

SonoVue 8 µL/mL

Composition

Principes actifs

microbulles d'hexafluorure de soufre

Excipients

Poudre: macrogol 4000, distéaroylphosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylglycérol sodé, acide palmitique.

Solvant: solution injectable de chlorure de sodium à 0.9% m/v

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Poudre et solvant pour dispersion injectable.

Chaque mL de dispersion contient 8 µL de microbulles d'hexafluorure de soufre, correspondant à 45 microgrammes.

Indications/Possibilités d'emploi

SonoVue est à usage diagnostique uniquement.

SonoVue est destiné à être utilisé au cours d'un examen échographique, afin d'améliorer l'échogénicité du sang ou des liquides dans le tractus urinaire, ce qui permet une amélioration du rapport signal/bruit.

SonoVue doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure.

Echocardiographie

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

Examen Doppler des gros vaisseaux

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

Examen Doppler des microvaisseaux

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

Echographie des voies excrétrices urinaires

SonoVue est indiqué dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter ou exclure un reflux vésico-urétéral.

Posologie/Mode d'emploi

Ce médicament ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés en échographie.

Posologie usuelle

Administration intraveineuse

Les doses recommandées de SonoVue chez l'adulte sont les suivantes :

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

Au cours d'un même examen, une seconde injection de la dose recommandée peut être faite, lorsque cela est jugé utile par le médecin.

Instructions posologiques particulières

Patients âgés

Les posologies recommandées pour l'administration intraveineuse s'appliquent également aux patients âgés.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été établie chez les patients de moins de 18 ans pour la voie intraveineuse et l'échocardiographie et imagerie Doppler vasculaire. Le produit ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Schéma d'administration

Administration intravésicale

Chez l'enfant, la dose recommandée de SonoVue est de 1 mL.

Pour les instructions de préparation: voir « Remarques concernant la manipulation ».

Mode d'administration

Administration intraveineuse

SonoVue doit être administré juste après aspiration dans la seringue, par injection dans une veine périphérique. Chaque injection doit être suivie de l'administration de 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% m/v.

Administration intravésicale

Après introduction d'un cathéter urinaire stérile 6F-8F dans la vessie, dans des conditions stériles, la vessie est vidée de l'urine contenue puis remplie de sérum physiologique (solution stérile de chlorure de sodium à 0,9%) jusqu'à environ un tiers à la moitié de son volume total estimé [(âge en années + 2) x 30] mL. SonoVue est ensuite administré à l'aide d'un cathéter urinaire. L'administration de SonoVue est suivie par le remplissage complet de la vessie avec du sérum physiologique jusqu'à ce que le patient ressente le besoin d'uriner ou dès le premier léger signe de contre-pression dans la perfusion. L'échographie de la vessie et des reins est réalisée durant le remplissage et la vidange de la vessie. Immédiatement 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'il y ait besoin d'une seconde administration de SonoVue.

Un faible index mécanique ($\leq 0,4$) est recommandé pour l'imagerie de la vessie, des uretères et des reins durant l'échographie de contraste des voies urinaires.

Contre-indications

SonoVue ne doit pas être utilisé chez les personnes connues pour être hypersensibles à l'hexafluorure de soufre ou à l'un des autres composants contenus dans SonoVue.

L'administration intraveineuse de SonoVue est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg), d'une hypertension systémique non contrôlée ainsi que chez les patients adultes atteints d'un syndrome de détresse respiratoire (SDRA). En effet, des réactions de type allergique et/ou de vasodilatation sont susceptibles de mettre en danger la vie de ces patients. Des cas isolés de décès ont été déplorés chez des patients à risque auxquels SonoVue avait été administré (voir également «Effets indésirables»).

SonoVue ne doit pas être utilisé en association avec la dobutamine chez les patients ayant des pathologies suggérant une instabilité cardiovasculaire pour lesquels la dobutamine est contre-indiquée. La sécurité et l'efficacité de SonoVue chez les femmes enceintes et allaitantes n'ont pas été établies. Par conséquent, SonoVue ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

Mises en garde et précautions

En Générale

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions anaphylactoïdes / d'hypersensibilité ont été rapportés après l'utilisation de SonoVue. Par conséquent, du matériel d'urgence doit être disponibles autant que du personnel formé à l'utilisation. Le patient doit être étroitement surveillé pendant l'utilisation de SonoVue et pendant au moins 30 minutes après.

La prudence est recommandée lors du traitement de l'anaphylaxie avec de l'adrénaline chez un patient traité par des bêta-bloquants car la réponse peut être insuffisante ou entraîner des effets indésirables alpha-adrénergiques et vasotoniques (hypertension, bradycardie). Inversement, les effets de l'adrénaline peuvent être augmentés chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques et / ou des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), ce qui peut avoir des conséquences potentiellement mortelles.

Administration intraveineuse

Instabilité cardiopulmonaire

Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque, si cela est cliniquement justifié. L'électrocardiogramme et la pression artérielle doivent être étroitement surveillés lors de l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'un examen échocardiographique utilisant un agent pharmacologique de stress (par exemple avec la dobutamine).

Une extrême prudence doit être respectée lorsque l'on envisage d'administrer SonoVue chez les patients ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu ou atteints d'une cardiopathie ischémique instable notamment : infarctus du myocarde en phase de constitution ou en évolution, angor typique de repos dans les 7 jours précédents, aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents, intervention récente sur les artères coronaires ou tout autre facteur suggérant une instabilité clinique (par exemple, modification récente de l'ECG, altération des paramètres cliniques ou biologiques), insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque stade III ou IV, ou troubles du rythme sévères. Car les réactions à type d'allergie ou de vasodilatation peuvent mettre en jeu le pronostic vital. SonoVue ne doit être administré à ces patients qu'après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance étroite des signes vitaux doit être réalisée durant et après l'administration.

Il faut souligner que l'échocardiographie de stress, peut non seulement être responsable d'un épisode ischémique, mais également que les agents pharmacologiques peuvent induire des effets prévisibles sur le système cardiovasculaire qui sont dose-dépendants (par exemple augmentation du rythme cardiaque, de la pression sanguine et activité ventriculaire ectopique pour la dobutamine ou une baisse de la pression sanguine pour l'adénosine et le dipyridamole), ainsi que des réactions d'hypersensibilité imprévisibles. En conséquence, l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'une échocardiographie de stress, doit être réservée aux patients cliniquement stables, c'est-à-dire en l'absence de douleur thoracique ou de modification de l'ECG dans les deux jours qui précèdent(voir

Autres pathologies concomitantes

Prudence est recommandée pour l'administration du produit en cas de : endocardite aiguë, prothèses valvulaires, maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation et/ou accident thromboembolique récent, et stade terminal de maladie rénale ou hépatique, car le nombre de patients porteurs de ces pathologies et ayant reçu SonoVue au cours des essais cliniques est limité. SonoVue ne convient pas aux patients souffrant de troubles neurologiques instables.

Recommandation technique

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

Interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée cliniques concernant l'utilisation chez la femme enceinte

Les études animales n'ont montré aucune toxicité directe ou indirecte ayant un impact sur la grossesse, le développement embryonnaire, le développement fœtal et / ou le développement postnatal.

Par mesure de précaution, l'utilisation de SonoVue doit être évitée pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'existe sur le passage de l'hexafluorure de soufre dans le lait. Compte tenu de son élimination rapide dans l'organisme par l'intermédiaire de l'air expiré, il est considéré que l'allaitement peut être repris deux à trois heures après l'administration de SonoVue. SonoVue ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voire « Contre-indications » et « Pharmacocinétique »).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Effets indésirables

Administration intraveineuse - adultes

La tolérance de SonoVue après administration intraveineuse a été évaluée sur 5878 patients adultes

Information professionnelle des médicaments à usage humain

ayant participé à 65 essais cliniques. Les effets indésirables rapportés après administration intraveineuse de SonoVue ont été le plus souvent non-graves, transitoires et ont disparu spontanément sans effet résiduel. Durant les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après administration intraveineuse ont été : maux de tête, réaction au point d'injection et nausées.

Les effets indésirables sont classés par système d'organe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), Cas isolés (Post-marketing; ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organe	Effets Indésirables		
	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)	Cas isolé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité*	
Affections du système nerveux	Céphalées, paresthésie, vertiges, dysgueusie		Réaction vaso-vagale
Affections oculaires		Vision trouble	
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde**, ischémie myocardique**
Affections vasculaires	Bouffée congestive	Hypotension	
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale		Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Prurit	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gêne thoracique, réaction au site d'injection, sensation de chaud	Douleur thoracique, douleur, fatigue	

* Des cas suggérant l'hypersensibilité peuvent inclure : érythème cutané, bradycardie, hypotension, dyspnée, perte de conscience, l'arrêt cardiaque / cardio-respiratoire, réaction anaphylactique, un choc anaphylactique.

** Dans certains cas d'hypersensibilité, chez les patients souffrant d'une pathologie coronarienne sous-jacente, des cas d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde ont été également rapportés.

Dans de très rares cas, une évolution fatale, comportant un lien chronologique avec l'administration de SonoVue, a été rapportée. Chez tous ces patients il existait, de manière sous-jacente, un risque élevé de complications cardiaques majeures qui auraient pu conduire au décès.

Administration intravésicale - enfants et adolescents

La tolérance de SonoVue après administration intra-vésicale a été basée sur l'évaluation de la

littérature publiée portant sur l'utilisation de SonoVue chez plus de 6 000 enfants (d'âge allant de 2 jours à 18 ans). Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En conséquence, aucun signe ni symptôme de surdosage ne peut être décrit. Au cours d'une étude de phase I, des doses allant jusqu'à 52 mL de SonoVue ont été administrées chez le volontaire sain sans que des événements indésirables graves ne soient rapportés. En cas de surdosage, le patient devra être mis en observation et un traitement symptomatique sera instauré.

Propriétés/Effets

Code ATC

V08DA05

Mécanisme d'action

L'hexafluorure de soufre est un gaz inerte, doué d'innocuité et faiblement soluble dans les solutions aqueuses. La littérature rapporte l'emploi de ce gaz dans l'étude de la physiologie respiratoire et pour la rétinopexie pneumatique.

L'addition de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0.9%) à la poudre du lyophilisat, suivie d'une agitation vigoureuse, entraîne l'apparition de microbulles d'hexafluorure de soufre. Les microbulles ont un diamètre moyen d'environ 2.5 µm, avec 90% d'entre elles ayant un diamètre inférieur à 6 µm et 99% un diamètre inférieur à 11 µm. Un mL de SonoVue contient 8 µL de microbulles. L'intensité du signal réfléchi dépend de la concentration en microbulles et de la fréquence du faisceau d'ultrasons. L'interface entre les bulles d'hexafluorure de soufre et le milieu aqueux agit comme un réflecteur du faisceau d'ultrasons, améliorant ainsi l'échogénicité du sang et augmentant le contraste entre le sang et les tissus environnants.

Pharmacodynamique

Administration intraveineuse

Aux doses proposées en clinique pour l'administration intraveineuse, SonoVue a permis d'obtenir une augmentation nette de l'intensité du signal pendant plus de 2 minutes en échocardiographie en mode-B et de 3 à 8 minutes en imagerie Doppler des gros vaisseaux et des micro vaisseaux.

Administration intravésicale

Au cours de l'échographie de l'appareil excréteur urinaire chez l'enfant, après administration intravésicale, SonoVue accroît l'intensité du signal liquidien dans l'urètre, la vessie, les uretères et le bassinot, et facilite la détection du reflux liquide de la vessie vers les uretères.

Efficacité clinique

L'efficacité de SonoVue dans la détection/exclusion du reflux vésico-urétéral a été étudiée dans deux études publiées ouvertes et monocentriques. La présence ou l'absence de reflux vésico-urétéral par échographie avec SonoVue a été comparée au standard de référence radiologique.

Dans l'une des études incluant 183 patients (366 unités rein-uretère), l'échographie avec SonoVue a été correctement positive dans 89 des 103 unités avec reflux et correctement négative dans 226 des 263 unités sans reflux. Dans la seconde étude incluant 228 patients (463 unités rein-uretère), l'échographie avec SonoVue a été correctement positive dans 57 des 71 unités avec reflux et correctement négative dans 302 des 392 unités sans reflux.

Pharmacocinétique

Absorption

Distribution

Métabolisme

Élimination

La quantité d'hexafluorure de soufre administrée dans une dose clinique est extrêmement faible (les microbulles administrées dans une dose de 2 mL contiennent 16 µL de gaz). L'hexafluorure de soufre se dissout dans le sang puis est expiré. Après injection unique par voie intraveineuse de 0.03 à 0.3 mL de SonoVue par kg (soit environ 1 et 10 fois la dose clinique maximale) à des volontaires sains, l'hexafluorure de soufre a été rapidement éliminé. La demi-vie moyenne a été de 12 minutes (entre 2 et 33 minutes). Plus de 80% de l'hexafluorure de soufre administré a été retrouvé dans l'air expiré dans les 2 minutes qui ont suivi l'injection et près de 100% dans les 15 minutes.

Cinétique pour certains groupes de patients

Chez les patients présentant une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, le pourcentage de la dose administrée retrouvée dans l'air expiré avoisine les 100% et la demi-vie a été similaire à celle mesurée chez les volontaires sains.

Données précliniques

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque significatif pour l'homme en ce qui concerne la sécurité pharmacologique, la génotoxicité et la toxicité de la reproduction. Des lésions cæcales observées dans certaines études avec administration réitérée chez le rat, mais pas chez le singe, ne sont pas transposables à l'homme dans les conditions normales d'administration.

La tolérance locale intravésicale de SonoVue a également été évaluée. Une étude de dose unique et une étude de doses répétées, toutes deux suivies d'une période sans traitement, ont été réalisées chez des rates avec une évaluation macroscopique et histopathologique de la toxicité locale sur les deux reins, les uretères, la vessie et l'urètre. Aucune lésion liée au test n'a été mise en évidence dans les deux études de dose simple et de dose répétée. Il a donc été conclu que SonoVue est bien toléré par l'appareil urinaire du rat.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune étude de tolérance n'ayant été effectuée, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) fourni.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Le flacon est à usage unique.

Stabilité après ouverture

Une fois reconstituée, la préparation injectable ou pour perfusion ne doit pas être conservée. Sa stabilité chimique et physique « in use » a été démontrée pendant 6 heures

Pour des raisons microbiologiques, la préparation prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement après ouverture. Si cela n'est pas possible, le délai d'utilisation et les conditions de stockage relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15-25°C).

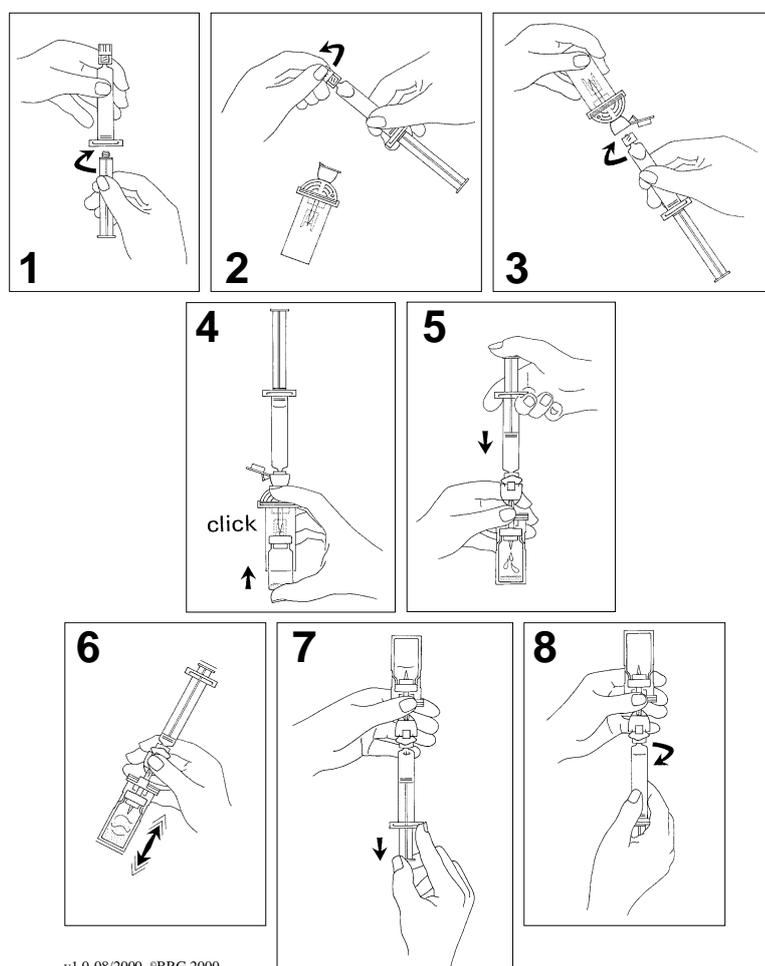
Tenir hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Avant l'utilisation, examiner le produit afin de s'assurer que le flacon et la fermeture sont intacts.

SonoVue doit être reconstitué avant utilisation en injectant 5 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) à travers le septum dans le contenu du flacon. Le flacon doit être ensuite agité vigoureusement durant 20 secondes. Ensuite, le volume souhaité de la dispersion est aspiré dans une seringue comme décrit ci-dessous.

Utilisation du système de transfert Mini-Spike



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Connecter le piston à la seringue en le vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.
2. Ouvrir l'enveloppe du système de transfert Mini-Spike et enlever le capuchon de la seringue.
3. Enlever le capuchon du système de transfert, puis connecter la seringue et le système de transfert en les vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.

4. Retirer le capuchon protecteur du flacon. Introduire le flacon dans le manchon transparent du système de transfert et appuyer fortement sur les deux éléments.
5. Vider le contenu de la seringue dans le flacon en appuyant sur le piston.
6. Agiter vigoureusement durant 20 secondes pour mélanger le contenu du flacon afin d'obtenir une solution blanche laiteuse homogène.
7. Retourner le système et aspirer doucement SonoVue dans la seringue.
8. Dévisser la seringue du système de transfert.

Ne pas utiliser le produit si des particules solides du lyophilisat sont visibles et/ou si la solution obtenue n'est pas homogène

SonoVue doit être administré immédiatement par injection dans une veine périphérique dans le cadre d'une échocardiographie ou d'un examen Doppler des vaisseaux chez l'adulte ou par application intravésicale dans le cadre d'une échographie des voies urinaires chez l'enfant et l'adolescent.

Si SonoVue n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, la dispersion de microbulles doit être agitée à nouveau avant d'être aspirée dans la seringue.

La stabilité physique et chimique de la dispersion de microbulles a été démontrée sur 6 heures.

Chaque flacon à bouchon perforable n'est destiné qu'à un seul examen. Tout reliquat de solution non utilisé à la fin d'un examen doit être éliminé.

.Numéro d'autorisation

56032 (Swissmedic)

Présentation

1 Packung enthält:

1 Durchstechflasche Sonovue, Pulver zur Herstellung einer Dispersion zur Injektion

1 Fertigspritze mit 5 mL Lösungsmittel (0.9% Kochsalzlösung zur Injektion)

1 Mini-Spike Plus 6/8 Transfersystem

[B]

Titulaire de l'autorisation

Bracco Suisse SA, Cadempino

Mise à jour de l'information

octobre 2019