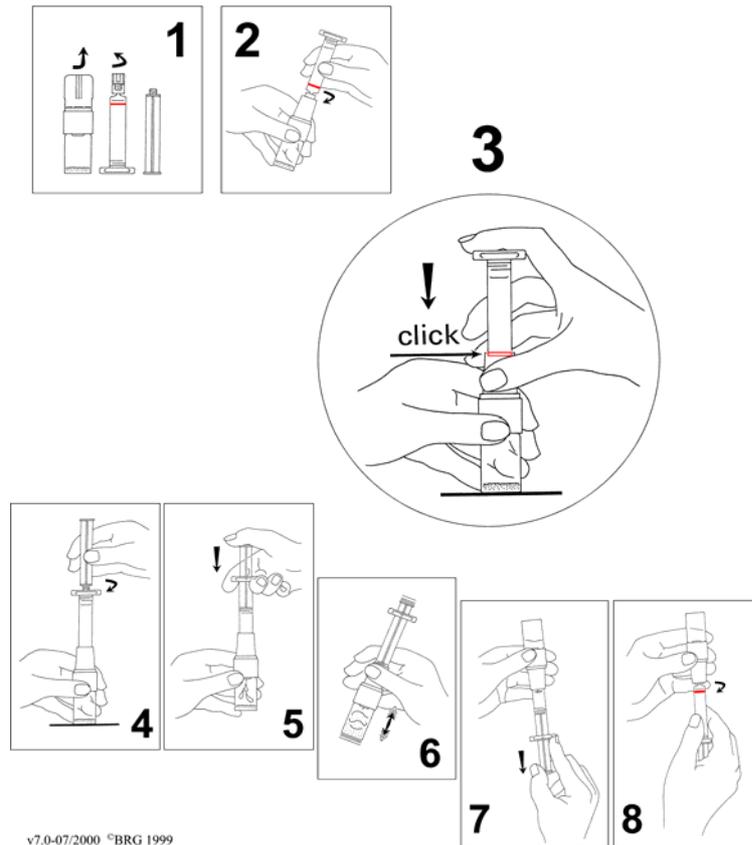
25 mg de poudre lyophilisée sèche sous atmosphère d'hexafluorure de soufre, en flacon de verre incolore de type I, avec fermeture en élastomère. Système séparé de transfert. Seringue pré-remplie en verre de type I, contenant 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

Présentation 02 (avec le système de transfert Mini-Spike) : 25 mg de poudre lyophilisée sèche sous atmosphère d'hexafluorure de soufre, en flacon de verre incolore de type I, avec fermeture en élastomère. Système de transfert séparé. Seringue pré-remplie en verre de type I, contenant 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination**

Avant l'utilisation, examiner le produit afin de s'assurer que le flacon et la fermeture sont intacts. SonoVue doit être préparé avant administration par l'injection, à travers le septum, de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % dans le contenu du flacon. Celui-ci doit être ensuite agité vigoureusement durant 20 secondes, après quoi le volume désiré de dispersion peut être prélevé dans une seringue, comme indiqué ci-après selon la présentation.

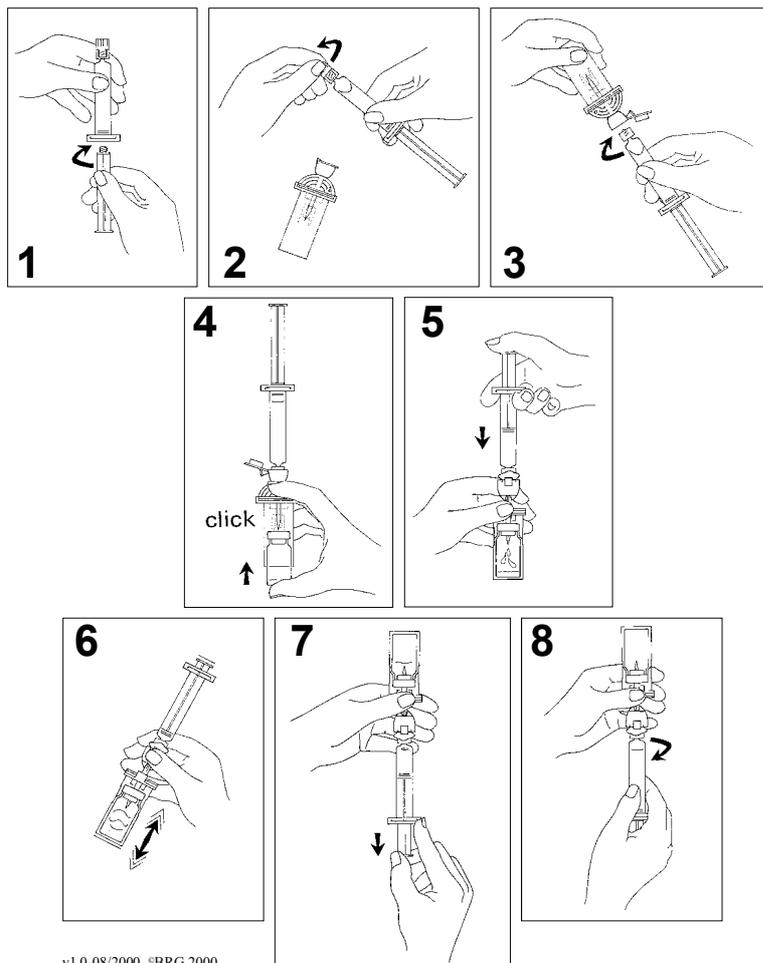
Présentation 01 (avec le système intégral de transfert Bio-Set) :



v7.0-07/2000 ©BRG 1999

- 1- Retirer le capuchon du flacon et celui de la seringue.
- 2- Connecter la seringue (sans le piston) au système de transfert Bio-Set, en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.
- 3- Tout en tenant le flacon vertical sur une table, appuyer fermement sur la seringue jusqu'à disparition de la ligne rouge dans le tube blanc du système de transfert avec un déclic.
- 4- Connecter le piston sur la seringue en le vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.
- 5- Vider le contenu de la seringue dans le flacon en appuyant sur le piston.
- 6- Agiter vigoureusement durant 20 secondes pour mélanger tous les composants du flacon (liquide blanc laiteux).
- 7- Retourner le système et aspirer doucement SonoVue dans la seringue.
- 8- Dévisser la seringue du système de transfert.

Présentation 02 (avec système de transfert séparé Mini-Spike) :



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

- 1- Fixer le piston en le vissant sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre.
- 2- Ouvrir l'enveloppe du système de transfert Mini-Spike et enlever le capuchon de la seringue.
- 3- Ouvrir le capuchon du système de transfert et connecter le système à la seringue en le vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.
- 4- Retirer le disque de plastique protecteur Flipcap du flacon. Glisser le flacon dans le manchon transparent du système de transfert et appuyer fermement pour verrouiller le flacon dans son emplacement.
- 5- Vider le contenu de la seringue dans le flacon, en appuyant sur le piston.
- 6- Agiter vigoureusement durant 20 secondes pour mélanger tous les composants du flacon (liquide blanc laiteux).
- 7- Retourner le système et aspirer doucement SonoVue dans la seringue.
- 8- Dévisser la seringue du système de transfert.

SonoVue doit être administré immédiatement par injection dans une veine périphérique. Lorsque SonoVue n'est pas utilisé immédiatement après sa reconstitution, la dispersion de microbulles doit être agitée à nouveau avant d'être prélevée dans une seringue. La stabilité physique et chimique de la dispersion de microbulles a été démontrée sur 6 heures. Chaque flacon n'est destiné qu'à un seul examen. Tout reliquat de dispersion non utilisé à la fin d'un examen doit être éliminé.

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

BRACCO International B.V. - Strawinskyalaan 3051 - 1077ZX Amsterdam -Pays-Bas

#### 8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/01/177/001 (357 562-3)

EU/1/01/177/002 (357 564-6)

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

26 mars 2001

#### 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

18 mai 2004