

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'échogénéité 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 amplification de contraste ne permet pas de conclure.

Echocardiographie

SonoVue est un produit de contraste pour échocardiographie, traversant le lit capillaire pulmonaire, utilisé chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire connue ou suspectée. Il permet l'opacification des cavités cardiaques et améliore la définition du relief endocardique du ventricule gauche.

Examen Doppler des gros vaisseaux

SonoVue augmente la précision dans la détection ou 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.

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 Doppler.

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. Ce dernier 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 rapide de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% m/v.

Les doses recommandées pour SonoVue sont les suivantes :

échographie en mode B des cavités cardiaques, au repos ou de stress : 2 ml;
imagerie Doppler vasculaire : 2,4 ml.

Au cours d'un même examen, une seconde injection de la dose recommandée peut être faite, lorsque cela est 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, **ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu ou atteints d'une cardiopathie ischémique instable notamment : infarctus du myocarde en phase de constitution ou en évolution, angor typique de repos dans les 7 jours précédents, aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents, intervention récente sur les artères coronaires ou tout autre facteur suggérant une instabilité clinique (par exemple, altération récente de l'ECG, modification des paramètres cliniques ou biologiques)**, d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une insuffisance cardiaque stade III ou IV, ou de troubles du rythme sévères.

SonoVue est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, 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

Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque. Il faut souligner que l'échocardiographie de stress, qui peut être responsable d'un épisode simulant l'ischémie, peut potentialiser le risque lié à l'utilisation de SonoVue.

En conséquence, l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'une échocardiographie de stress, doit être réservée aux patients cliniquement stables, c'est-à-dire en l'absence de douleur thoracique ou de modification de l'ECG dans les deux jours qui précèdent.

L'électrocardiogramme et la pression artérielle doivent être étroitement surveillés lors de l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'un examen échocardiographique utilisant un agent pharmacologique de stress (par exemple avec la dobutamine).

Une attention particulière doit être apportée au suivi des patients porteurs d'une maladie ischémique cardiaque, car, chez ces patients, les réactions de type allergique et/ou de vasodilatation peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Un matériel d'urgence et du personnel spécialisé **doivent** être immédiatement disponibles.

Une attention particulière sera apportée lors de l'administration de SonoVue chez les patients porteurs de maladie pulmonaire cliniquement significative, notamment bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.

Une surveillance médicale étroite du patient est recommandée au cours de l'administration de SonoVue et au moins pendant les 30 minutes qui suivent cette administration.

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: **endocardite aiguë, prothèses valvulaires**, maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation et/ou accident thromboembolique récent, 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.

Au cours des études chez l'animal, l'emploi des agents de contraste pour échographie a entraîné des effets indésirables biologiques (notamment lésion des cellules endothéliales, rupture capillaire) par interaction avec le faisceau d'ultrasons. Bien que ces effets n'aient pas été rapportés chez l'homme, l'emploi d'un faible index mécanique est recommandé.

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'est apparu aucune relation apparente avec la survenue d'évènements 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 de SonoVue à des femmes enceintes 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	Fréquent (>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, manifestations thoraciques et médiastinales		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 de paresthésie	Douleurs thoraciques, douleur, asthénie

Un cas de parésie sensitivo-motrice a été rapporté.

Données obtenues après la commercialisation :

De rares cas suggérant une hypersensibilité, pouvant inclure : un érythème cutané, une bradycardie, une hypotension ou un 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, comportant un lien chronologique 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 8µl 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'échogénicité 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 **pendant plus de 2 minutes en échocardiographie 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 dans les solutions aqueuses 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 cœcales 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

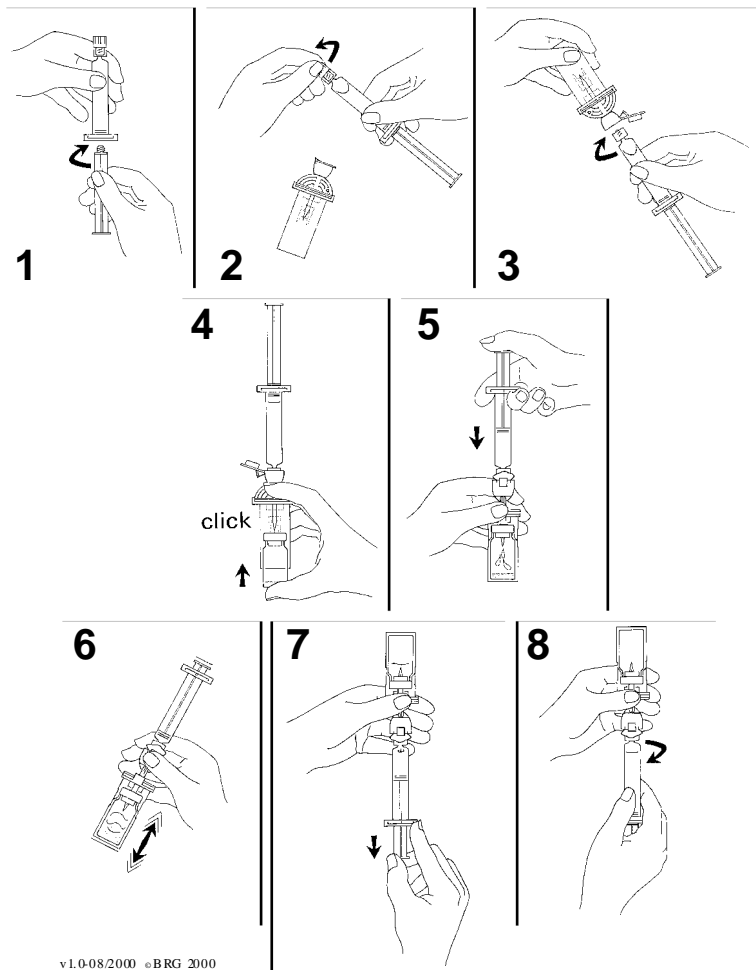
25 mg de poudre lyophilisée sèche sous atmosphère d'hexafluorure de soufre, en flacon de verre incolore de type I, avec fermeture en élastomère.

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.



- 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.
Strawinskylaan 3051
1077ZX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/01/177/002

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

26 mars 2001

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

27 septembre 2004

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I – Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement ; prescription réservée aux spécialistes suivants : angiologues, cardiologues, neurologues, radiologues, réanimateurs médicaux et anesthésistes réanimateurs.

357 564-6 : boîte de 1 flacon, de 1 seringue pré-remplie et de 1 système de transfert Minispiké – 92,55 € - Remb. Séc. Soc. 65% et coll.

ALTANA Pharma – 389, rue du Pressoir – 77350 Le Mée-sur-Seine.