

Monographie de produit



SonoVue^{MD}

Suspension d'hexafluorure de soufre pour injection

AGENT DE CONTRASTE POUR ÉCHOGRAPHIE DIAGNOSTIQUE (MICROBULLES)



PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1	INDICATIONS	5
1.1	ENFANTS	5
1.2	PERSONNES ÂGÉES	5
2	CONTRE-INDICATIONS	5
3	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1	[LAISSÉ VIDE INTENTIONNELLEMENT]	
4.2	DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE	6
4.3	RECONSTITUTION	6
5	SURDOSAGE	8
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1	POPULATIONS PARTICULIÈRES	12
7.1.1	FEMMES ENCEINTES	12
7.1.2	ALLAITEMENT	12
7.1.3	ENFANTS	12
7.1.4	PERSONNES ÂGÉES	13
8	EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1	APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.2	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES	13
8.2.1	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES – ENFANTS	15
8.3	EFFETS INDÉSIRABLES PEU COURANTS OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES	15
8.4	RÉSULTATS DE LABORATOIRE ANORMAUX : HÉMATOLOGIQUE, CHIMIE CLINIQUE ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES	16
8.5	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1	[LAISSÉ VIDE INTENTIONNELLEMENT]	
9.2	APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.3	[LAISSÉ VIDE INTENTIONNELLEMENT]	
9.4	INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT	17
9.5	INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT	17
9.6	INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE	17
9.7	INTERACTIONS MÉDICAMENT-TESTS DE LABORATOIRE	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	MODE D'ACTION	18
10.2	PHARMACODYNAMIE	18
10.3	PHARMACOCINÉTIQUE	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	26
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	27
14	ESSAIS CLINIQUES	28
14.1	CONCEPTION DE L'ESSAI ET CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DE L'ÉTUDE	28
14.2	RÉSULTATS DE L'ÉTUDE	29
15	[LAISSÉ VIDE INTENTIONNELLEMENT]	
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 34

PARTIE I

RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SonoVue^{MD} (hexafluorure de soufre) est indiqué pour rehausser l'échogénicité du sang lors d'examens échographiques afin de générer un meilleur rapport signal-bruit. SonoVue ne doit être utilisé que chez les patients dont les résultats d'examens sans agent de contraste se sont révélés non concluants.

- **Délimitation de l'endocarde** : SonoVue peut être utilisé lors de l'examen échocardiographique chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires présumées ou avérées, pour améliorer la visualisation des cavités cardiaques et des limites de l'endocarde, et ainsi évaluer plus précisément les mouvements de la paroi ventriculaire gauche.
- **Exploration diagnostique des vaisseaux** : SonoVue permet un dépistage plus précis des anomalies des artères cérébrales et extracrâniennes carotidiennes et périphériques (ou leur exclusion) en facilitant la mesure Doppler du débit sanguin. SonoVue accroît la qualité de l'image Doppler et prolonge la durée du rehaussement du signal cliniquement utile au niveau des artères abdominales et rénales et de la veine porte.
- **Évaluation du reflux vésico-urétéral** : SonoVue est indiqué pour évaluer un reflux vésicourétéral soupçonné ou avéré dans le cadre d'une échographie des voies urinaires chez l'enfant.

1.1 ENFANTS

(< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez l'enfant dans le cas d'une échocardiographie ni dans celui d'une évaluation diagnostique des vaisseaux.

1.2 PERSONNES ÂGÉES

(> 65 ans) : Les données provenant des études cliniques et de l'expérience semblent indiquer que l'utilisation du produit chez le patient âgé n'est associée à aucune différence sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **7.1 Populations particulières**).

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié qui est expérimenté dans l'utilisation des agents de contraste pour échographie diagnostique et dans la prise en charge des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions allergiques graves. L'administration du traitement et la prise en charge de ses complications sont possibles uniquement si l'on dispose de toutes les infrastructures de diagnostic et de soins.

2 CONTRE-INDICATIONS

SonoVue est contre-indiqué :

- chez les patients qui sont hypersensibles à l'hexafluorure de soufre ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**;
- chez les patients qui présentent un shunt droite-gauche connu. Chez ces patients, des microbulles peuvent échapper à la filtration pulmonaire et entrer directement dans la circulation artérielle;
- chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire grave (pression artérielle pulmonaire supérieure à 90 mm Hg), d'hypertension systémique non maîtrisée ou du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

SonoVue ne doit pas être administré en association avec de la dobutamine aux patients atteints d'un trouble évoquant une instabilité cardiovasculaire pour le traitement duquel la dobutamine est contre-indiquée.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Des réactions allergiques graves ont été observées chez des patients ayant reçu SonoVue (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire**, **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

Des réactions cardiopulmonaires graves, y compris la mort, se sont produites pendant ou après l'injection de SonoVue (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire**). La plupart des réactions graves surviennent dans les 30 minutes suivant l'administration.

- Évaluer tous les patients pour déceler la présence de tout trouble incompatible avec l'administration de SonoVue (voir la section **2 CONTRE-INDICATIONS**).
- Toujours disposer d'un équipement de réanimation et d'un personnel bien formé (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE

Délimitation de l'endocarde : La dose recommandée de SonoVue pour la visualisation des cavités cardiaques et des limites de l'endocarde est de 2 mL, par injection intraveineuse administrée sous forme de bolus durant l'échocardiographie au repos ou à l'effort. Le débit d'injection recommandé est de 2 mL sur une période d'une seconde. Au cours d'un seul et même examen, une seconde injection de 2 mL peut être administrée si le médecin le juge nécessaire.

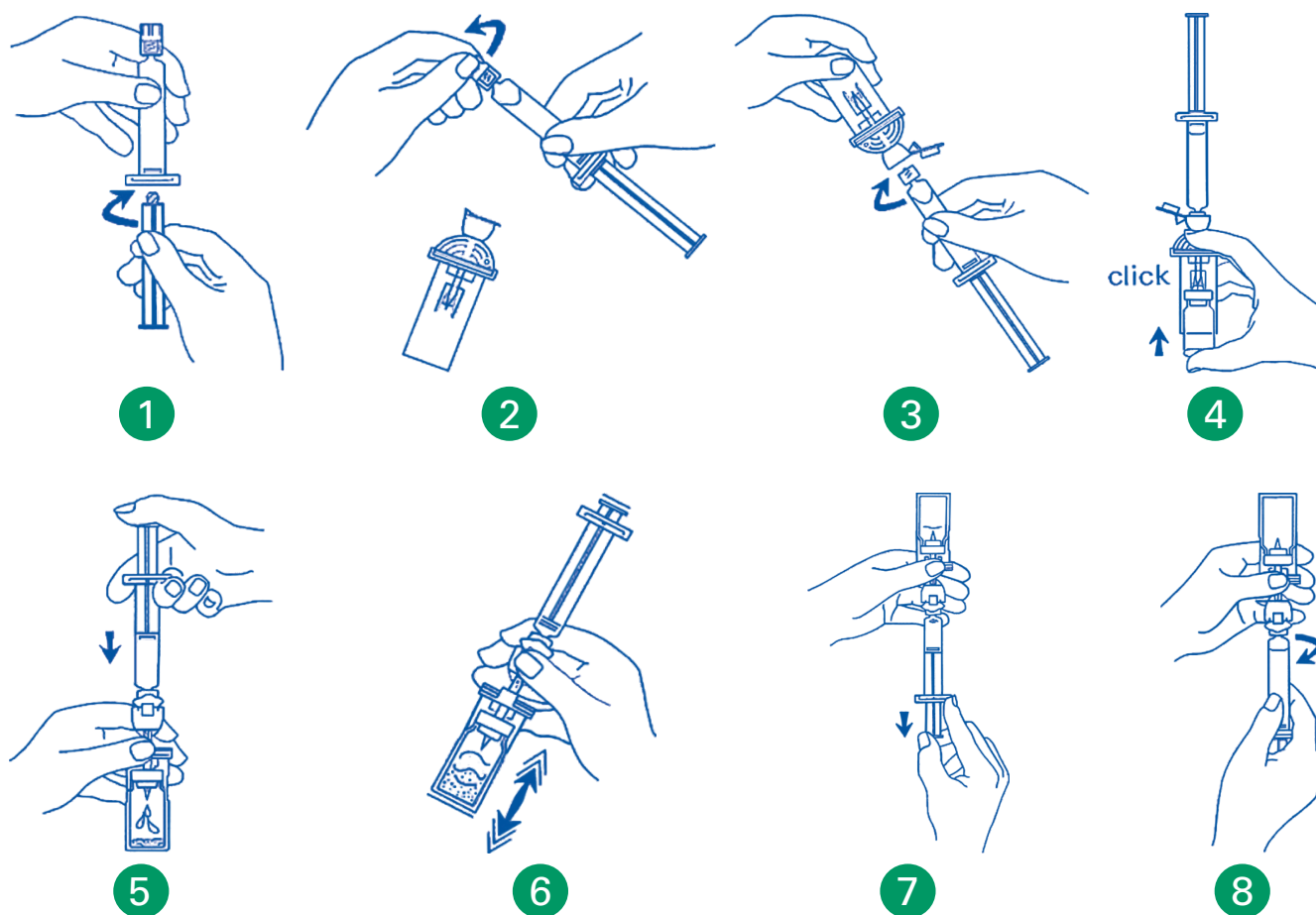
Exploration diagnostique des vaisseaux : La dose recommandée de SonoVue pour l'exploration diagnostique des vaisseaux est de 1,2 mL par injection intraveineuse administrée sous forme de bolus durant l'échographie Doppler. Le débit d'injection recommandé est de 1,2 mL sur une période d'une seconde; cependant, dans le cas d'un Doppler transcrânien, un débit d'injection plus lent de 1,2 mL sur 2 à 3 secondes est recommandé pour réduire le risque d'artéfacts dits de « blooming » (débordement du signal Doppler couleur en dehors de la lumière des vaisseaux). Au cours d'un seul et même examen, une seconde injection de 1,2 mL peut être administrée si le médecin le juge nécessaire.

Chaque injection décrite précédemment doit être immédiatement suivie d'un bolus intraveineux de 5 mL de chlorure de sodium pour injection (à 0,9 % p/v) servant à irriguer la tubulure et améliorer ainsi le processus d'imagerie. Étant donné que la trousse SonoVue ne contient pas la deuxième seringue de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % destinée à irriguer la tubulure, l'utilisateur doit s'assurer d'en avoir une sous la main.

Échographie des voies urinaires excrétrices : La dose recommandée de SonoVue pour l'échographie des voies urinaires excrétrices est de 1 mL de solution reconstituée administrée par voie intravésicale. Introduire une sonde vésicale stérile de 6 à 8 CH dans la vessie, selon une technique aseptique. Vider la vessie de son urine, puis la remplir de sérum physiologique (solution normale stérile de chlorure de sodium à 0,9 %) jusqu'à environ le tiers ou la moitié de son volume total théorique [(âge en années + 2) x 30] mL. Injecter la dose de SonoVue, puis continuer à remplir la vessie de sérum physiologique jusqu'à ce que le patient ait envie d'uriner ou jusqu'au premier léger signe de contre-pression dans la perfusion. Tout de suite après la première vidange, la vessie peut être remplie de nouveau de sérum physiologique pour un second cycle de vidange et d'imagerie, sans qu'une deuxième administration de SonoVue soit nécessaire.

4.3 RECONSTITUTION

Avant administration, SonoVue pour injection doit être reconstitué avec 5 mL de chlorure de sodium stérile pour injection (0,9 %), ce qui donne une concentration finale de 8 mcL/mL d'hexafluorure de soufre en microbulles. Après avoir ajouté la solution de chlorure de sodium, il faut agiter vigoureusement le flacon pendant 20 secondes, après quoi on peut aspirer le volume requis et l'administrer au patient. Étant donné que la trousse SonoVue ne contient pas la deuxième seringue de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % destinée à irriguer la tubulure après l'injection de SonoVue, l'utilisateur doit s'assurer d'en avoir une sous la main.



La méthode de reconstitution du produit lyophilisé est la suivante :

1. Installer la tige du piston en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre dans la seringue.
2. Ouvrir l'emballage Mini-Spike Plus 6/8R et retirer le capuchon de la seringue.
3. Retirer le capuchon du système de transfert et brancher la seringue au système de transfert en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.
4. Retirer la capsule de plastique protectrice FlipCap du flacon. Glisser le flacon dans le manchon transparent du système de transfert et appuyer fermement pour verrouiller le flacon en position.
5. Vider le contenu de la seringue dans le flacon en enfonçant la tige du piston.
6. Agiter vigoureusement pendant 20 secondes pour bien mélanger le contenu du flacon (liquide blanc laiteux).
7. Pour préparer des doses de 1 mL ou plus, renverser le système et aspirer délicatement SonoVue dans la seringue. Pour préparer des doses de moins de 1 mL, aspirer 2 mL de la suspension reconstituée dans la seringue de 5 mL et mesurer le volume de SonoVue à injecter à l'aide des graduations de 0,2 mL entre les lignes de 1 mL et de 2 mL.
8. Dévisser la seringue du système de transfert.

Produit monodose. Comme avec tout autre médicament parentéral, il faut inspecter visuellement les seringues pour s'assurer de la limpidité de leur contenu, de l'absence de particules ou de précipités, de changement de couleur et de fuite avant l'administration, lorsque la solution et son contenant le permettent. Il ne faut pas utiliser les solutions si elles sont brouillées, si elles renferment des particules ou des précipités, si elles ont changé de couleur ou si elles fuient. Après la reconstitution du lyophilisat et avant d'injecter le produit, il faut absolument inspecter la suspension pour s'assurer d'avoir obtenu un liquide blanc laiteux. Jeter le produit si la suspension n'est ni blanche ni laiteuse, si elle n'est pas homogène ou si des particules solides du lyophilisat y sont visibles. Le produit doit être administré dans les six heures qui suivent sa reconstitution. Jeter toute portion inutilisée.

5 SURDOSAGE

À ce jour, aucun signe ou symptôme clinique de surdosage n'a été signalé avec SonoVue.

Des doses répétées de SonoVue sous forme de bolus pouvant atteindre 52 mL (trois injections successives en 60 minutes) ont été administrées à des volontaires en bonne santé lors d'une étude d'innocuité, sans provoquer de réactions indésirables graves. Pour les 1 776 sujets qui ont reçu 5 mg/mL de SonoVue, la dose cumulative moyenne a été de 7,16 mL (de 0,2 à 70,5 mL). Quatre-vingt-cinq pour cent des sujets ont reçu des doses cumulatives allant de >1 à 10 mL.

En cas de surdosage, le traitement viserait à soutenir toutes les fonctions vitales et à atténuer les symptômes dans les meilleurs délais possibles.

**POUR TRAITER UNE SURDOSE PRÉSUMÉE, COMMUNIQUEZ
AVEC LE CENTRE ANTIPOISON DE VOTRE RÉGION.**

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

TABLEAU 1
FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

VOIE D'ADMINISTRATION	FORME POSOLOGIQUE / CONCENTRATION / COMPOSITION	INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX
Intraveineuse Intravésicale	Suspension pour Injection – 48 mcg/mL (8 mcL/mL)	Chaque flacon de poudre lyophilisée reconstituée renferme les ingrédients suivants : acide palmitique – 0,04 mg chlorure de sodium (solution à 0,9 % pour la reconstitution) – 5 mL dipalmitoylphosphatidylglycérol (DPPG.Na) – 0,19 mg distéaroylphosphatidylcholine (DSPC) – 0,19 mg polyéthylène glycol (PEG) – 24,56 mg

SonoVue pour injection se présente sous la forme d'une trousse qui contient un flacon de verre transparent renfermant 25 mg de poudre lyophilisée scellée sous hexafluorure de soufre et recouvert d'un capuchon FlipCap, un système de transfert Mini-Spike Plus 6/8R et une seringue préremplie de 5 mL de chlorure de sodium stérile à 0,9 % pour la reconstitution. Chaque carton contient cinq trousses.

Le vide du flacon est comblé avec environ 58 mg d'hexafluorure de soufre (SF₆), avant scellement. Une fois reconstituée avec les 5 mL de chlorure de sodium à 0,9 % (p/v) fournis à cette fin, la suspension renferme environ 48 mcg/mL (8 mcL/mL) d'hexafluorure de soufre. Le pH du produit reconstitué se situe entre 4,5 et 7,5.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

GÉNÉRALITÉS

Les interventions diagnostiques qui reposent sur l'emploi d'agents de contraste doivent être effectuées sous la supervision d'un médecin dûment formé qui connaît à fond la technique appliquée. Tout doit être en place pour faire face adéquatement aux possibles complications pouvant survenir par suite de l'intervention ou pour traiter sans délai les réactions graves au produit de contraste lui-même.

Après l'examen, le patient doit rester en observation pendant 30 minutes. L'échocardiographie avec injection de SonoVue et administration d'un agent stressant pharmacologique doit se faire sous surveillance continue de l'ÉCG et de la pression artérielle. La surveillance de l'ÉCG s'impose aussi chez les patients à haut risque, lorsque cela est indiqué sur le plan clinique.

Dans les études menées chez l'animal, l'utilisation de produits de contraste pendant l'examen échocardiographique a causé des effets indésirables biologiques (comme des lésions des cellules endothéliales et la rupture de capillaires) en interagissant avec le faisceau ultrasonore. Bien que ces effets indésirables biologiques n'aient pas été signalés chez l'humain, on doit appliquer le principe d'optimisation de la protection ALARA (As Low As Reasonably Achievable) pour réduire l'exposition au niveau le plus bas que l'on peut raisonnablement atteindre pour la technique d'imagerie en question. L'utilisation d'un faible indice mécanique est recommandée.

L'expérience de l'emploi de SonoVue est limitée chez les patients atteints d'inflammation systémique aiguë et (ou) de septicémie; SonoVue doit être administré avec une extrême prudence aux patients atteints de telles affections.

Il faut être particulièrement prudent dans le cas des patients traités par un bêta-bloquant (y compris par les préparations ophtalmiques sous forme de gouttes) car, dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique à la suite de l'administration du produit de contraste, l'efficacité du médicament d'urgence sera réduite (voir les sections **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **9.4 Interactions Médicament-Médicament**).

CANCÉROGENÈSE ET MUTAGENÈSE

On ne dispose d'aucune donnée chez l'humain. Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de SonoVue puisqu'il s'agit d'un produit à usage unique.

L'ensemble des tests in vitro et in vivo menés avec SonoVue sur des organismes procaryotes, des animaux et des lymphocytes humains cultivés n'ont révélé aucun problème réel ou potentiel sur le plan mutagénique ou chromosomique (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

CARDIOVASCULAIRE

Il convient de souligner que dans le cas d'une échocardiographie de stress, qui peut imiter un épisode ischémique, la probabilité d'un recours à SonoVue est plus élevée. Par conséquent, si SonoVue est utilisé conjointement avec l'échographie de stress, l'état du patient doit être stable, et cette stabilité doit être confirmée par l'absence de douleur thoracique ou d'anomalie électrocardiographique durant les deux jours qui précèdent l'examen. De plus, il faut procéder à la surveillance de l'ÉCG et de la pression artérielle pendant l'examen échocardiographique avec injection de SonoVue et d'un agent stressant pharmacologique (comme la dobutamine).

Il faut être extrêmement prudent lorsque l'on envisage d'administrer SonoVue à des patients qui présentent un syndrome coronarien aigu récent ou une cardiopathie ischémique cliniquement instable, notamment un infarctus du myocarde évolutif ou en cours, un angor typique au repos au cours des 7 derniers jours, une aggravation importante des symptômes cardiaques au cours des 7 derniers jours, une intervention coronaire récente ou d'autres facteurs indiquant une instabilité clinique (comme une détérioration récente de l'ÉCG, des résultats d'analyses de laboratoire ou d'examen clinique), une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV ou des troubles du rythme cardiaque graves, car une réaction de type allergique ou une réaction vasodilatatrice peut causer une affection potentiellement mortelle chez ces patients. Il faut procéder à une évaluation des bienfaits et des risques avant d'administrer SonoVue à ces patients et surveiller étroitement leurs signes vitaux pendant et après l'administration.

On doit disposer d'un équipement d'urgence et d'un personnel ayant reçu une formation appropriée pour s'en servir.

Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsque l'on envisage d'administrer SonoVue à des patients souffrant d'anomalies cardiaques congénitales.

L'expérience avec SonoVue est limitée chez les patients présentant les états de santé suivants : arythmies graves, infarctus récent accompagné d'angor persistant ou instable, endocardite aiguë et prothèses valvulaires. SonoVue doit être administré avec une extrême prudence à ces patients.

ANOMALIES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES (ÉCG)

Des indices mécaniques élevés appliqués à l'échographie peuvent entraîner une cavitation et une rupture des microsphères et provoquer des arythmies ventriculaires. De plus, la synchronisation à l'ÉCG avec déclenchement en fin de systole à des indices mécaniques élevés aurait provoqué des arythmies ventriculaires après l'administration intraveineuse d'un produit sous forme de microsphères.

Les rapports publiés dans la littérature biomédicale mentionnent l'apparition d'arythmies ventriculaires et une atteinte endothéliale associées à la synchronisation à l'ÉCG avec déclenchement en systole ou la destruction des microsphères lors de l'utilisation d'indices mécaniques élevés.

L'innocuité cardiaque de SonoVue à des indices mécaniques supérieurs à 0,8 et dans le contexte d'une synchronisation à l'ÉCG avec déclenchement en fin de systole n'a pas été entièrement établie.

Lors d'une analyse rétrospective des enregistrements ÉCG obtenus chez des patients lors d'études cardiaques combinées avec SonoVue, 48 sujets sur 416 (11,5 %) dont les ÉCG étaient valides présentaient, après l'administration de SonoVue, un QTc allongé de 31 à 60 ms et 23 sujets sur 264 (5,5 %) présentaient un QTc allongé de plus de 60 ms. Lors d'une analyse distincte des ÉCG validés provenant de patients inscrits à deux études cardiaques contrôlées, 9,4 % (10 patients sur 106) présentaient un allongement du QTc de plus de 30 ms et 0,9 % (1 patient sur 106), de plus de 60 ms. Des abrègements de l'intervalle QTc d'une ampleur similaire ont été observés chez la même proportion de patients.

Lors d'une étude prospective visant à évaluer l'effet potentiel de SonoVue sur la repolarisation ventriculaire chez des patients cardiaques, le tracé ÉCG a été surveillé pendant 12 heures après l'administration de 0,1 mL/kg et de 0,5 mL/kg de SonoVue et après l'administration d'un placebo chez 48 sujets présentant des antécédents documentés de coronaropathie et subissant une échocardiographie bidimensionnelle continue avec des indices mécaniques de 0,7 à 0,8. La fréquence de l'allongement de 30 à 60 ms de l'intervalle QTc mesuré à l'aide d'une formule de correction individuelle (QTcI) a été semblable (4 à 10 % des sujets) après les deux doses de SonoVue et le placebo. Un abrègement similaire du QTcI a été observé chez 4 à 29 % des sujets. On ignore quelle est la portée clinique de ces changements. Aucune réaction indésirable grave n'a été signalée lors de cette étude.

L'allongement du QTc peut s'accompagner d'un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris de torsades de pointes. Avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, on a noté que les femmes seraient plus exposées que les hommes à un risque de torsades de pointes.

SonoVue s'est révélé capable d'allonger l'intervalle QT à l'ÉCG chez certains patients. Le médicament est donc à éviter chez les sujets dont le QT est déjà allongé, chez les patients qui souffrent d'hypokaliémie et chez ceux qui reçoivent des antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procainamide) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol), en raison de l'absence de données cliniques sur ce médicament chez ce type de patients et en raison du risque qu'il comporte.

Bien qu'aucun symptôme cardiaque grave ni aucun décès n'ait été attribué à l'allongement du QTc lors des essais cliniques sur SonoVue, certaines maladies prédisposantes pourraient exacerber le risque d'arythmies ventriculaires.

Aucune étude pharmacocinétique comparative n'a porté sur SonoVue et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, comme le cisapride, l'érythromycine, certains antipsychotiques et les antidépresseurs tricycliques. On ne peut exclure le risque d'effets additifs avec SonoVue et ces médicaments. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise SonoVue avec ces médicaments.

L'effet de SonoVue sur les patients présentant un allongement congénital de l'intervalle QT n'a pas été étudié, mais on pourrait s'attendre à ce qu'ils soient plus sujets à un allongement du QT induit par le médicament. Étant donné l'expérience clinique limitée, SonoVue doit être utilisé avec une extrême prudence et seulement après une évaluation soigneuse du rapport risques-bénéfices chez les patients qui souffrent déjà de troubles du rythme cardiaque, par exemple de bradycardie cliniquement significative, d'ischémie myocardique aiguë, d'insuffisance cardiaque cliniquement pertinente avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou qui ont des antécédents d'arythmies symptomatiques. Un électrocardiogramme est recommandé pour vérifier la présence de telles contreindications qui empêcheraient l'administration de SonoVue.

HÉMATOLOGIQUE

L'expérience avec SonoVue est limitée chez les patients présentant une hypercoagulation ou ayant subi récemment une thrombo-embolie. SonoVue doit être administré avec une extrême prudence aux patients atteints de telles affections.

HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE

L'expérience avec SonoVue est limitée chez les patients atteints d'une maladie hépatique terminale. SonoVue doit être administré avec une extrême prudence aux patients atteints d'une telle affection.

IMMUNITAIRE

Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas évocateurs d'une hypersensibilité, qui pourrait comprendre un érythème cutané, une bradycardie, une hypotension ou un choc anaphylactique, ont été signalés après l'injection de SonoVue (voir les sections **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

SonoVue contient du polyéthylène glycol (PEG) (voir la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**). Les patients ayant déjà eu une ou plusieurs réactions d'hypersensibilité au PEG présentent un risque accru de réactions graves.

Il est recommandé de garder tous les patients sous étroite surveillance médicale durant l'administration de SonoVue et pendant au moins 30 minutes après celle-ci pour contrôler le risque de réactions d'hypersensibilité graves (voir les sections **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**).

SURVEILLANCE ET TESTS DE LABORATOIRE

Après l'examen, le patient doit rester en observation pendant 30 minutes. L'échocardiographie avec injection de SonoVue et administration d'un agent stressant pharmacologique doit se faire sous surveillance continue de l'ECG et de la pression artérielle. La surveillance de l'ECG s'impose aussi chez les patients à haut risque, lorsque cela est indiqué sur le plan clinique.

NEUROLOGIQUE

SonoVue ne convient pas aux patients présentant une maladie neurologique instable, étant donné que son innocuité n'a pas été étudiée dans un tel contexte.

CONSIDÉRATIONS PÉRIOPÉRATOIRES

L'utilisation d'agents de contraste gazeux lors d'examens échographiques diagnostiques n'est pas recommandée dans les 24 heures qui précèdent une lithotripsie extracorporelle par ondes de choc.

RÉNAL

L'expérience avec SonoVue est limitée chez les patients atteints d'une maladie rénale terminale. SonoVue doit être administré avec une extrême prudence aux patients atteints d'une telle affection.

SANTÉ REPRODUCTIVE : POTENTIEL DES FEMMES ET DES HOMMES

- **Fertilité**
Des études de reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun problème de fertilité causé par SonoVue (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).
- **Risque tératogène**
Des études de reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet nocif chez le fœtus causé par SonoVue (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

RESPIRATOIRE

SonoVue ne convient pas aux patients sous ventilation mécanique, étant donné que son innocuité n'a pas été étudiée dans un tel contexte.

L'expérience avec SonoVue est limitée chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire grave. SonoVue doit être administré avec une extrême prudence à ces patients.

SENSIBILITÉ/RÉSISTANCE

Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas évocateurs d'une hypersensibilité, qui pourrait comprendre un érythème cutané, une bradycardie, une hypotension ou un choc anaphylactique, ont été signalés après l'injection de SonoVue (voir les sections **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

SonoVue contient du polyéthylène glycol (PEG) (voir la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**). Les patients ayant déjà eu une ou plusieurs réactions d'hypersensibilité au PEG présentent un risque accru de réactions graves.

Il est recommandé de garder tous les patients sous étroite surveillance médicale durant l'administration de SonoVue et pendant au moins 30 minutes après celle-ci pour contrôler le risque de réactions d'hypersensibilité graves (voir les sections **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**).

7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES

7.1.1 FEMMES ENCEINTES

Dans des études de reproduction menées chez le rat et le lapin, des doses quotidiennes allant respectivement jusqu'à au moins 17 et 35 fois la dose quotidienne administrée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle, n'ont révélé aucun problème de fertilité ni effet nocif chez le fœtus causés par SonoVue. Cependant, aucune étude satisfaisante et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Comme les conclusions des études de reproduction réalisées chez l'animal ne peuvent pas toujours être extrapolées à l'humain, SonoVue ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

7.1.2 ALLAITEMENT

On ignore si ce produit est excrété dans le lait maternel. Étant donné que bon nombre de médicaments le sont, il faut exercer une certaine prudence lorsqu'on administre SonoVue à une femme qui allaite.

7.1.3 ENFANTS

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez l'enfant dans le cas d'une échocardiographie ni dans celui d'une évaluation diagnostique des vaisseaux.

L'efficacité du produit a été établie chez l'enfant dans le cas d'une échographie des voies urinaires excrétrices réalisée pour déceler ou exclure un reflux vésico-urétéral (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES – Échographie des voies urinaires excrétrices**).

L'innocuité de SonoVue administré par voie intravésicale chez l'enfant pendant la phase active d'une infection urinaire n'a pas été établie.

7.1.4 PERSONNES ÂGÉES

Sur un total de 1 809 sujets adultes inscrits à des études cliniques sur SonoVue, 41 % avaient 65 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité et on n'a fait état d'aucune différence quant à la réponse au produit entre les patients âgés et jeunes lors d'autres expériences cliniques; on ne peut cependant pas écarter le risque de sensibilité plus grande chez certains sujets plus âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les essais cliniques, parmi les 1 809 patients qui ont reçu SonoVue, 323 (17,9 %) ont signalé au moins une réaction indésirable. Des réactions indésirables graves ont été rapportées chez 11 (0,6 %) patients. Toutes les réactions indésirables graves, à l'exception d'une seule (paralysie sensori-motrice du bras; lien inconnu avec l'administration de SonoVue), ont été considérées comme n'ayant aucun lien avec l'administration de SonoVue. Les réactions indésirables signalées le plus souvent, indépendamment du lien de causalité et de la dose, étaient des céphalées (39/1 809; 2,2 %), des nausées (26/1 809; 1,4 %) et une douleur au point d'injection (19/1 809; 1,1 %). Toutes les autres réactions indésirables ont été rapportées chez moins de 1 % des patients. La majorité des réactions indésirables étaient d'intensité légère et ont disparu sans laisser de séquelles. En tout, cinq (0,3 %) patients ont abandonné l'étude en raison de réactions indésirables. Sur ces cinq patients, trois ont présenté des réactions considérées comme n'ayant aucun lien avec l'administration de SonoVue et deux ont présenté des réactions considérées comme ayant un lien possible ou improbable avec l'administration de SonoVue.

Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas révélateurs d'une hypersensibilité, qui pouvaient comprendre un érythème cutané, une bradycardie, une hypotension, une dyspnée, une perte de conscience, un arrêt cardiaque ou cardiorespiratoire ou un choc anaphylactique, ont été signalés après l'injection de SonoVue. Dans certains de ces cas, principalement chez des patients qui présentaient une coronaropathie sous-jacente, une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde ont également été signalés.

8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

SonoVue a été étudié dans le cadre d'essais cliniques regroupant 1 809 sujets adultes (soit 122 volontaires en bonne santé et 1 687 patients). SonoVue a principalement été étudié lors d'essais chez des adultes au cours desquels aucune substance témoin n'a été administrée (n=1 581 sujets). SonoVue a également fait l'objet d'études contrôlées au moyen d'une substance active ou de sérum physiologique (n=228 sujets). Ces études ont regroupé 1 159 hommes (64 %) et 650 femmes (35,9 %) âgés en moyenne de 59 ans (de 19 à 96 ans). En tout, 1 653 sujets (91,4 %) étaient de race blanche, 69 (3,8 %) de race noire, 67 (3,7 %) d'origine asiatique, 10 (0,6 %) d'origine hispanique et 9 (0,5 %) d'autres groupes raciaux ou ethniques.

Parmi les 1 809 patients qui ont participé aux essais cliniques, 799 étaient atteints de maladie cardiaque, 450 étaient atteints d'anomalies vasculaires; 400 présentaient des lésions parenchymateuses bénignes ou malignes, 38 participaient à des études de pharmacologie clinique auprès de populations particulières (13 d'entre eux souffraient d'insuffisance cardiaque congestive de classe II-IV selon la NYHA; 12 souffraient de maladie pulmonaire obstructive chronique; 13 présentaient une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse) et 122 étaient des volontaires en bonne santé. La plupart des patients ont reçu plusieurs doses de SonoVue en bolus lors d'études avec permutation des groupes, pour une dose cumulative moyenne de 7,16 mL (allant de 0,2 à 70,5 mL).

Le tableau 2 dresse la liste des réactions indésirables survenues, indépendamment du lien de causalité et de la dose, chez au moins 1,0 % des 1 809 sujets adultes, par ordre décroissant de fréquence et par système. La fréquence, en ce qui a trait aux patients inscrits dans toutes les études cardiaques et toutes les études vasculaires et à un sous-groupe de patients inscrits à des essais cardiaques contrôlés, est présentée à des fins comparatives.

TABEAU 2
RÉACTIONS INDÉSIRABLES SIGNALÉES PAR AU MOINS 1,0 % DES SUJETS
AYANT REÇU SONOVUE LORS DES ESSAIS CLINIQUES

PAR APPAREIL, SYSTÈME OU ORGANE TERME PRIVILÉGIÉ DE MEDDRA	Nombre de sujets (%)				
	TOUS LES SUJETS	ÉTUDES CARDIAQUES	ÉTUDES CARDIAQUES CONTRÔLÉES		ÉTUDES VASCU- LAIRES
	SonoVue	SonoVue	SonoVue	Témoin	SonoVue
Nombre de sujets qui ont reçu l'agent étudié	1 809 ^a	799	138 ^b	126 ^c	450
Nombre de sujets ayant présenté des réactions indésirables	323 (17,9)	155 (19,4)	22 (15,9)	33 (26,2)	75 (16,7)
Troubles gastro-intestinaux Nausées	26 (1,4)	18 (2,3)	3 (2,2)	0	3 (0,7)
Troubles généraux et réactions au point d'administration Douleur au point d'injection	19 (1,1)	2 (0,3)	0	0	6 (1,3)
Troubles du système nerveux Céphalées	39 (2,2)	17 (2,1)	2 (1,4)	6 (4,8)	11 (2,4)

a Tous les patients et les volontaires en bonne santé qui ont reçu SonoVue seulement ou SonoVue plus l'agent témoin

b 0,5, 1, 2 et 4 mL

c Comparateur approuvé (0,08 et 0,22 mL/kg) et sérum physiologique (0,08 et 0,22 mL/kg)

La fréquence globale des réactions indésirables dans les essais cliniques était de 17,9 % (323/1 809). La fréquence globale des réactions indésirables chez les patients des études cardiaques et vasculaires était semblable. La fréquence des réactions indésirables après l'administration de SonoVue dans les études cardiaques était de 19,4 % (155/799). Dans les études cardiaques contrôlées (en groupes parallèles), la fréquence des réactions indésirables était moins élevée dans le groupe recevant SonoVue (22/138; 15,9 %) que dans le groupe témoin (comparateur approuvé / sérum physiologique : 33/126; 26,2 %). La fréquence des réactions indésirables dans les études vasculaires était de 16,7 % (75/450).

8.2.1 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES – ENFANTS

L'innocuité de SonoVue administré par voie intravésicale est fondée sur l'évaluation de 12 études publiées au cours desquelles le produit a été injecté à plus de 6 000 enfants dont l'âge allait de 2 jours à 18 ans. Globalement, dans ces 12 études, des effets indésirables mineurs sans gravité ont été signalés chez 37 patients. Aucun de ces effets indésirables n'a été considéré comme étant lié à SonoVue; on a plutôt estimé qu'ils étaient associés au cathétérisme pratiqué pendant l'échographie des voies excrétrices urinaires (ÉVEU). Tous les effets ont été signalés dans une seule étude menée auprès de 1 010 enfants. Dans cette étude, des effets indésirables ont été rapportés chez 19 garçons (âge moyen : 2,8 ans, fourchette d'âges de 1 mois à 8,6 ans) et 18 filles (âge moyen : 3,4 ans, fourchette d'âges de 1 mois à 8,9 ans) ou chez 3,7 % de la population de l'étude. Le symptôme signalé le plus souvent était une dysurie, observée chez 26 enfants. Les autres effets indésirables rapportés étaient les suivants : douleur abdominale (n=2), anxiété (n=1) et pleurs (n=1) pendant la miction, écoulement sanguin et muqueux (n=1), augmentation de la fréquence des mictions (n=1), vomissements (n=1), irritation du périnée (n=1) et infection urinaire 10 jours après l'ÉVEU (n=1). Sur les 37 effets indésirables, 91,9 % sont survenus entre 2 et 24 heures après l'échographie. Tous les effets signalés sont disparus spontanément et aucun n'a nécessité une hospitalisation.

8.3 EFFETS INDÉSIRABLES PEU COURANTS OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

Les réactions indésirables survenues chez moins de 1,0 % des sujets dans les études cliniques ont été les suivantes :

Troubles du sang et du système lymphatique : éosinophilie.

Troubles cardiaques : angor, arythmie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, bloc de branche gauche, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire.

Troubles auditifs et labyrinthiques : surdité, vertige.

Troubles oculaires : irritation oculaire, production accrue de larmes, vision floue, corps flottants du vitré.

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, xérostomie, dyspepsie, hypoesthésie orale, proctalgie, hypersécrétion salivaire, gêne gastrique, vomissements.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : ecchymose au point d'application, érythème au point d'application, irritation au point d'application, douleur au point d'application, paresthésie au point d'application, prurit au point d'application, asthénie, gêne thoracique, douleur thoracique, frissons, inconfort, fatigue, sensation anormale, sensation de froid, sensation de chaleur, faim, syndrome pseudogrippal, sensation de froid au point d'injection, gêne au point d'injection, hémorragie au point d'injection, irritation au point d'injection, paresthésie au point d'injection, réaction au point d'injection, enflure au point d'injection, sensation de chaleur au point d'injection, malaise, oedème périphérique, douleur, pyrexie, soif.

Troubles hépatobiliaires : douleur hépatique.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, anaphylaxie.

Infections et infestations : bronchite, rhinopharyngite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire.

Blessure, intoxication et complications découlant d'une intervention : contusion, chute.

Examens et analyses : allongement du temps de céphaline activée, élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, diminution de l'albuminémie, augmentation du taux de bilirubine sérique, augmentation de la créatininémie, augmentation de la glycémie, augmentation de la pression artérielle, glutamyl-transférase, présence de glucose dans l'urine, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation du

nombre de monocytes, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du nombre de plaquettes, diminution des protéines totales, augmentation de la densité de l'urine, diminution du nombre de globules rouges, augmentation du nombre de globules blancs.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypoglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie, douleur de la paroi thoracique, gêne des membres, raideur musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, gêne musculosquelettique, cervicalgie, douleur des extrémités, sensation de lourdeur, trismus.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : néoplasme hépatique malin, néoplasme métastatique.

Troubles du système nerveux : sensation de brûlure, neuropathie diabétique, étourdissements, dysgueusie, hémiparésie, hypoesthésie, léthargie, migraine, myoclonie, paresthésie, paresthésie orale, parésie, parosmie, céphalées d'origine sinusale, somnolence, céphalées de tension, tremblements.

Troubles psychiatriques : anxiété, humeur dépressive, insomnie, logorrhée, agitation.

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, cétonurie, néphrolithiase, protéinurie, insuffisance rénale.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : douleur mammaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : diminution du murmure vésiculaire, toux, sécheresse de la gorge, dyspnée, hyperventilation, infiltration pulmonaire, congestion nasale, douleur pharyngo-laryngienne, rhinite allergique, rhinorrhée, irritation de la gorge, sensation de constriction du pharynx.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite allergique, sécheresse de la peau, érythème, exanthème, hyperhidrose, pétéchies, prurit, éruption cutanée, éruption maculaire.

Troubles vasculaires : collapsus cardiovasculaire, hypertension diastolique, bouffées vasomotrices, hémorragie, hypertension, hypotension, refroidissement des extrémités, thrombophlébite.

Aucun lien n'a été observé entre, d'une part, les réactions indésirables et d'autre part, la dose, l'âge, le sexe et la préparation ou les médicaments concomitants. La fréquence des réactions indésirables chez les patients cardiaques, les patients atteints d'anomalies vasculaires, de lésions bénignes ou malignes, d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie pulmonaire obstructive chronique et de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse a été semblable à celle observée chez les volontaires en bonne santé ayant participé aux essais cliniques sur SonoVue.

En général, les réactions indésirables ont été bénignes, transitoires et ont spontanément disparu sans laisser de séquelles.

Des réactions indésirables graves, dont six décès, sont survenues chez onze patients qui ont reçu SonoVue. Tous ces incidents, à l'exception d'un cas de paralysie sensori-motrice, ont été jugés indépendants de l'agent étudié.

Certaines anomalies isolées sur les plans de l'ECG et de la pression artérielle ont été signalées, mais n'ont pas été jugées cliniquement significatives.

8.4 RÉSULTATS DE LABORATOIRE ANORMAUX : HÉMATOLOGIQUE, CHIMIE CLINIQUE ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES

CONCLUSIONS DE L'ESSAI CLINIQUE

Des anomalies isolées touchant certains paramètres de laboratoire ont été signalées dans les essais cliniques, mais elles n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives.

8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ

Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas révélateurs d'une hypersensibilité, qui pouvaient comprendre un érythème cutané, une bradycardie, une hypotension, une dyspnée, une présyncope, une perte de conscience, un arrêt cardiaque ou cardiorespiratoire ou un choc anaphylactique, ont été signalés après l'injection de SonoVue. Dans certains de ces cas, principalement chez des patients qui présentaient une coronaropathie sous-jacente, une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde ont également été signalés.

Dans de très rares cas, une issue fatale a été signalée en relation temporelle avec l'administration de SonoVue. La plupart de ces patients présentaient un risque sous-jacent élevé de complications cardiaques majeures, auquel l'issue fatale aurait pu être attribuée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude spécifique n'a porté sur les interactions médicamenteuses chez l'être humain.

Les études sur les interactions médicamenteuses menées chez l'animal n'ont permis de déceler aucune interaction avec les médicaments étudiés.

9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

On n'a noté aucun lien de causalité apparent en ce qui a trait aux réactions indésirables observées dans le cadre d'études cliniques chez des patients qui recevaient divers types de médicaments communément prescrits en concomitance (p. ex., antihypertenseurs et anticoagulants). Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on utilise SonoVue avec d'autres médicaments qui ont un effet connu d'allongement de l'intervalle QT.

Les patients qui ont une réaction d'hypersensibilité lorsqu'ils prennent un bêta-bloquant présentent parfois une résistance aux médicaments d'urgence.

Les interactions médicament-médicament potentielles sur le plan pharmacocinétique avec SonoVue n'ont pas été évaluées.

Aucune étude pharmacocinétique comparative n'a porté sur SonoVue et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, comme le cisapride, l'érythromycine, certains antipsychotiques et les antidépresseurs tricycliques. On ne peut exclure le risque d'effets additifs avec SonoVue et ces médicaments. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise SonoVue avec ces médicaments.

Les études menées sur un modèle murin d'hypertension ont montré que SonoVue n'interagit pas avec une série d'antihypertenseurs comme le captopril, le propranolol et la nifédipine. D'autres études réalisées chez l'animal ont montré qu'il n'interagit pas non plus avec l'activité anticoagulante de l'héparine ni avec les effets cardiovasculaires du dinitrate d'isosorbide et de la digoxine. SonoVue n'a pas agi non plus sur l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique chez le rat (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

9.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT

Aucune interaction du produit avec des aliments n'a été établie.

9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE

Aucune interaction du produit avec des plantes médicinales n'a été établie.

9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT-TESTS DE LABORATOIRE

Aucun effet du produit sur les résultats des tests de laboratoire n'a été établi.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 MODE D'ACTION

SonoVue est une préparation stabilisée de microbulles destinée aux examens échographiques diagnostiques pour rehausser l'échogénicité du sang en générant un meilleur rapport signal-bruit.

Dans le cadre d'une échographie des voies urinaires excrétrices chez l'enfant, les microsphères de SonoVue administrées par voie intra vésicale augmentent l'intensité du signal émis par les liquides dans l'urètre, la vessie, les uretères et le bassinet du rein.

10.2 PHARMACODYNAMIE

L'impédance acoustique des microbulles de gaz de SonoVue est de beaucoup inférieure à celle du milieu aqueux environnant. Par conséquent, l'interface entre la bulle de SF₆ (hexafluorure de soufre) et le milieu aqueux agit comme réflecteur du faisceau ultrasonore. Les ondes ultrasonores qui sont dispersées et réfléchies au niveau de l'interface microbulles-sang sont finalement visualisées dans l'image échographique et créent un plus grand contraste entre le sang et les tissus avoisinants.

Lors d'études cliniques, l'injection de la dose recommandée de SonoVue sous forme de bolus a permis d'augmenter nettement l'intensité du signal, soit de plus de 2 minutes dans le cas de l'échographie bidimensionnelle et de 3 à 8 minutes dans le cas de l'imagerie Doppler des vaisseaux.

Au cours de l'échographie des voies urinaires, SonoVue facilite la détection du reflux de liquide de la vessie dans les uretères.

DONNÉES IN VITRO

Les caractéristiques échogènes des microbulles de SonoVue, soit leurs coefficients d'atténuation et de rétrodiffusion, ont été mesurées *in vitro* dans la gamme des fréquences utilisées en imagerie médicale, c.-à-d. de 2 à 10 MHz. Les coefficients d'atténuation et de rétrodiffusion maximaux couvrent une vaste gamme de fréquences situées entre 4 et 9 MHz et se concentrent autour de 4 à 4,5 MHz, ce qui indique que la fréquence de résonance de la majorité des microbulles se situe dans cette gamme de fréquences. Puisque les variations des coefficients de rétrodiffusion et d'atténuation ne sont pas très importantes dans la gamme des fréquences situées entre 2 et 10 MHz, les propriétés acoustiques des microbulles de SonoVue peuvent être considérées comme étant généralement constantes dans la gamme des fréquences utilisées en pratique clinique.

La résistance à la pression des préparations de microbulles de SonoVue a été évaluée *in vitro*. La méthode consiste à mesurer la densité optique de la préparation à 700 nm tout en augmentant graduellement la pression. La Pc critique (qui correspond à la pression à laquelle la densité optique est réduite de 50 %) a été déterminée. Les valeurs de Pc habituelles pour les préparations de SonoVue sont supérieures à 100 mm Hg. Dans les mêmes conditions, les préparations d'albumine soniquée donnent des valeurs de 60 mm Hg, ce qui indique une résistance beaucoup plus faible à la pression. Les expériences d'imagerie menées chez l'animal ont montré que les préparations ayant une Pc inférieure à 80 mm Hg peuvent difficilement augmenter le signal ultrasonore dans le ventricule gauche.

DONNÉES IN VITRO

DONNÉES RECUEILLIES CHEZ L'HUMAIN : PHARMACODYNAMIQUE

Études d'imagerie

Une étude de phase I/II, ouverte, à répartition aléatoire, avec permutation des groupes, a été menée dans un seul centre afin d'évaluer l'efficacité de SonoVue pour rehausser le signal Doppler (Doppler puissance ou Doppler pulsé), pour améliorer le rapport signal-bruit dans l'examen des vaisseaux hépatiques et rénaux et pour déterminer la qualité et la durée de l'effet de contraste. Onze hommes en bonne santé ont été admis, dont un a quitté l'étude après la première séance de tests en raison d'une réaction indésirable mineure (nausées légères, vomissements et diarrhée) considérée par l'investigateur comme n'étant sans doute pas liée à SonoVue et probablement causée par une infection virale (10 participants ont été inclus dans l'analyse). L'administration de SonoVue (0,15, 0,3, 0,6 et 1,2 mL) pendant l'examen Doppler des artères rénales a produit une augmentation de la qualité de l'image et de la durée du rehaussement du signal liée à la dose. Les quatre doses de SonoVue administrées pendant l'examen Doppler de la veine porte (0,6, 1,2, 2,4 et 4,8 mL) ont toutes été également efficaces pour améliorer la qualité du spectre Doppler, ce qui semble indiquer que le rehaussement maximal a été obtenu à la dose la plus faible administrée; toutefois, la durée du rehaussement du signal du spectre Doppler a augmenté avec la dose.

Études de détermination des doses et études sur la tolérabilité

Une étude unicentrique, à simple insu, contrôlée par placebo, avec administration de doses croissantes a été menée pour déterminer l'innocuité et la tolérabilité de SonoVue administré par injection intraveineuse unique sous forme de bolus (0,003, 0,01, 0,03, 0,06, 0,09 ou 0,12 mL/kg) et pour vérifier la présence d'un rehaussement du contraste et d'une meilleure visualisation des cavités du cœur avec l'administration de SonoVue pendant une échocardiographie bidimensionnelle. En tout, 24 volontaires de sexe masculin en bonne santé ont reçu SonoVue (n=4 par dose) et 12 ont reçu du sérum physiologique en guise de placebo (n=2 par dose). L'administration de SonoVue sous forme de bolus intraveineux a été bien tolérée jusqu'à une dose de 0,12 mL/kg (8,4 mL chez une personne pesant 70 kg) chez les hommes en bonne santé. L'évaluation hors site des images échocardiographiques a montré une amélioration de la délimitation de l'endocarde par rapport aux images de départ pour toutes les doses de SonoVue, tandis qu'aucune variation du score de délimitation de l'endocarde n'a été observée chez les participants qui ont reçu le placebo. L'équilibre entre le rehaussement et l'atténuation du contraste a semblé optimal à la dose de 0,01 mL/kg de SonoVue, tandis que la durée du rehaussement du contraste a semblé optimale aux doses de 0,06 et de 0,09 mL/kg. Les paramètres cinétiques obtenus à partir de la vidéo montrant l'intensité du signal en fonction du temps ont indiqué que le temps écoulé avant le pic de l'effet de contraste dans le ventricule gauche était relativement constant (environ 20 secondes) aux doses de 0,003 à 0,03 mL/kg. La persistance du contraste (temps écoulé entre l'apparition de l'agent de contraste dans le ventricule gauche et l'atteinte de la moitié de l'intensité maximale) était liée à la dose pour les doses de 0,003 mL/kg (28 secondes) à 0,09 mL/kg (142 secondes), mais n'a pas augmenté davantage à la dose de 0,12 mL/kg (107 secondes).

DONNÉES RECUEILLIES CHEZ L'ANIMAL : PHARMACODYNAMIQUE

Études d'imagerie

SonoVue a produit une opacification des cavités cardiaques droites et gauches chez le lapin, le chien et le porc miniature et a amélioré de manière significative la délimitation de l'endocarde après l'administration d'un bolus par voie intraveineuse. Une augmentation de l'intensité liée à la dose a été observée dans le ventricule gauche jusqu'à une dose d'environ 0,03 mL/kg. Cette dose a permis d'obtenir des résultats reproductibles chez le porc miniature. L'augmentation de la dose n'a entraîné aucune augmentation supplémentaire de l'intensité, mais elle a entraîné une augmentation de la durée de l'effet de contraste correspondant à une augmentation de la demi-vie et de l'aire sous la courbe. L'atténuation acoustique étendue (ombrage) devenait importante au-delà de 0,1 mL/kg. Chez les trois espèces animales, les meilleurs résultats pour l'opacification de la partie gauche du cœur ont été obtenus avec des doses allant de 0,01 à 0,05 mL/kg.

Chez le porc miniature, le rehaussement du contraste du myocarde a été décelable à l'échocardiographie bidimensionnelle après l'injection par voie intraveineuse de SonoVue à des doses variant de 0,05 à 0,25 mL/kg.

Au cours d'une étude menée chez le chien, SonoVue a permis de mettre en évidence des anomalies de perfusion myocardique induites expérimentalement chez cette espèce animale par occlusion thrombotique coronaire aiguë, et de déterminer l'emplacement des anomalies de perfusion.

Une étude menée chez le porc miniature et le lapin au moyen de différents appareils d'échographie a montré que SonoVue produisait une opacification de la cavité gauche du cœur en mode fondamental bidimensionnel à des doses allant de 0,003 à 0,1 mL/kg chez le porc miniature. Il a rehaussé le signal Doppler pulsé de la valve mitrale et de l'artère carotide chez le porc miniature. Chez le lapin, il a rehaussé l'artère abdominale, la veine porte et l'artère rénale à des doses allant de 0,0003 à 0,003 mL/kg et le signal Doppler couleur en mode puissance dans le foie et le rein à des doses allant de 0,015 à 0,6 mL/kg. Une démonstration de l'effet sur le signal Doppler dans l'artère cérébrale moyenne a aussi été réalisée chez le mouton avec une dose de 0,05 mL/kg pour le Doppler pulsé et de 0,01 mL/kg pour le Doppler couleur et le Doppler couleur en mode puissance.

Effets sur le système nerveux central

La réponse comportementale générale et les effets neurotoxiques potentiels après l'administration de doses élevées de SonoVue ont été évalués par des observations cliniques au cours d'études sur l'administration d'une dose unique ou de doses répétées. Aucun résultat anormal lié au médicament n'a été observé chez les singes ayant reçu 20 mL/kg (ce qui correspond à environ au moins 140 fois la dose la plus élevée suggérée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) pendant l'étude sur la toxicité d'une dose unique, ni chez les rats et les singes ayant reçu pendant 28 jours une dose quotidienne maximale de 5 mL/kg pendant les études sur les doses répétées. Les doses de 5 mL/kg chez le rat et de 5 mL/kg chez le singe représentaient respectivement au moins 17 et 35 fois l'exposition chez l'humain à la dose la plus élevée de SonoVue suggérée.

Effets sur les appareils cardiovasculaire et respiratoire

Dans les études préliminaires sur les préparations à base d'autres produits échogènes qui avaient certaines similitudes physiques et de composition avec SonoVue, on a observé soit une hypotension systémique, soit une hypertension pulmonaire, ou les deux à la fois, chez le chien et le porc miniature, mais pas chez le rat, ni chez le lapin, ni chez le singe. Des réactions similaires ont été observées par d'autres investigateurs avec des préparations contenant des particules, des émulsions de phospholipides ou des liposomes. Ces réactions comprenaient une hypotension systémique, avec la doxorubicine liposomale, et une hypertension pulmonaire chez les ongulés. Il a été démontré que les porcs et les autres ongulés ne sont pas de bons modèles pour les études pharmacologiques sur l'innocuité des produits administrés par voie intraveineuse contenant des particules, car ces animaux ont un nombre très élevé de macrophages intravasculaires dans leurs vaisseaux pulmonaires. Il convient de noter que, chez le porc, cet effet est lié à l'injection de particules, et non spécifiquement aux phospholipides ou aux liposomes.

Les effets observés peuvent être causés par des substances libérées dans la circulation pendant la phagocytose des liposomes par des macrophages du système réticulo-endothélial ou par la stimulation des microvaisseaux pulmonaires. Ces effets sont contrecarrés par un prétraitement à l'indométacine. Les différences entre les espèces animales peuvent être attribuables aux différentes modalités des interactions entre les érythrocytes, les plaquettes et les cellules phagocytaires pendant la phagocytose et à la distribution différente des cellules phagocytaires dans l'organisme de ces animaux. De plus, une intervention différente des mécanismes d'activation du complément chez ces diverses espèces peut également jouer un rôle important en raison de l'interférence entre l'activité du complément et la phagocytose ou la liaison liposome-plaquette.

Des études de grande envergure sur l'optimisation du médicament ont mené à la mise au point de la préparation définitive de SonoVue et, avec cette préparation, les effets pharmacologiques cités devraient être absents ou minimes. De plus, la dose clinique suggérée correspond à une dose de lipides beaucoup plus faible que celle qui a induit les effets décrits ci-dessus. Néanmoins, en raison de cette situation, la documentation sur SonoVue comprend l'étude des effets sur la pression artérielle pulmonaire et systémique dans certains modèles animaux. Une série d'études a été menée chez le rat, le lapin et le chien après l'administration d'une dose unique de 0,3 mL/kg de SonoVue ou d'une dose unique de 1 mL/kg de SonoVue. Chez les animaux, ces doses représentaient au moins de 1 à 10 fois l'exposition maximale à SonoVue chez l'humain, calculée en fonction de la surface corporelle.

Effets sur les appareils cardiovasculaire et respiratoire chez le rat

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 0,3 mL/kg de SonoVue ou de 1 mL/kg de SonoVue à des rats anesthésiés, on n'a observé aucune différence statistiquement significative de la résistance des voies respiratoires, de la compliance pulmonaire, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systémique entre les animaux traités et les animaux du groupe témoin ayant reçu un sérum physiologique dans les mêmes conditions expérimentales. Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 0,3 mL/kg de SonoVue ou de 1 mL/kg de SonoVue à des rats non anesthésiés, on n'a observé aucune modification des gaz sanguins artériels (PCO₂ et PO₂) et du pH. Ces doses administrées chez le rat représentaient au moins de 1 à 3,5 fois l'exposition maximale à SonoVue chez l'humain, calculée en fonction de la surface corporelle.

Effets sur les appareils cardiovasculaire et respiratoire chez le lapin

La résistance des voies respiratoires, la compliance pulmonaire, la fréquence cardiaque et la pression artérielle pulmonaire ont été enregistrées avant et jusqu'à 60 minutes après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 0,3 mL/kg de SonoVue à des lapins anesthésiés. Aucun effet n'a été observé. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ces mêmes paramètres entre les animaux ayant reçu 1 mL/kg de SonoVue et les animaux d'un groupe témoin ayant reçu un sérum physiologique dans des conditions expérimentales identiques. Ces doses administrées chez le lapin représentaient au moins de 2 à 7 fois l'exposition maximale à SonoVue chez l'humain, calculée en fonction de la surface corporelle.

Effets sur la pression artérielle et les paramètres hématologiques chez le chien

Dans une étude menée chez des chiens non anesthésiés, SonoVue a été administré par voie intraveineuse sous forme d'un bolus à une dose de 0,3 mL/kg. On n'a observé aucune variation de la pression artérielle systémique ou des paramètres hématologiques chez les animaux traités (2 mâles et 2 femelles) pendant ou après l'administration de SonoVue. Une deuxième expérience a été menée à une dose de 1 mL/kg. Un effet du produit entraînant une hypotension et une thrombocytopénie / leucopénie a été noté. Parmi les sept chiens traités par SonoVue, seulement deux ont présenté une hypotension. L'effet a été transitoire et les chiens ont récupéré rapidement. L'hypotension s'est révélée réversible et la pression artérielle s'est normalisée dans les 10 minutes qui ont suivi l'administration du produit, tandis que les paramètres hématologiques sont revenus aux valeurs normales deux heures après l'administration du produit. Ces doses administrées chez le chien représentaient au moins de 3 à 10 fois l'exposition maximale à SonoVue chez l'humain, calculée en fonction de la surface corporelle.

Effet sur le système cardiovasculaire chez le singe

Les paramètres cardiovasculaires ont été étudiés chez le singe (*Macaca fascicularis*) pendant les études sur la toxicité d'une dose unique et de doses répétées. La pression artérielle systémique et la fréquence cardiaque ont fait l'objet d'une surveillance avant et jusqu'à 30 minutes après l'administration d'une dose unique de 20 mL/kg chez le singe dans le cadre de l'étude sur la toxicité d'une dose unique. Aucun changement lié au traitement n'a été observé.

Pendant l'étude sur l'administration de doses répétées chez le singe, un ÉCG a été fait au début de l'expérimentation, une heure avant et une heure après la première dose et à la fin du traitement, et une nouvelle fois pendant la semaine 4, une heure avant l'administration de la dose et une heure après. Aucun changement lié au traitement n'a été observé chez les singes du groupe témoin ni chez les singes ayant reçu des doses de 0,2, 1 et 5 mL/kg. Ces doses administrées chez le singe représentaient au moins de 1,4 à 139 fois l'exposition maximale à SonoVue chez l'humain, calculée en fonction de la surface corporelle.

Effet sur la microcirculation

Modèle de la poche jugale chez les hamsters : Les effets secondaires possibles de SonoVue sur la microcirculation ont été étudiés au moyen du modèle de la poche jugale chez les hamsters. SonoVue a été injecté par voie intraveineuse dans la veine jugulaire de hamsters syriens (ou hamsters dorés) à des doses de 3,8 ou de 7,6 mL/kg. Les aspects suivants ont été évalués par observation microscopique des capillaires situés dans la poche jugale : l'interruption apparente de la circulation dans toutes les parties du lit vasculaire, la contraction ou la dilatation microvasculaires (augmentation ou diminution du diamètre des artères), la fuite de protéines au niveau microvasculaire (extravasation de dextran-FITC visible sous la forme de points fluorescents principalement au niveau des veinules post-capillaires) et l'effet sur l'adhésion des leucocytes aux veinules post-capillaires (leucocytes fluorescents). On n'a observé aucune interruption apparente de la circulation microvasculaire, aucune modification apparente du diamètre des artérioles ni aucune perméabilité microvasculaire des macromolécules.

Étude chez le rat : Dans une étude, on a évalué le comportement des microbulles de SonoVue dans la microcirculation du muscle spino-trapèze chez le rat et l'importance de la rétention des microbulles par microscopie intravitale immédiatement après l'injection intra-artérielle de 1, 2,5 ou 5 mL/kg (c.-à-d., jusqu'à 17 fois la dose administrée chez l'humain calculée en fonction de la surface corporelle, et jusqu'à 100 fois cette dose calculée en fonction du poids). En tout, 67 injections intra-artérielles de SonoVue ont été pratiquées chez 38 rats et 1 729 champs microscopiques ont été observés. Le produit a été injecté directement dans le tronc aortique par une canule dans la carotide. On n'a noté aucun changement substantiel de la circulation sanguine dans les artérioles, les veinules et les capillaires, sauf dans les microvaisseaux où les bulles ont été retenues de façon passagère. Quand la circulation des globules rouges était interrompue de façon passagère, elle se rétablissait spontanément dès que les bulles se déplaçaient ou disparaissaient. On n'a noté aucun signe de modification des globules rouges ou d'adhésion de leucocytes ou de plaquettes au site de rétention des microbulles ni aucun signe de thrombose. Les microbulles retenues (définies comme les microbulles retenues à un même endroit pendant plus de 5 secondes) ont été observées principalement dans les capillaires (< 6 mcm). Aucune rétention de microbulles n'a été observée dans les veinules post-capillaires. Le nombre de microbulles retenues a diminué rapidement en fonction du temps. Les microbulles retenues étaient très flexibles et leur forme pouvait se modifier. Un allongement des microbulles a été observé dans les microvaisseaux. Les microbulles retenues se déplaçaient le long des microvaisseaux de manière intermittente tout en diminuant de taille en raison de la dissolution du gaz. Aucune rétention de microbulles n'a été observée 20 minutes après l'injection intra-artérielle de SonoVue, et ce pour les trois doses étudiées.

Effet sur la circulation cérébrale

On a étudié l'effet de SonoVue dans le cerveau après l'injection intracarotidienne du produit chez le rat. Dans le cadre de cette expérience, SonoVue a été administré directement dans l'artère carotide droite de rats anesthésiés à raison de 1 mL/kg (soit 3,5 fois l'exposition humaine à la dose maximale suggérée). Les lésions cérébrales causées par l'ischémie ont été évaluées au moyen d'une étude histologique et d'un dosage de l'énolase neurone-spécifique (NSE), un marqueur spécifique de la dégénérescence des neurones dans le liquide céphalorachidien. Aucun infarctus cérébral n'a été décelé dans le cerveau après l'injection intracarotidienne de sérum physiologique ou de SonoVue (1 mL/kg). Les concentrations de NSE n'ont pas changé après l'injection de SonoVue. Dans des groupes témoins positifs, des infarctus cérébraux ont été décelés après l'injection de 1 500, 2 900 ou 7 500 microsphères de polystyrène de 50 mcm. Dans ces groupes, la fréquence des lésions cérébrales, l'étendue de l'infarctus et le score des lésions étaient liés à la dose administrée. Des augmentations significatives des concentrations de NSE dans le liquide céphalorachidien, qui étaient elles aussi liées à la dose, ont été observées. Les résultats de cette étude montrent que SonoVue (administré à raison de 1 mL/kg dans l'artère carotide) n'a pas causé de lésions cérébrales ischémiques après l'injection intracarotidienne.

Effet chez les chiens présentant une altération de la fonction pulmonaire

Une étude a été menée pour évaluer le produit dans un contexte d'altération de la fonction pulmonaire. On a provoqué une hypertension artérielle pulmonaire chez des chiens anesthésiés en injectant des billes de verre (de 150 à 200 mcm) dans le ventricule droit du cœur. Chez les chiens atteints d'hypertension artérielle pulmonaire provoquée, les doses cumulatives de SonoVue (0,1, 0,3 et 1 mL/kg) administrées à 15 minutes d'intervalle n'ont eu d'effet ni sur la pression artérielle, ni sur la fréquence cardiaque ni sur les intervalles QT et QTc (correction de Frederica) de l'ÉCG. De plus, l'augmentation des doses de SonoVue n'a modifié ni les fonctions myocardiques (pression ventriculaire gauche et contractilité du myocarde) ni les fonctions pulmonaires (volume courant et fréquence respiratoire). À la dose la plus élevée (1 mL/kg) de SonoVue seulement, une augmentation transitoire ($2,5 \pm 1,3$ mm Hg, $n=4$) de la pression artérielle pulmonaire a été observée de 5 à 7 minutes après l'administration, et cet effet était plus marqué chez un des quatre animaux étudiés.

De plus, un examen des observations microscopiques provenant de toutes les études toxicologiques menées chez les animaux n'a mis en évidence aucun risque touchant l'innocuité pulmonaire après l'administration de doses correspondant à des multiples élevés de l'exposition chez l'humain.

Études sur les interactions médicamenteuses

Des patients recevant SonoVue peuvent également être traités par un antihypertenseur comme le captopril, le propranolol et la nifédipine. Le propranolol et la nifédipine ont aussi des propriétés antihypertensives et, en plus, le propranolol est utilisé dans le traitement de l'angor ou de l'infarctus du myocarde.

Les interactions possibles entre SonoVue et ces médicaments ont été étudiées chez le rat dans des modèles animaux spontanément hypertendus. Les médicaments ont été administrés par perfusion chez des rats hypertendus sous anesthésie et SonoVue a été administré en concomitance sous forme de bolus intraveineux (1 mL/kg). L'effet de SonoVue a été évalué au moyen de la surveillance de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque. SonoVue n'a pas interagit avec l'effet du propranolol, du captopril et de la nifédipine sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez le rat. Cette étude semble indiquer que SonoVue n'interagit pas avec l'efficacité thérapeutique antihypertensive du propranolol, du captopril et de la nifédipine.

D'autres études ont montré que l'administration concomitante de SonoVue chez le rat n'a eu d'effet ni sur l'activité anticoagulante de l'héparine ni sur l'effet cardiovasculaire du dinitrate d'isosorbide et de la digoxine. De plus, l'administration de SonoVue n'a pas eu d'effet sur l'activité antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique dans le plasma de rat enrichi de plaquettes (test *in vitro*).

10.3 PHARMACOCINÉTIQUE

ABSORPTION

Ne s'applique pas dans le cas d'une forme posologique intraveineuse.

DISTRIBUTION

Chez les volontaires en bonne santé, le volume de distribution apparent moyen du SF₆ à l'état d'équilibre a été de 341 L et de 710 L respectivement avec les doses de 0,03 mL/kg et 0,3 mL/kg de SonoVue. Ces valeurs pourraient être supérieures à celles des volumes réels de distribution en raison du rôle joué par le phénomène d'extraction de premier passage au niveau pulmonaire (voir **10.3 Élimination**).

La fixation du SF₆ aux protéines plasmatiques et son partitionnement dans les cellules sanguines n'ont pas été étudiés.

MÉTABOLISME

Le SF₆ ne subit aucune biotransformation.

ÉLIMINATION

Le SF₆ contenu dans SonoVue est éliminé par les poumons. Vingt minutes après l'injection, la récupération cumulative moyenne du SF₆ dans l'air expiré a été de 82±20 % (É.-T.) avec la dose de 0,03 mL/kg, et de 88±26 % (É.-T.) avec la dose de 0,3 mL/kg.

Le SF₆ subit un degré substantiel d'élimination de premier passage dans la circulation pulmonaire; environ 40 à 50 % du SF₆ est éliminé dans l'air expiré durant la première minute suivant l'injection de SonoVue. Onze minutes après l'administration de la dose, environ 80 à 90 % du SF₆ est éliminé. On ne dispose d'aucune donnée sur le temps ou la vitesse d'élimination finale des microbulles intactes.

POPULATIONS PARTICULIÈRES ET ÉTATS PATHOLOGIQUES

Insuffisance respiratoire : Chez les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire légère à modérée, les concentrations sanguines de SF₆ ont atteint leur pic de 1 à 4 minutes après l'administration de SonoVue. Le taux de récupération cumulative du SF₆ dans l'air expiré a été de 102±18 % (moyenne±É.-T.) et la demi-vie terminale du SF₆ dans le sang a été similaire à celle que l'on a mesurée chez les volontaires en bonne santé. Il ne semble pas nécessaire d'ajuster la dose chez ce type de patients. La pharmacocinétique de SonoVue n'a pas été étudiée chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique.

Enfants : La pharmacocinétique du SF₆ n'a pas été étudiée chez les enfants.

Personnes âgées : L'effet de l'âge (c.-à-d. les personnes âgées) sur la pharmacocinétique du SF₆ n'a pas été étudié.

Sexe : En ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques, aucune différence systématique ou pertinente sur le plan clinique n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Race : L'effet de la race sur la pharmacocinétique du SF₆ n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale ou hépatique : Étant donné que le SF₆ est éliminé par les poumons, aucune étude sur sa pharmacocinétique n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Des quantités négligeables de SF₆ ont été récupérées dans l'urine de lapins auxquels on avait administré 0,3 ou 1,0 mL/kg de SonoVue.

DONNÉES IN VITRO

CINÉTIQUE DES MICROBULLES INTACTES

La meilleure caractérisation de la pharmacocinétique des microbulles « intactes » a été obtenue à l'aide de l'échographie. Comme seules les microbulles intactes qui contiennent du gaz peuvent être imagées, la disparition de l'image coïncide avec la désintégration de la microbulle et la libération du gaz encapsulé. Cependant, le devenir des bulles plus petites (<2 mcm) présentes en concentration élevée dans SonoVue ne peut être surveillé par échographie puisque ces bulles sont non échogènes et, par conséquent, non imageables. Pour surveiller le devenir d'une catégorie particulière de bulles et pour obtenir des renseignements sur la stabilité et la fragilité des microbulles de SonoVue dans le plasma (indépendamment de leur taille), on a réalisé une étude *in vitro* en incubant le produit dans du sérum physiologique ou du plasma à 37 °C. Les variations de la concentration et de la distribution de la taille des microbulles en fonction du temps d'incubation ont été suivies par microscopie classique. À 37 °C, toutes les bulles disparaissent en 20 minutes. La vitesse de disparition initiale (de 0 à 10 minutes) suit une courbe de décroissance mono-exponentielle avec une demi-vie de 2,2 minutes et ne dépend pas de la taille des bulles. La bonne stabilité des microbulles de SonoVue dans du sérum physiologique à 22 °C est perdue lorsque la température monte à 37 °C. De façon similaire, l'incubation dans du plasma, même à 22 °C, entraîne une disparition rapide des microbulles de SonoVue. Cette étude montre qu'il est peu probable que la présence de bulles de SonoVue ou d'une sous-population de bulles de SonoVue se prolonge au-delà de 20 minutes après l'injection.

DONNÉES IN VIVO

DONNÉES RECUEILLIES CHEZ L'HUMAIN : PHARMACOCINÉTIQUE

Les études menées chez l'être humain ont permis d'évaluer la pharmacocinétique du gaz SF₆, principe actif des microbulles de SonoVue. Le SF₆ se dissout dans le sang et est exhalé ultérieurement.

Une étude ouverte avec permutation et biphasique a été menée auprès de 12 volontaires en bonne santé (sept hommes et cinq femmes) pour établir la cinétique sanguine et l'élimination pulmonaire du SF₆ après l'administration par voie intraveineuse de doses croissantes de SonoVue (0,03 et 0,3 mL/kg). Les concentrations sanguines de SF₆ ont atteint un pic de 1 à 2 minutes après l'administration de la dose chez les hommes et chez les femmes, pour chacune des doses de SonoVue. Une fois la C_{max} atteinte, les concentrations de SF₆ ont diminué rapidement. Dans le cas de la dose de 0,3 mL/kg, la diminution s'est produite en deux phases, avec une demi-vie moyenne de 1,11 minute durant la phase de distribution et une demi-vie de 9,88 minutes durant la phase d'élimination terminale.

Dans le cas de la dose de 0,03 mL/kg, il n'a pas été possible de définir la phase d'élimination terminale et les demi-vies n'ont pas pu être calculées. Les paramètres pharmacocinétiques sanguins ont été généralement similaires chez les hommes et les femmes et proportionnels à la dose pour l'éventail des doses étudiées. L'élimination pulmonaire du SF₆ a été extrêmement rapide : une moyenne de 39 à 45 % de la dose administrée chez l'homme et de 43 à 47 % de la dose administrée chez la femme a été éliminée dans la première minute suivant l'administration de la dose, à la fois pour la dose de 0,03 mL/kg et pour celle de 0,3 mL/kg. Onze minutes après l'administration de la dose, de 81 à 84 % de la dose administrée chez l'homme et de 78 à 89 % de la dose administrée chez la femme avaient été éliminés. L'examen de l'élimination pulmonaire cumulative moyenne du SF₆ a montré que, 90 minutes après l'injection, 86 % de la dose de 0,03 mL/kg et 94 % de la dose de 0,3 mL/kg avaient été récupérés dans l'air expiré. Cependant, la récupération du SF₆ présentait un degré élevé de variabilité d'un sujet à l'autre et allait de 54 à 128 % à la dose de 0,03 mL/kg et de 61 à 153 % à la dose de 0,3 mL/kg.

Une étude ouverte de phase I a été menée auprès de 13 patients ayant reçu un diagnostic avéré de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse (huit hommes et cinq femmes). Tous les patients ont reçu une injection intraveineuse unique de 0,3 mL/kg de SonoVue en bolus (12 patients ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique). Les concentrations sanguines maximales de SF₆ (C_{max}) ont varié d'un facteur de 10, de 0,35 à 3,79 mcg/L, et ont été atteintes entre 0,97 et 4,0 minutes après l'administration de SonoVue. La demi-vie terminale moyenne de 11,6 minutes a été similaire à celle observée chez les volontaires en bonne santé (9,88 min). Une analyse de régression linéaire a montré une diminution significative sur le plan statistique de la clairance sanguine totale apparente à mesure que la gravité de l'insuffisance respiratoire augmentait ($p=0,0469$); cependant, la force de la relation diminuait lorsque les estimations de la clairance étaient normalisées en fonction du poids corporel ($p=0,0831$). Les demi-vies d'élimination variaient de 17,1 à 75,6 minutes et la moyenne était de 31,3 minutes. Le pourcentage réel de la dose récupérée sous forme de SF₆ dans l'air expiré variait de 69,7 à 128,7 %, et la valeur moyenne globale était de 102,2 %. Ce résultat est similaire à celui observé chez les volontaires en bonne santé ayant reçu la même dose de SonoVue, c'est-à-dire un pourcentage variant de 61 à 153 % à la dose de 0,3 mL/kg.

DONNÉES CHEZ L'ANIMAL : PHARMACOCINÉTIQUE

Cinétique du gaz formant les microbulles

La cinétique sanguine et l'élimination du SF₆ après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de SonoVue (0,3 ou 1 mL) ont été étudiées chez le lapin.

Distribution

Le volume total maximal de SF₆ (dans les microbulles et dissout dans la phase liquide) dans une dose clinique de 2 mL de SonoVue utilisée en imagerie serait d'à peu près 30 mL ou d'environ 6 mL par litre de sang. Par conséquent, les patients reçoivent une quantité infime de SF₆ qui est rapidement éliminée par voie pulmonaire.

Métabolisme

Les composants phospholipidiques de SonoVue qui forment l'enveloppe des microbulles sont tous des produits naturels et subissent donc un métabolisme naturel caractérisé par un échange entre les vésicules des phospholipides et les lipoprotéines ou les membranes plasmiques dans le sang et à l'intérieur des cellules phagocytaires. De plus, comme les quantités de phospholipides dans une dose clinique (2,3 mcg/kg) sont négligeables comparativement aux quantités de leurs équivalents endogènes, un déséquilibre causé par l'administration d'un produit de contraste ne devrait pas être manifeste.

Élimination

Après l'injection par voie intraveineuse, le SF₆ a été rapidement éliminé du sang. Environ 80 % de la dose injectée ont été éliminés dans la première minute suivant son administration. Le taux sanguin de SF₆ a diminué jusqu'à revenir au taux naturel en 11 minutes après l'administration de la dose de 0,3 mL/kg dose et en 20 minutes après l'administration de la dose de 1 mL/kg dose. L'élimination totale du SF₆ dans le sang a été extrêmement rapide (de 218 à 231 mL/min/kg) et la demi-vie d'élimination du SF₆ sanguin a été de moins d'une minute. Le SF₆ a été éliminé presque exclusivement par voie pulmonaire, et plus de 90 % de la dose injectée ont été récupérés dans l'air expiré en trois minutes. Seules des quantités ultra-infimes (de moins de 0,1 ng par gramme d'urine) ont été décelées dans l'urine contenue dans la vessie deux heures après l'administration, ce qui indique que l'excrétion rénale n'est pas une voie d'élimination du SF₆.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Avant et après la reconstitution, conserver le nécessaire entre 15 et 25 °C. La suspension doit être utilisée dans les six heures suivant sa reconstitution.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II

INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

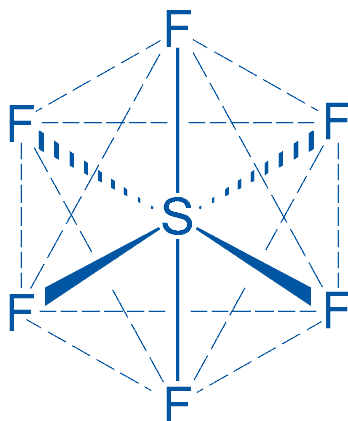
NOM COMMUN hexafluorure de soufre

NOM CHIMIQUE hexafluorure de soufre

**FORMULE
MOLÉCULAIRE** SF_6

MASSE MOLÉCULAIRE 146,05

FORMULE DÉVELOPPÉE L'hexafluorure de soufre est une structure octaédrique appartenant au groupe ponctuel O_h et ayant pour nombre de symétrie, 24. La longueur du lien S-F est de 1,564 et l'angle de liaison F-S-F est de 90° .



PROPRIÉTÉS Gaz incolore et inodore, environ cinq fois plus lourd que l'air. Chimiquement stable, peu soluble dans l'eau, légèrement plus dans l'alcool. Point de sublimation à $-63,8^\circ\text{C}$.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 CONCEPTION DE L'ESSAI ET CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DE L'ÉTUDE

Délimitation de l'endocarde

SonoVue (hexafluorure de soufre) a été évalué dans le cadre de trois études cliniques multicentriques contrôlées menées auprès d'un total de 317 patients chez qui une maladie cardiovasculaire était fortement soupçonnée et qui nécessitait une échocardiographie transthoracique bidimensionnelle. Le plan de deux des études était identique, et les patients recevaient soit SonoVue (138 patients), soit un comparateur (un agent de contraste approuvé au moment où les études ont été menées ou du sérum physiologique, 126 patients) en groupes parallèles. Dans la troisième étude, qui avait un plan par permutation des groupes, 53 patients ont reçu SonoVue et un comparateur (un agent de contraste approuvé au moment où les études ont été menées). Chez ces 317 patients, SonoVue a été administré à 191 patients (127 hommes et 64 femmes) âgés en moyenne de 58,5 ans (de 22 à 96 ans). La distribution des patients selon la race et le groupe ethnique était la suivante : 79,1 % de race blanche, 16,2 % de race noire, 3,7 % d'origine hispanique, 0,5 % d'origine asiatique et 0,5 % d'autres groupes raciaux ou ethniques. Le poids moyen des patients était de 204,4 livres (de 92,4 à 404,8 livres). Environ 20 % des patients étaient atteints d'une maladie pulmonaire chronique et 30 % avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Parmi les 106 patients chez qui l'insuffisance cardiaque avait été cotée selon la classification de la NYHA (New York Heart Association), 49 % étaient atteints d'insuffisance cardiaque de classe I, 33 %, d'insuffisance cardiaque de classe II et 18 %, d'insuffisance cardiaque de classe III. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe IV selon la classification de la NYHA n'ont pas été admis dans ces études. Dans le cas des 53 patients inscrits dans la troisième étude contrôlée, 30 % avaient une fraction d'éjection inférieure à 40 %. Les données démographiques et les caractéristiques de départ étaient comparables chez les patients qui ont reçu un comparateur dans ces études.

Dans deux des études, les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir des injections intraveineuses en bolus des quatre doses de SonoVue (0,5, 1, 2 et 4 mL) ou deux doses du comparateur approuvé et deux doses de sérum physiologique agité. Dans la troisième étude, chaque patient a été réparti aléatoirement de façon à recevoir deux doses de SonoVue (1 mL et 2 mL) et une dose du comparateur approuvé. Un enregistrement de l'échocardiographie bidimensionnelle a commencé 30 secondes avant l'injection de l'agent étudié (état initial) et s'est poursuivi jusqu'à la plus longue des deux périodes suivantes : jusqu'à au moins 15 minutes après l'administration de la dose ou jusqu'à la disparition de l'effet de contraste (retour à l'état initial). Les images échocardiographiques de chaque patient obtenu avant et après l'injection ont été évaluées par deux échocardiographistes indépendants. Ces deux lecteurs indépendants ne connaissaient pas l'identité des patients, n'avaient aucun renseignement à leur sujet et ne savaient pas quel était l'agent utilisé. La délimitation de l'endocarde du ventricule gauche a été évaluée en deux vues apicales (2 et 4 cavités divisées en 6 segments chacune) sur une échelle à 3 points (0=inadéquate, 1=suffisante, 2=bonne), avec un score total possible de 24.

Exploration diagnostique des vaisseaux

SonoVue a été étudié dans le cadre de deux études multicentriques identiques, avec permutation, contrôlées contre les valeurs de départ, menées auprès de 361 patients chez qui l'on soupçonnait une maladie et qui n'avaient pas subi d'échographie Doppler diagnostique complète sans agent de contraste de l'artère cérébrale, des artères périphériques ou carotides extracrâniennes, des artères abdominales ou rénales ou de la circulation porte. Parmi ces 361 patients, 358 patients (222 hommes et 136 femmes) âgés en moyenne de 61,7 ans (de 22 à 88 ans) ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité de SonoVue. La distribution des patients selon la race et le groupe ethnique était la suivante : 94,1 % de race blanche, 2,8 % d'origine asiatique, 2,5 % de race noire et 0,6 % d'autres groupes raciaux ou ethniques. Parmi les 358 patients, 113 ont subi une échographie Doppler des artères cérébrales, 81, des artères extracrâniennes ou périphériques, 80, des artères abdominales ou rénales et 84, de la circulation porte.

Quatre injections intraveineuses de SonoVue (0,3, 0,6, 1,2 et 2,4 mL) sous forme de bolus ont été administrées à chaque patient selon une séquence de doses déterminée de manière aléatoire. Les examens par échographie Doppler du vaisseau choisi ont été réalisés au départ et après chaque injection de SonoVue, et l'enregistrement des images a commencé 30 secondes avant l'injection et s'est poursuivi jusqu'à la disparition de l'effet de contraste. À chaque moment de l'évaluation, le vaisseau choisi a été étudié d'abord au moyen de l'échographie Doppler couleur ou Doppler puissance (un seul mode a été utilisé chez le patient), puis au moyen d'une analyse spectrale.

L'administration des doses de SonoVue ainsi que les examens d'imagerie ont tous été faits la même journée. L'évaluation des images de l'échographie Doppler a été réalisée par deux échocardiographistes indépendants pour chaque région anatomique. Ces lecteurs ne connaissaient ni l'identité des patients, ni leurs antécédents cliniques, ni le moment de l'évaluation, ni la dose. Les images ont été évaluées au moyen d'une échelle globale de 4 points (0=très faible, 1=quelconque, 2=correcte, 3=excellente) appliqués à la qualité de la visualisation de la circulation du sang dans le vaisseau. Chez les patients pour lesquels un examen d'imagerie de référence permettant de poser un diagnostic était déjà disponible (c.-à-d., angiographie, angiographie par résonance magnétique ou angiographie par tomodensitométrie), un comité de trois médecins indépendants (comité de révision) a comparé le diagnostic obtenu par l'échographie Doppler avec le diagnostic obtenu par l'examen de référence. La circulation porte a été exclue des analyses puisque l'échographie Doppler est considérée comme étant l'examen de référence.

Évaluation du reflux vésico-urétéral

Dans quatre études dont les résultats ont été publiés, 508 enfants adressés à un spécialiste pour une évaluation du reflux vésico-urétéral (275 garçons et 233 filles dont l'âge variait de 2 jours à 13 ans) ont été évalués après l'administration par voie intravésicale de 1,0 mL de SonoVue.

14.2 RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

Délimitation de l'endocarde

Dans les trois études, l'administration de SonoVue a permis d'obtenir des améliorations statistiquement significatives des scores de délimitation de l'endocarde du ventricule gauche comparativement aux scores obtenus au départ, et l'amélioration optimale a été observée à la dose de 2,0 mL de SonoVue (voir le tableau 3). Ces améliorations du score étaient significativement plus importantes avec SonoVue qu'avec le comparateur actif. De plus, la majorité des patients qui ont reçu la dose de 2,0 mL de SonoVue ont obtenu une augmentation significative sur le plan clinique (>4; visualisation d'au moins deux segments additionnels) du score de délimitation de l'endocarde (tableau 3).

TABLEAU 3
SCORE TOTAL DE DÉLIMITATION DE L'ENDOCARDE DU VENTRICULE GAUCHE^a
À LA DOSE DE 2,0 ML DE SONOVUE

	N	MOYENNE AU DÉPART	VARIATION MOYENNE (É.-T.) PAR RAPPORT AU DÉPART	PATIENTS PRÉSENTANT UNE AUGMENTATION ≥4 ^b
ÉTUDE A				
Lecteur 1	76	7,5	7,0 (5,15)*	67,1%
Lecteur 2	76	7,6	9,6 (5,13)*	88,2%
ÉTUDE B				
Lecteur 3	62	9,0	5,1 (4,08)*	56,5%
Lecteur 4	62	4,6	17,2 (6,08)*	95,2%
ÉTUDE C				
Lecteur 5	53	11,9	3,6 (4,47)*	41,5%
Lecteur 6	53	6,7	4,5 (3,96)*	62,3%

a Le score total représente la somme des scores de la vue apicale 4 cavités et de la vue apicale 2 cavités. Chaque vue est composée de 6 segments. Les scores pour chaque segment sont établis de la façon suivante :

- 0 = Inadéquate (la paroi n'est pas visible);
- +1 = Suffisante (la paroi est à peine visible);
- +2 = Bonne (la paroi est clairement visible).

b Augmentation cliniquement significative du score (≥ 4; visualisation d'au moins deux segments additionnels).

* $p < 0,001$ d'après le test-t.

Cette amélioration du score de délimitation de l'endocarde s'est traduite par une diminution marquée du pourcentage de patients ayant une délimitation inadéquate de l'endocarde dans au moins un segment. De plus, l'opacification modérée ou complète du ventricule gauche a été observée chez jusqu'à 80 % des patients après l'administration d'une dose de 2,0 mL de SonoVue. La durée moyenne de l'effet de contraste utile variait de 1,7 à 3,1 minutes (c.-à-d., à partir de la première apparition utile de l'agent de contraste dans le ventricule gauche, soit à l'opacification modérée ou complète, jusqu'à la fin de l'effet utile).

La relation entre l'amélioration de la délimitation de l'endocarde et les paramètres quantitatifs de la fonction ventriculaire gauche a été évaluée auprès des 53 patients admis dans la troisième étude contrôlée. Pour déterminer la relation avec l'évaluation quantitative de la fonction ventriculaire globale, les fractions d'éjection préinjection et postinjection ont été établies et comparées aux résultats d'une ventriculographie isotopique (examen de référence). À la dose de 2,0 mL, le coefficient de corrélation entre l'évaluation échocardiographique et la ventriculographie isotopique d'après l'évaluation globale des échocardiographistes est passé de 0,66 après l'échocardiographie sans agent de contraste à 0,76 après l'administration de SonoVue; toutefois cette différence n'était pas significative sur le plan statistique.

Puisque la visualisation des limites de l'endocarde a une importance clinique pendant l'échocardiographie au repos et à l'effort, une autre étude multicentrique en groupes parallèles a été menée auprès de 211 patients ayant une maladie cardiaque connue ou soupçonnée. Dans cette étude, les patients ont reçu 0,5, 1,0, 2,0 ou 4,0 mL de SonoVue pendant une échocardiographie transthoracique au repos et durant le pic du stress induit par un agent pharmacologique. La délimitation de l'endocarde a été évaluée en deux vues apicales (2 et 4 cavités divisées en 6 segments chacune) sur une échelle à 3 points (0=inadéquate, 1=suffisante, 2=bonne), avec un score maximal possible de 24. Des augmentations significatives par rapport au départ (d'après un modèle d'analyse de covariance) du score total de la vue apicale ont été observées au repos et durant le stress induit par un agent pharmacologique. À la dose de 2,0 mL de SonoVue, les valeurs moyennes des augmentations par rapport au départ des scores de délimitation de l'endocarde étaient de 4,2 au repos et de 4,8 durant le stress induit par un agent pharmacologique (ce qui correspond à la visualisation d'au moins deux segments additionnels).

Exploration diagnostique des vaisseaux

L'administration de SonoVue a entraîné une augmentation significative par rapport au départ de la qualité globale du score d'examen de l'échographie Doppler, de 31 à 86 % des patients ayant présenté une amélioration du score avec une dose de 1,2 ou de 2,4 mL (pour tous les lecteurs et les territoires vasculaires). La durée moyenne du rehaussement du signal cliniquement utile pour la visualisation des doses de 1,2 ou de 2,4 mL variait de 1,9 à 6,3 minutes pour les artères cérébrales, de 2,7 à 6,2 minutes pour les artères carotides extracrâniennes ou périphériques, de 3,0 à 8,6 minutes pour les artères abdominales et rénales et de 3,2 à 5,3 minutes pour la veine porte.

Dans le sous-groupe de 192 patients pour lesquels un examen d'imagerie de référence était disponible, la correspondance entre le diagnostic obtenu par l'échographie Doppler et le diagnostic obtenu par l'examen d'imagerie de référence était significativement plus importante avec les images rehaussées par SonoVue qu'avec les images non rehaussées dans le cas des artères cérébrales, carotides extracrâniennes et périphériques mais pas dans le cas des artères abdominales et rénales (tableau 4).

TABEAU 4
CORRESPONDANCE^a ENTRE LE DIAGNOSTIC OBTENU PAR L'ÉCHOGRAPHIE DOPPLER
REHAUSSÉE PAR SONOVUE ET L'EXAMEN DIAGNOSTIQUE DE RÉFÉRENCE^b
À LA DOSE DE 2,4 ML DE SONOVUE

Pourcentage de patients				
ÉTUDE A			ÉTUDE B	
ARTÈRES CÉRÉBRALES				
Lecteur 1		Lecteur 2	Lecteur 3	Lecteur 4
n=61			n=17	
Départ	8,2%	24,6%	11,8%	11,8%
SonoVue	67,2%*	67,2%*	41,2%*	47,1%*
ARTÈRES CAROTIDES EXTRACRÂNIENNES OU PÉRIPHÉRIQUES				
Lecteur 5		Lecteur 6	Lecteur 7	Lecteur 8
n=32			n=27	
Départ	6,3%	31,3%	55,6%	29,6%
SonoVue	71,9%*	59,4%*	70,4%	74,1%*
ARTÈRES ABDOMINALES OU RÉNALES				
Lecteur 9		Lecteur 10	Lecteur 11	Lecteur 12
n=36			n=19	
Départ	41,7%	36,1%	21,1%	42,1%
SonoVue	47,2%	55,6%	21,1%	47,4%

Les lecteurs étaient différents pour chaque étude et pour chaque territoire.

a Complète et de base

b Angiographie, angiographie par résonance magnétique ou angiographie par tomographie

* $p < 0,05$ d'après la variation du taux de correspondance par rapport au départ mesuré au moyen du test McNemar

Dans le cas de la circulation porte, SonoVue a permis d'augmenter le score de confiance pour le diagnostic ainsi que le pourcentage de patients chez qui l'établissement d'un diagnostic a été possible alors que ce pourcentage était faible au moment de l'examen de départ.

Dans les études cliniques sur SonoVue, il y a eu un petit nombre de patients (13 ou 2 %) chez qui la durée du rehaussement par le produit de contraste a été exceptionnellement longue (de 34 minutes jusqu'à plus de 4 heures). Sept de ces patients ont été admis dans une étude de réintroduction au cours de laquelle six de ces patients ont encore présenté une rétention prolongée de SonoVue dans la circulation porte. On ignore la raison exacte de cette rétention prolongée et aucune donnée pharmacocinétique n'était disponible pour ces patients. Toutefois, la rétention prolongée du produit de contraste n'a pas semblé être associée à des réactions indésirables chez ces patients.

Dans une étude sur l'échographie bidimensionnelle des artères carotides extracrâniennes menée auprès de 89 patients, SonoVue n'a pas amélioré la définition du contour de l'artère. SonoVue pourrait ne pas être utile pour ce mode d'examen des gros vaisseaux sanguins.

Évaluation du reflux vésico-urétéral

Les résultats obtenus à partir des images échographiques avec SonoVue ont été comparés à ceux d'une cysto-urétrographie mictionnelle réalisée pour servir d'étalon de vérité. Dans ces études, la sensibilité de l'échographie avec injection de SonoVue pour détecter le reflux vésico-urétéral allait de 80 à 100 %, tandis que sa spécificité allait de 77 à 86 %.

Une méta-analyse fondée sur ces quatre mêmes études (508 patients, 1 023 unités urétérales) a permis d'obtenir une sensibilité combinée de 89 % (IC à 95 % : 80 à 97 %) et une spécificité combinée de 81 % (IC à 95 % : 76 à 86 %).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

TOXICOLOGIE GÉNÉRALE

Études portant sur l'administration d'une dose unique et de doses répétées

Une dose unique de SonoVue administrée par voie intraveineuse à des rats et à des singes n'a provoqué aucune réaction indésirable à une dose qui correspondait à environ 69 et 140 fois la dose la plus élevée suggérée chez l'humain, respectivement, en fonction de la surface corporelle. Aucune réaction indésirable liée au médicament n'a été observée après l'administration répétée quotidienne de 5 mL/kg de SonoVue pendant 28 jours à des rats et à des singes (ce qui représentaient des doses quotidiennes correspondant à 17 et 35 fois la dose la plus élevée suggérée chez l'humain, respectivement), à l'exception d'une lésion du côlon et du cæcum spécifique de l'espèce n'ayant été observée que chez le rat. Cette lésion du côlon et du cæcum ne s'est pas reproduite dans une deuxième étude de 28 jours menée chez le rat et n'a été observée dans aucune des études portant sur l'administration de doses répétées chez le rat. De plus, cette lésion ne s'est pas produite chez le rat après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 20 mL/kg de SonoVue qui représentait au moins 69 fois l'exposition la plus élevée à SonoVue suggérée chez l'humain après l'administration d'une dose unique fondée sur la surface corporelle.

CARCINOGENICITÉ

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de SonoVue ou ses effets possibles sur la fertilité.

GÉNOTOXICITÉ

L'ensemble des tests in vitro et in vivo menés sur des organismes procaryotes, des animaux et des lymphocytes humains cultivés avec SonoVue n'ont révélé aucun problème réel ou potentiel sur le plan mutagénique ou chromosomique.

TOXICOLOGIE POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT

Dans des études de reproduction menées chez le rat et le lapin, des doses quotidiennes allant respectivement jusqu'à au moins 17 et 35 fois la dose quotidienne administrée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle, n'ont révélé aucun problème de fertilité ni effet nocif chez le fœtus causé par SonoVue.

TOXICOLOGIE PARTICULIÈRE

Résultats histopathologiques après l'exposition à SonoVue à divers indices mécaniques

Une étude a été réalisée chez le rat pour examiner au microscope les organes après l'injection intraveineuse d'une dose allant jusqu'à 5 mL/kg et une exposition à des ultrasons à divers indices mécaniques. Dans cette étude, 10 secondes après le début de l'exposition aux ultrasons, les animaux ont reçu une injection de SonoVue (1 ou 5 mL/kg) ou de sérum physiologique. Les organes (foie, rate, reins, intestins et vaisseaux de l'abdomen, estomac, pancréas, cœur, thymus, poumons et artères carotides) ont été exposés aux ultrasons à divers indices mécaniques (IM de 0,4, 0,8 et 1,9) pendant une durée totale de 5 minutes. La dose maximale de SonoVue correspondait à 17 fois la dose administrée chez l'humain par rapport à la surface corporelle (et à plus de 100 fois la dose administrée chez l'humain par rapport au poids corporel). Chez les rats sacrifiés une heure après l'exposition, on a observé au microscope des zones minimales de suffusion sanguine dans les alvéoles pulmonaires ou près des vaisseaux sanguins mésentériques à la fois chez les animaux recevant le sérum physiologique et chez ceux traités par SonoVue. La fréquence et la teneur de ces observations montrent qu'elles ne sont pas liées à l'administration ni à la dose de

SonoVue. Les lésions mésentériques étaient rares et représentent probablement des artéfacts liés à la procédure d'autopsie. Les lésions pulmonaires, observées à la fois dans le groupe témoin recevant le sérum physiologique et dans le groupe recevant SonoVue, étaient liées à l'exposition aux ultrasons elle-même. La littérature fait mention de lésions hémorragiques similaires après que des poumons de rats ont été exposés à des ultrasons seulement. Aucune autre lésion histopathologique qui serait attribuable à l'administration de SonoVue et à des expositions à des ultrasons n'a été observée. Notamment, on n'a constaté aucune lésion des artères carotides, du cœur ou des intestins pouvant être liée à l'administration de SonoVue pendant l'exposition aux ultrasons à ces divers indices mécaniques.

PARTIE III

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

SonoVue^{MD} (Suspension d'hexafluorure de soufre pour injection)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre SonoVue et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de SonoVue.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- Vous pourriez présenter une réaction allergique grave à SonoVue (voir la section « Effets secondaires »).
- Vous pourriez présenter une réaction grave et potentiellement mortelle touchant le cœur et les poumons (voir la section « Mises en garde et précautions »).
- Votre médecin tiendra compte de votre état de santé pour déterminer si SonoVue vous convient.
- Le professionnel de la santé qui vous traite s'assurera de disposer de l'équipement de réanimation et du personnel nécessaires pendant et après l'examen d'imagerie, en cas de réaction grave à SonoVue.

Pour quoi SonoVue est-il utilisé ?

SonoVue est un agent de contraste destinée aux examens échographiques diagnostiques.

Comment SonoVue agit-il ?

SonoVue réfléchit le faisceau ultrasonore, ce qui permet d'obtenir une meilleure échographie et de mieux voir vos tissus et les problèmes à l'intérieur de votre corps.

Quels sont les ingrédients dans SonoVue ?

Ingrédient médicinal : Hexafluorure de soufre

Ingrédients non médicinaux : acide palmitique, chlorure de sodium (solution à 0,9 % pour la reconstitution), dipalmitoylphosphatidylglycérol (DPPG.Na), distéaroylphosphatidylcholine (DSPC), polyéthylène glycol (PEG)

SonoVue est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Suspension pour injection, 48 mcg/mL (8 mL/mL) reconstitué.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SonoVue, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- si vous allaitez ou prévoyez le faire.
- si vous présentez un syndrome coronarien aigu ou une ischémie cardiaque (diminution du débit sanguin dans votre cœur).
- si vous avez subi une crise cardiaque (infarctus du myocarde).
- si vous avez subi une intervention à l'artère qui amène le sang au cœur (artère coronaire).
- si vous souffrez d'angine (un type de douleur à la poitrine), d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme cardiaque graves.
- si vous avez eu des changements dans l'activité électrique de votre cœur (changements à votre électrocardiogramme).
- si vous êtes atteint d'une anomalie cardiaque congénitale (notamment d'un shunt ventriculaire droite-gauche).
- si vous êtes atteint d'une hypertension pulmonaire grave (une pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons).
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque congestive grave ou aiguë, d'un angor instable (une obstruction des artères du cœur) ou d'une arythmie grave (des battements de cœur irréguliers).
- si vous avez une endocardite aiguë (inflammation de la membrane qui tapisse l'intérieur du cœur).
- si vous avez une prothèse valvulaire (une valve implantée chirurgicalement).
- si vous êtes atteint d'une maladie neurologique instable.
- si vous êtes atteint d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (inflammation des poumons qui entraîne une diminution du débit d'air expiré).
- si vous avez des problèmes pulmonaires ou si vous utilisez un ventilateur mécanique (une machine qui vous aide à respirer).
- si vous avez eu récemment une greffe d'organe.
- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de modification du rythme cardiaque comme un allongement de l'intervalle QTc.
- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux comme des facteurs pro-arythmiques, tels que :
 - une hypopotassémie récente (un faible taux de potassium dans le sang),
 - une bradycardie importante (des battements de cœur lents),
 - une ischémie myocardique aiguë (un afflux insuffisant de sang vers le cœur),
 - une insuffisance cardiaque cliniquement pertinente avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou des antécédents d'arythmies symptomatiques.
- si vous prenez un médicament, quel qu'il soit (y compris un médicament en vente libre) avant l'intervention tel que:
 - un antiarythmique de classe IA (p. ex., quinidine, procainamide),
 - un antiarythmique de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol),
 - un médicament qui allonge l'intervalle QT (p. ex., cisapride, érythromycine, certains antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques).
- si vous prenez des bêta-bloquants (une classe de médicaments), dont certaines gouttes pour les yeux.
- si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- si vous avez une infection grave non guérie (septicémie).
- si vous avez eu récemment une thrombo-embolie (un caillot de sang venant bloquer la circulation du sang dans l'organisme).
- si vous avez déjà eu des réactions allergiques à des produits contenant l'ingrédient polyéthylène glycol (PEG).

Ne prenez pas SonoVue si :

- vous avez un shunt droite-gauche (petit trou ou passage) dans le coeur.
- vous êtes atteint(e) d'un trouble qui nécessite la prise de médicaments ou le port d'un dispositif pour aider à maintenir une pression artérielle et une fonction cardiaque normales (p. ex., une instabilité cardiaque) et que vous prenez de la dobutamine.
- vous êtes atteint(e) d'hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons).
- vous êtes atteint(e) du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (accumulation de liquide dans les poumons), un trouble qui provoque un essoufflement.
- vous avez une allergie ou avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris à tout ingrédient non médicamenteux du produit ou à tout élément entrant dans la composition du contenant.

Autres mises en garde à connaître :

L'intervention que vous devez subir avec SonoVue ne doit être pratiquée que par un médecin dûment formé ayant une connaissance de la procédure à suivre.

Dans de rares cas, SonoVue peut causer un érythème cutané (rougeur de la peau), une bradycardie (rythme cardiaque lent), une hypotension (pression artérielle basse) ou un choc anaphylactique (réaction allergique grave).

Il se pourrait que votre médecin surveille votre coeur au moyen d'un électrocardiogramme (EGC) durant l'intervention avec SonoVue. Il se pourrait aussi qu'il surveille votre pression artérielle durant l'intervention.

Votre médecin vous gardera en observation pendant 30 minutes après l'intervention avec SonoVue.

Chez les enfants, l'innocuité de SonoVue n'a été établie ni dans le cas d'une échocardiographie ni dans celui d'une évaluation diagnostique des vaisseaux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SonoVue :

- Aucune étude n'a porté sur les interactions médicamenteuses avec SonoVue.

Comment prendre SonoVue :

- SonoVue vous sera remis par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

Dose habituelle :

La dose habituelle chez l'adulte est de 1 mL à 2,0 mL, selon votre affection, tel que déterminé par votre médecin.

Surdosage :

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de SonoVue, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SonoVue?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SonoVue. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

SonoVue ne sera administré que par un professionnel de la santé dûment formé dans le cadre d'un examen échographique. Signalez au professionnel de la santé tout effet secondaire survenant pendant ou après l'intervention.

Vous resterez en observation pendant 30 minutes après l'examen.

Chez l'adulte

Effets secondaires courants

- Maux de tête
- Nausées
- Douleur au point d'injection

Effets secondaires peu courants

- Paresthésie (fourmillements, picotements, douleur cuisante, engourdissement, sensation de piqûre)
- Vomissements

Chez l'enfant

Effets secondaires peu courants liés au cathétérisme (insertion d'un cathéter)

- Dysurie (douleur durant l'écoulement de l'urine)
- Douleur abdominale
- Anxiété
- Pleurs durant la miction (écoulement de l'urine)
- Écoulement de sang et de mucus
- Augmentation de la fréquence des mictions (écoulements d'urine)
- Vomissements
- Irritation du périnée (plancher pelvien)
- Infection urinaire

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Avant et après reconstitution, le professionnel de la santé doit conserver la trousse à une température comprise entre 15 et 25 °C.

Effets secondaires graves et mesures à prendre :

SYMPTÔME / EFFET	CONSULTEZ VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ		CESSEZ DE PRENDRE DES MÉDICAMENTS ET OBTENEZ DE L'AIDE MÉDICALE IMMÉDIATEMENT
	SEULEMENT SI L'EFFET EST GRAVE	DANS TOUS LES CAS	
PEU COURANT			
Arythmie cardiaque (battements de coeur irréguliers)		X	X
RARE			
Ischémie du myocarde (insuffisance de l'apport en sang dans le coeur) et (ou) infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur, serrement ou pression au niveau de la poitrine, modifications de l'ECG		X	X
TRÈS RARE			
Choc anaphylactique (réaction allergique grave): état de choc, avec des symptômes comme une sensation de vertige et de manque de force, un pouls faible, une chute de tension, une éruption cutanée, un gonflement de la bouche et de la gorge, de la difficulté à respirer		X	X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Pour en savoir davantage au sujet de SonoVue :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html), le site Web du fabricant imaging.bracco.com/ca-fr, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-465-5820.

Le présent dépliant a été rédigé par BRACCO IMAGING Canada.



BRACCO IMAGING Canada
11065 boul. L.-H. Lafontaine, Anjou, Quebec, Canada H1J 2Z4

Date de révision: decembre 2021