

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 octobre 2013

OPTISON 0,16 mg/mL, dispersion injectable

Boîte de 1 flacon de 3 ml (CIP : 34009 354 935 3 8)

Boîte de 5 flacons de 3 ml (CIP : 34009 354 937 6 7)

Laboratoire GE HEALTHCARE SA

DCI	perflutène
Code ATC (2013)	V08DA01 (produits pour échographie)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. OPTISON est un produit de contraste pour échocardiographie traversant le lit capillaire pulmonaire utilisé chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire connue ou suspectée. Il permet l'opacification échographique des cavités cardiaques, l'obtention d'une meilleure définition du relief endocardique ventriculaire gauche, d'où une meilleure visualisation de la cinétique pariétale. OPTISON doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen sans amplification du contraste n'est pas concluant.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 mai 1998	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une surveillance particulière Prescription réservée aux spécialistes en cardiologie, radiologie, réanimation médicale et anesthésie-réanimation	
Classement ATC	2013 V V08 V08D V08DA V08DA01	Divers Produits de contraste Produits pour échographie Produits pour échographie microsphères d'albumine humaine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité OPTISON 0,16 mg/mL réinscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 21 juin 2008 par arrêté publié au JO du 5 mai 2009.

Cette spécialité n'a jamais été commercialisée en France.

Dans son avis précédent (23 janvier 2008) la conclusion de la Commission a été la suivante : « Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans l'indication de l'A.M.M. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

OPTISON est un produit de contraste pour échocardiographie traversant le lit capillaire pulmonaire utilisé chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire connue ou suspectée. Il permet l'opacification échographique des cavités cardiaques, l'obtention d'une meilleure définition du relief endocardique ventriculaire gauche, d'où une meilleure visualisation de la cinétique pariétale.

OPTISON doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen sans amplification du contraste n'est pas concluant. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant cette spécialité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2011. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Le RCP (cf. annexe) de cette spécialité a notamment été modifiée le 20 septembre 2009 (ajout d'effets indésirables) depuis l'avis précédent de la Commission (avis du 23 janvier 2008).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour OPTISON 0,16 mg/mL.

04.3 Stratégie thérapeutique et diagnostique

Les données acquises de la science sur l'échocardiographie¹ et ses modalités diagnostiques ont également été prises en compte.

La place d'OPTISON 0,16 mg/mL dans la stratégie diagnostique de l'échocardiographie n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent de la Commission (avis du 23 janvier 2008).

¹ Kurtz B., Bauer F. Echographie de contraste. Lettre du Cardiologue décembre 2010.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 janvier 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'OPTISON 0,16 mg/mL est important.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques.
- ▶ Ce médicament est utilisé en examen de seconde intention après une première échographie sans produit de renforcement du signal et n'ayant pas permis un diagnostic.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OPTISON 0,16 mg/mL reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'OPTISON 0,16 mg/mL sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements :** Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE

AMM INITIALE	MODIFICATIONS DE L'AMM LE 08/03/2011
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
OPTISON, suspension injectable	OPTISON 0,19 mg/ml dispersion injectable
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
OPTISON est constitué de microsphères d'albumine humaine traitée par la chaleur contenant du perflutène, en suspension dans une solution d'albumine humaine à 1 %. Concentration: Microsphères contenant du perflutène, 5-8 x 10⁸/ml, de diamètre moyen de 2,5-4,5 µm. Un ml d'OPTISON contient environ 0,19 mg de perflutène gazeux. Pour les excipients, voir 6.1.	OPTISON est constitué de microsphères d'albumine humaine traitée par la chaleur contenant du perflutène, en suspension dans une solution d'albumine humaine à 1 %. Concentration: Microsphères contenant du perflutène, 5-8 x 10⁸/ml, de diamètre moyen de 2,5-4,5 µm. Un ml d'OPTISON contient environ 0,19 mg de perflutène gazeux. Excipient Chaque ml contient 0,15 mmol (3,45 mg) de sodium Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
Suspension injectable.	Dispersion injectable. Solution limpide surmontée d'un surnageant blanc de microsphères.
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. OPTISON est un produit de contraste pour échocardiographie traversant le lit capillaire pulmonaire utilisé chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire connue ou suspectée. Il permet l'opacification échographique des cavités cardiaques, l'obtention d'une meilleure définition du relief endocardique ventriculaire gauche, d'où une meilleure visualisation de la cinétique pariétale. OPTISON doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen sans amplification du contraste n'est pas concluant.	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. OPTISON est un produit de contraste pour échocardiographie traversant le lit capillaire pulmonaire utilisé chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire connue ou suspectée. Il permet l'opacification échographique des cavités cardiaques, l'obtention d'une meilleure définition du relief endocardique ventriculaire gauche, d'où une meilleure visualisation de la cinétique pariétale. OPTISON doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen sans amplification du contraste n'est pas concluant.
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
OPTISON ne devra être administré que par des médecins expérimentés dans les techniques d'imageries échographiques. Avant l'administration d'OPTISON, veuillez lire la section 6.6 concernant le mode d'emploi/manipulation. Le produit est destiné à l'opacification du ventricule gauche après administration intraveineuse. L'effet de contraste optimal étant observé immédiatement	OPTISON ne devra être administré que par des médecins expérimentés dans les techniques d'imageries échographiques. Avant l'administration d'OPTISON, veuillez lire la section 6.6 concernant le mode d'emploi/manipulation. Ce médicament est destiné à l'opacification du ventricule gauche après administration intraveineuse. L'effet de contraste optimal étant

après l'administration, l'échocardiographie doit être réalisée au cours de l'injection d'OPTISON. Posologie: La dose recommandée est de 0,5-3,0 ml par patient. Une dose de 3,0 ml est généralement suffisante mais des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez certains patients. La dose totale ne doit pas dépasser 8,7 ml par patient. Le temps disponible pour réaliser une échocardiographie exploitable est de 2,5 à 4,5 minutes pour une dose de 0,5 à 3,0 ml. OPTISON peut être administré de façon répétée, néanmoins les données cliniques restent limitées.	observé immédiatement après l'administration, l'échocardiographie doit être réalisée au cours de l'injection d'OPTISON. Posologie La dose recommandée est de 0,5 ml - 3,0 ml par patient. Une dose de 3,0 ml est généralement suffisante mais des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez certains patients. La dose totale ne doit pas dépasser 8,7 ml par patient. Le temps disponible pour réaliser une échocardiographie exploitable est de 2,5 à 4,5 minutes pour une dose de 0,5 à 3,0 ml. OPTISON peut être administré de façon répétée, néanmoins les données cliniques restent limitées. Enfants La sécurité d'emploi et l'efficacité d'OPTISON chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. – Les données actuellement disponibles sont décrites dans la section 5.1, mais aucune recommandation ne peut être donnée concernant la posologie.
4.3 Contre-indications OPTISON est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des constituants d'OPTISON et chez les patients ayant une hypertension pulmonaire avec une pression artérielle pulmonaire systolique > 90 mm Hg.	4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypertension pulmonaire avec une pression artérielle pulmonaire systolique > 90 mm Hg.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi L'hypersensibilité à l'albumine humaine est rare mais elle a été décrite. Il convient donc d'observer une prudence particulière chez les patients présentant une allergie connue aux protéines. Un protocole d'intervention doit être prévu à l'avance: médicaments et matériel nécessaire doivent être disponibles en vue d'un traitement immédiat en cas de survenue d'une réaction sévère. L'expérience clinique avec OPTISON chez les patients sévèrement atteints est limitée. Peu de données cliniques sont disponibles chez des patients avec atteinte cardiaque pulmonaire, rénale ou hépatique sévère. Ces atteintes incluent le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, l'utilisation de la ventilation artificielle en pression positive, l'insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV), l'endocardite, l'infarctus du myocarde aiguë avec angor résiduel ou angor instable, la présence de prothèses valvulaires, les états inflammatoires aiguës systémiques, les infections, les états connus d'hypercoagulabilité et/ou de maladie thrombo-embolique récidivante, les maladies hépatiques ou rénales en phase terminale. OPTISON ne devra être utilisé pour ces catégories de patients qu'après	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Une hypersensibilité a été décrite. Il convient donc d'observer une prudence particulière. Un protocole d'intervention doit être prévu à l'avance: médicaments et matériel nécessaire doivent être disponibles en vue d'un traitement immédiat en cas de survenue d'une réaction sévère. L'expérience clinique avec OPTISON chez les patients sévèrement atteints est limitée. Peu de données cliniques sont disponibles chez des patients avec atteinte cardiaque pulmonaire, rénale ou hépatique sévère. Ces atteintes incluent le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, l'utilisation de la ventilation artificielle en pression positive, l'insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV), l'endocardite, l'infarctus du myocarde aiguë avec angor résiduel ou angor instable, la présence de prothèses valvulaires, les états inflammatoires aiguës systémiques, les infections, les états connus d'hypercoagulabilité et/ou de maladie thrombo-embolique récidivante, les maladies hépatiques ou rénales en phase terminale. OPTISON ne devra être utilisé pour ces catégories de patients qu'après

mûre réflexion et le patient devra être surveillé attentivement pendant l'administration d'OPTISON. D'autres voies d'administration que celle prévue en section 4.2 ci-dessus (par exemple l'injection intracoronaire) ne sont pas recommandées. Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ce risque est cependant limité par des contrôles stricts effectués lors de la sélection des donneurs de sang et des prélèvements, le procédé qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, efficace pour le VIH, le VHB, le VHC. L'efficacité reste cependant limitée vis à vis de certains virus non enveloppés, comme le virus de l'hépatite A. L'échographie sous OPTISON doit être réalisée parallèlement à un enregistrement en continu de l'ECG. Au cours études chez l'animal, l'utilisation de produits de contraste pour échographie a mis en évidence des effets secondaires d'ordre biologique (exemple: lésion de cellules endothéliales, rupture de capillaires) par interaction avec l'émission ultrason. Bien que ces effets secondaires biologiques n'aient pas été rapportés chez l'homme, l'utilisation d'un faible index mécanique est recommandée. L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 18 ans.	mûre réflexion et le patient devra être surveillé attentivement pendant et après l'administration d'OPTISON. D'autres voies d'administration que celle prévue en section 4.2 ci-dessus (par exemple l'injection intracoronaire) ne sont pas recommandées. Les mesures standard visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des réserves de plasma pour y déceler des marqueurs d'infection spécifiques et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/l'élimination des virus. Malgré ces précautions, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, l'éventualité d'une transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement écartée. Ceci s'applique également aux virus et autres pathogènes inconnus ou émergents. Aucun cas de transmission de virus par l'albumine fabriquée selon les spécifications de la Pharmacopée Européenne par des procédés établis n'a été signalé. Lors de chaque administration d'OPTISON au patient, il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit afin de maintenir un lien entre le patient et le lot de produit. L'échographie sous OPTISON doit être réalisée parallèlement à un enregistrement en continu de l'ECG. Au cours d'études chez l'animal, l'utilisation de produits de contraste pour échographie a mis en évidence des effets secondaires d'ordre biologique (exemple: lésion de cellules endothéliales, rupture de capillaires) par interaction avec l'émission ultrason. Bien que ces effets secondaires biologiques n'aient pas été rapportés chez l'homme, l'utilisation d'un faible index mécanique avec acquisition télédiastolique est recommandée. L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 18 ans.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction L'utilisation au cours de l'anesthésie à l'halothane et à l'oxygène n'a pas été étudiée	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'utilisation au cours de l'anesthésie à l'halothane et à l'oxygène n'a pas été étudiée.
4.6 Grossesse et de l'allaitement La sécurité d'utilisation d'OPTISON n'a pas été	4.6 Fécondité, grossesse et de l'allaitement La sécurité d'utilisation d'OPTISON n'a pas été

établie chez la femme enceinte. Chez les lapines en gestation exposées à des doses journalières de 2,5 ml/kg (approximativement 15 fois la dose clinique maximale recommandée) pendant l'organogenèse, une toxicité maternelle et embryofœtale entraînant en particulier une dilatation des ventricules cérébraux, d'intensité légère à extrême, a été observée chez les embryons de lapin en développement. La signification clinique de cette observation est inconnue. Le produit ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse que si nécessaire et si le bénéfice escompté justifie le risque encouru et si l'indication est formelle. Il n'y a pas de données sur le passage d'OPTISON dans le lait maternel. En conséquence, la prudence s'impose lorsque le produit de contraste est administré à des femmes en cours d'allaitement.	établie chez la femme enceinte. Chez les lapines en gestation exposées à des doses journalières de 2,5 ml/kg (approximativement 15 fois la dose clinique maximale recommandée) pendant l'organogenèse, une toxicité maternelle et embryofœtale entraînant en particulier une dilatation des ventricules cérébraux, d'intensité légère à extrême, a été observée chez les embryons de lapin en développement. La signification clinique de cette observation est inconnue. Par conséquent, OPTISON ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si nécessaire et si le bénéfice escompté justifie le risque encouru et si l'indication est formelle. Il n'y a pas de données sur le passage d'OPTISON dans le lait maternel. En conséquence, la prudence s'impose lorsque OPTISON est administré à des femmes en cours d'allaitement.
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Aucun connu à ce jour.	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
4.8 Effets indésirables La tolérance d'OPTISON est généralement satisfaisante. Les événements indésirables observés sous OPTISON sont rares et généralement non graves. En général, l'administration d'albumine humaine a pu entraîner une altération transitoire du goût, des nausées, une rougeur de la face, une éruption cutanée, des céphalées, des vomissements, des frissons et une fièvre. Rarement l'administration de produits à base d'albumine humaine a donné lieu à une réaction anaphylactique. Les effets indésirables observés après l'administration d'OPTISON dans les essais cliniques de Phase III ont généralement été d'intensité légère à modérée et entièrement réversibles. Au cours des études cliniques d'OPTISON, les effets indésirables reportés en tant qu'événements indésirables ont été les suivants, avec les fréquences ci-après (Très fréquent > 1/10; Fréquent >1/100, < 1/10; Peu fréquent >1/1,000, <1/100; Rare >1/10,000, <1/1,000; Très rare <1 10,000) :	4.8 Effets indésirables Les événements indésirables observés sous OPTISON sont rares et généralement non graves. En général, l'administration d'albumine humaine a pu entraîner une altération transitoire du goût, des nausées, une rougeur de la face, une éruption cutanée, des céphalées, des vomissements, des frissons et une fièvre. L'administration de produits à base d'albumine humaine a donné lieu à des réactions anaphylactiques. Les effets indésirables observés après l'administration d'OPTISON dans les essais cliniques de Phase III ont généralement été d'intensité légère à modérée et entièrement réversibles. Au cours des études cliniques d'OPTISON, les effets indésirables signalés en tant qu'événements indésirables ont été les suivants, avec les fréquences indiquées dans le tableau ci-après (Très fréquent ≥ 1/10; Fréquent ≥1/100, < 1/10; Peu fréquent ≥1/1,000, <1/100; Rare ≥1/10,000, <1/1,000; Très rare <1 10,000), fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Peu fréquent : hyperéosinophilie	Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence			
Troubles du système nerveux	Fréquent : dysgueusie (altération transitoire du goût), céphalées Rare : étourdissements, paresthésie, tintements d'oreille						
Troubles vasculaires :	Fréquent : rougeur de la face						
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Peu fréquent : dyspnée						
Troubles généraux et effets indésirables au site d'administration :	Fréquent : sensation de chaleur, Peu fréquent : douleurs thoraciques						
					Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent
					Affections du système nerveux	Dysgueusie (altération transitoire du goût), céphalées Acouphènes, étourdissements, paresthésie	Fréquent Rare
					Affections oculaires	Troubles de la vue	Indéterminée*
					Troubles cardiaques	Tachycardie ventriculaire	Rare
					Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Peu fréquent
		Affections vasculaires	Rougeur de la face	Fréquent			
		Troubles gastro-intestinaux	Nausées	Fréquent			
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Bouffées de chaleur Douleurs thoraciques	Fréquent Peu fréquent			
		Affections du système immunitaire	Symptômes de type allergique (p. ex. réaction anaphylactoïde ou choc, oedème du visage, urticaire)	Indéterminée*			
Au cours de l'expérience post-marketing, des symptômes de type allergique ont été observés dans de rares cas (par exemple : réaction anaphylactique, œdème de la face, urticaire). Des troubles visuels ont été très rarement observés							
* Réactions pour lesquelles aucune fréquence ne peut être indiquée par manque de données d'essais cliniques et classées comme « indéterminée ».							
4.9 Surdosage Aucun effet susceptible d'être lié à un surdosage n'a été rapporté. Au cours des essais de phase I, des volontaires sains ont reçu jusqu'à 44,0 ml d'OPTISON et n'ont pas présenté d'effet indésirable notable.		4.9 Surdosage Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Au cours des essais de Phase I, des volontaires sains ont reçu jusqu'à 44,0 ml d'OPTISON et n'ont pas présenté d'évènement indésirable notable.					
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES		5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES					
5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: Produit de		5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: Produit de					

contraste pour échographie, code ATC: VO8D A01 Dans le cadre des examens échographiques à visée diagnostique, OPTISON permet d'opacifier les cavités cardiaques, d'obtenir une meilleure définition du relief endocardique, d'améliorer l'intensité du signal Doppler et de visualiser la cinétique pariétale et le flux sanguin intracavitaire. Les échos ultrasonores émanant du sang et des tissus mous, tels que le tissu adipeux ou les muscles, prennent naissance à l'interface entre deux milieux présentant des propriétés acoustiques ultrasonores légèrement différentes. Les propriétés ultrasonores des microsphères contenant du perflutène sont très différentes de celles des tissus mous et donnent donc naissance à des échos importants. OPTISON est constitué de microsphères contenant du perflutène. Les microsphères sont à une concentration de $5-8 \times 10^8$ microsphères/ml et ont un diamètre moyen de 2,5-4,5 microns. Les caractéristiques granulométriques de ces microsphères contribuent à l'effet de contraste en donnant naissance à des échos considérablement amplifiés. Les microsphères sont suffisamment stables et leur granulométrie suffisamment fine pour permettre le passage à travers le lit capillaire pulmonaire et offrir une amplification des signaux échographiques au niveau des cavités cardiaques gauches. Une relation dose-réponse ne peut être établie formellement en raison de la complexité des relations entre la concentration en microsphères et le signal ultrasonore d'une part, et les paramètres de traitement des données au niveau de l'appareil d'échographie d'autre part, et aussi en raison de la variabilité individuelle des résultats observés, liée à la variabilité de la fonction cardiaque et pulmonaire d'un individu à l'autre. La dose d'OPTISON doit donc être ajustée individuellement, les études cliniques ont cependant montré qu'une dose initiale de 0,5-3,0 ml pour un patient peut être recommandée pour obtenir l'opacification du cœur gauche. Des doses plus élevées entraînent un effet de contraste plus important et plus durable. La durée de l'effet de contraste exploitable obtenue avec la dose recommandée permet la réalisation d'un examen échocardiographique complet comprenant une étude en Doppler. Il convient d'utiliser la dose minimale permettant d'obtenir une opacification satisfaisante des cavités cardiaques car des doses plus élevées entraînent un blocage de l'image susceptible de masquer des informations importantes.	contraste pour échographie, code ATC: VO8D A01 Dans le cadre des examens échographiques à visée diagnostique, OPTISON permet d'opacifier les cavités cardiaques, d'obtenir une meilleure définition du relief endocardique, d'améliorer l'intensité du signal Doppler et de visualiser la cinétique pariétale et le flux sanguin intracavitaire. Les échos ultrasonores émanant du sang et des tissus mous, tels que le tissu adipeux ou les muscles, prennent naissance à l'interface entre deux milieux présentant des propriétés acoustiques ultrasonores légèrement différentes. Les propriétés ultrasonores des microsphères contenant du perflutène sont très différentes de celles des tissus mous et donnent donc naissance à des échos importants. OPTISON est constitué de microsphères contenant du perflutène. Les microsphères sont à une concentration de $5-8 \times 10^8$ microsphères/ml et ont un diamètre moyen de 2,5-4,5 microns. Les caractéristiques granulométriques de ces microsphères contribuent à l'effet de contraste en donnant naissance à des échos considérablement amplifiés. Les microsphères sont suffisamment stables et leur granulométrie suffisamment fine pour permettre le passage à travers le lit capillaire pulmonaire et offrir une amplification des signaux échographiques au niveau des cavités cardiaques gauches. Une relation dose-réponse ne peut être établie formellement en raison de la complexité des relations entre la concentration en microsphères et le signal ultrasonore d'une part, et les paramètres de traitement des données au niveau de l'appareil d'échographie d'autre part, et aussi en raison de la variabilité individuelle des résultats observés, liée à la variabilité de la fonction cardiaque et pulmonaire d'un individu à l'autre. La dose d'OPTISON doit donc être ajustée individuellement, les études cliniques ont cependant montré qu'une dose initiale de 0,5-3,0 ml pour un patient peut être recommandée pour obtenir l'opacification du cœur gauche. Des doses plus élevées entraînent un effet de contraste plus important et plus durable. La durée de l'effet de contraste exploitable obtenue avec la dose recommandée permet la réalisation d'un examen échocardiographique complet comprenant une étude en Doppler. Il convient d'utiliser la dose minimale permettant d'obtenir une opacification satisfaisante des cavités cardiaques car des doses plus élevées entraînent un blocage de l'image susceptible de masquer des informations importantes. Dans le cadre de deux études non contrôlées chez un total de 42 enfants et adolescents âgés de 8 mois à 19 ans, le profil de sécurité semble
---	---

	comparable à celui des adultes. Les doses administrées dans l'une des études étaient de 0,2 ml pour un poids supérieur à 25 kg et de 0,1 ml pour un poids inférieur à 25 kg et, dans la deuxième étude, de 0,5 ml pour un poids supérieur à 20 kg et de 0,3 ml pour un poids inférieur à 20 kg, par injection intraveineuse périphérique en bolus suivie d'un rinçage à la solution saline. Un faible indice mécanique a été utilisé pour l'imagerie ultrasonore.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	5.2 Propriétés pharmacocinétiques
Après une injection intraveineuse de 0,21 à 0,33 ml/kg d'OPTISON à des volontaires sains, l'élimination du perflutène a été rapide et pratiquement totale avant la 10ème minute; la vitesse d'élimination est essentiellement déterminée par la demi-vie d'élimination pulmonaire de $1,3 \pm 0,7$ minutes. Les taux sanguins de perflutène après l'administration ont été trop faibles et trop fugaces pour permettre une détermination précise des paramètres pharmacocinétiques. La distribution et l'élimination des microsphères d'albumine n'ont pas été étudiées chez l'homme. Les données d'une étude préclinique chez le rat, après administration de microsphères d'albumine marquées à l'iode-125 indiquaient que les microsphères étaient rapidement éliminées de la circulation sanguine et que les microsphères d'albumine, les fragments d'albumine et l'iode-125 libre étaient captées essentiellement au niveau hépatique. La voie principale d'élimination de la radioactivité était urinaire. Un niveau élevé de radioactivité était également maintenu de façon prolongée au niveau pulmonaire, à savoir 10 % environ de la dose totale 40 minutes après l'administration (35% dans le foie).	Après une injection intraveineuse de 0,21 à 0,33 ml/kg d'OPTISON à des volontaires sains, l'élimination du perflutène a été rapide et pratiquement totale avant la 10ème minute; la vitesse d'élimination est essentiellement déterminée par la demi-vie d'élimination pulmonaire de $1,3 \pm 0,7$ minutes. Les taux sanguins de perflutène après l'administration ont été trop faibles et trop fugaces pour permettre une détermination précise des paramètres pharmacocinétiques. La distribution et l'élimination des microsphères d'albumine n'ont pas été étudiées chez l'homme. Les données d'une étude préclinique chez le rat, après administration de microsphères d'albumine marquées à l'iode-125 indiquaient que les microsphères étaient rapidement éliminées de la circulation sanguine et que les microsphères d'albumine, les fragments d'albumine et l'iode-125 libre étaient captées essentiellement au niveau hépatique. La voie principale d'élimination de la radioactivité était urinaire. Un niveau élevé de radioactivité était également maintenu de façon prolongée au niveau pulmonaire, à savoir 10 % environ de la dose totale 40 minutes après l'administration (35% dans le foie).
5.3 Données de sécurité précliniques	5.3 Données de sécurité précliniques
Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie générale, de toxicité aiguë, chronique et de mutagénèse. Dans les études de tératogénèse réalisées chez le lapin, on a observé une augmentation significative du nombre de fœtus présentant une dilatation des ventricules cérébraux (voir section 4.6). De tels résultats n'ont pas été retrouvés dans l'étude de tératogénèse chez le rat.	Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie générale, de toxicité aiguë, chronique et de mutagénèse. Dans les études de tératogénèse réalisées chez le lapin, on a observé une augmentation significative du nombre de fœtus présentant une dilatation des ventricules cérébraux (voir section 4.6). De tels résultats n'ont pas été retrouvés dans l'étude de tératogénèse chez le rat.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients	6.1 Liste des excipients
Solutions injectable de chlorure de sodium et d'albumine humaine contenant: albumine humaine, N-acétyltryptophane, acide caprylique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables. L'albumine utilisée est de	Albumine humaine Chlorure de sodium N-acétyltryptophane Acide caprylique Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

qualité Pharmacopée Européenne, elle est traitée par la chaleur pendant la formation des microsphères.	Eau pour préparations injectables
6.2 Incompatibilités	6.2 Incompatibilités
OPTISON ne doit pas être mélangé directement à d'autres produits. Utiliser une seringue distincte pour l'administration d'OPTISON.	OPTISON ne doit absolument pas être mélangé avec d'autres médicaments. Utiliser une seringue distincte pour l'administration d'OPTISON.
6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
Produit dans le conditionnement extérieur: 2 ans. Produit après perforation du bouchon de caoutchouc: 30 minutes.	Flacon non ouvert dans le conditionnement extérieur: 2 ans. Produit après perforation du bouchon de caoutchouc: 30 minutes.
6.4 Précautions particulières de conservation	6.4 Précautions particulières de conservation
OPTISON doit être conservé en position verticale à une température comprise entre + 2 et + 8°C. Le produit peut être conservé à température ambiante pendant une journée au maximum. Ne pas congeler.	A conserver en position verticale au réfrigérateur (entre + 2 et + 8°C). Le produit peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant une journée au maximum. Ne pas congeler.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
Flacons de 3 ml présentant un col de 13 mm de diamètre (en verre borosilicaté transparent et très résistant (type I de la Ph. Eur.)); munis de bouchon (bromobutyle (type I de la Ph. Eur.)) scellé par une capsule (aluminium) protégée par un capuchon amovible (en plastique coloré). Présentations: Les présentations disponibles sont: 1 flacon de 3 ml, 5 flacons de 3 ml.	Flacons de 3 ml en verre de type I, munis de bouchon en caoutchouc bromobutyle, scellés par une capsule en aluminium, protégée par un capuchon amovible (en plastique coloré). OPTISON est conditionné par boîtes de : 1 flacon de 3 ml ou 5 flacons de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation	6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation
Comme toutes les préparations à usage parentéral, les flacons d'OPTISON doivent faire l'objet d'une vérification visuelle de l'aspect du contenu du flacon. Les flacons sont à usage unique. Après perforation du bouchon, le contenu doit être utilisé dans les 30 minutes et toute fraction de suspension restante doit être éliminée. OPTISON se présente sous forme d'une phase liquide surmontée d'un surnageant blanc contenant les microsphères ; le produit doit être remis en suspension avant utilisation. Il convient de se conformer aux instructions suivantes:	Comme toutes les préparations à usage parentéral, les flacons d'OPTISON doivent faire l'objet d'une vérification visuelle de l'aspect du contenu du flacon. Les flacons sont à usage unique. Après perforation du bouchon, le contenu doit être utilisé dans les 30 minutes et toute fraction de suspension restante doit être éliminée. OPTISON se présente sous forme d'une phase liquide surmontée d'un surnageant blanc contenant les microsphères ; le produit doit être remis en suspension avant utilisation. Il forme alors une suspension homogène blanche. Il convient de se conformer aux instructions suivantes:

- Ne pas injecter de suspension sortant directement du réfrigérateur. - Amener le flacon à température ambiante et vérifier que la phase liquide ne contient pas de particules ou de précipité avant la remise en suspension. - Poser un cathlon en plastique de diamètre 20 G dans une grosse veine du pli du coude, de préférence au niveau du bras droit. Raccorder le cathlon à un robinet à trois voies. - Retourner le flacon d'OPTISON et imprimer délicatement un mouvement de rotation pendant environ 3 minutes pour garantir une remise en suspension complète des microsphères. - Une bonne remise en suspension se traduit par l'obtention d'une suspension uniforme, opalescente, blanche et par l'absence de dépôt sur le bouchon et la paroi du flacon. - Dans la minute qui suit, aspirer soigneusement le contenu du flacon dans la seringue. - Eviter une différence de pression au sein du flacon, pouvant entraîner une instabilité des microsphères et une perte d'activité du produit de contraste. Adapter une prise d'air avec un trocart stérile ou une aiguille 18 G stérile sur le flacon avant d'aspirer le contenu dans la seringue. Ne pas injecter d'air afin de ne pas altérer le produit. - Administrer la suspension dans les 30 minutes suivant l'aspiration du produit. - OPTISON se décante dans la seringue immobile et doit donc être remis en suspension avant injection. - Pour cela, tenir la seringue horizontalement en imprimant un mouvement de rotation alternatif entre la paume des mains pendant au moins 10 secondes. - Injecter la suspension par le cathlon en plastique de diamètre égal ou supérieur à 20 G avec une vitesse d'injection de 1,0 ml/seconde. Attention: Ne jamais utiliser d'autre voie d'administration que la voie intraveineuse libre. Si l'injection est réalisée différemment, les microsphères d'OPTISON seront détruites. - Procéder obligatoirement à une inspection visuelle soigneuse de la seringue	- Ne pas injecter de suspension sortant directement du réfrigérateur. - Amener le flacon à température ambiante et vérifier que la phase liquide ne contient pas de particules ou de précipité avant la remise en suspension. - Poser un cathlon en plastique de diamètre 20 G dans une grosse veine du pli du coude, de préférence au niveau du bras droit. Raccorder le cathlon à un robinet à trois voies. - Retourner le flacon d'OPTISON et imprimer délicatement un mouvement de rotation pendant environ 3 minutes pour garantir une remise en suspension complète des microsphères. - Une bonne remise en suspension se traduit par l'obtention d'une suspension uniforme, opalescente, blanche et par l'absence de dépôt sur le bouchon et la paroi du flacon. - Dans la minute qui suit, aspirer soigneusement le contenu du flacon dans la seringue. - Eviter une différence de pression au sein du flacon, pouvant entraîner une instabilité des microsphères et une perte d'activité du produit de contraste. Adapter une prise d'air avec un trocart stérile ou une aiguille 18 G stérile sur le flacon avant d'aspirer le contenu dans la seringue. Ne pas injecter d'air afin de ne pas altérer le produit. - Administrer la suspension dans les 30 minutes suivant l'aspiration du produit. - OPTISON se décante dans la seringue immobile et doit donc être remis en suspension avant injection. - Pour cela, tenir la seringue horizontalement en imprimant un mouvement de rotation alternatif entre la paume des mains pendant au moins 10 secondes. - Injecter la suspension par le cathlon en plastique de diamètre égal ou supérieur à 20 G avec une vitesse d'injection de 1,0 ml/seconde. Attention: Ne jamais utiliser d'autre voie d'administration que la voie intraveineuse libre. Si l'injection est réalisée différemment, les microsphères d'OPTISON seront détruites. - Procéder obligatoirement à une inspection visuelle soigneuse de la seringue immédiatement avant injection afin de vérifier la remise en suspension complète des microsphères.
--	--

immédiatement avant injection afin de vérifier la remise en suspension complète des microsphères. <u>Immédiatement</u> après l'injection d'OPTISON, rincer en injectant 10 ml de chlorure de sodium 0,9% ou de glucose 5 % avec une vitesse d'injection de 1 ml/s. Ce rinçage peut également être effectué au moyen d'une perfusion. Dans ce cas, raccorder la tubulure de perfusion au robinet à trois voies; la vitesse initiale de perfusion doit se limiter à un débit suffisant pour maintenir la voie veineuse ouverte. Immédiatement après injection d'OPTISON, ouvrir largement le robinet de perfusion pour obtenir un grand débit jusqu'à atténuation de l'effet de contraste au niveau du ventricule gauche. Il convient alors de ramener le débit de perfusion à un débit suffisant pour maintenir la voie veineuse ouverte.	Immédiatement après l'injection d'OPTISON, rincer en injectant 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %) avec une vitesse d'injection de 1 ml/s. Ce rinçage peut également être effectué au moyen d'une perfusion. Dans ce cas, raccorder la tubulure de perfusion au robinet à trois voies; la vitesse initiale de perfusion intraveineuse doit se limiter à un débit suffisant pour maintenir la voie veineuse ouverte. Immédiatement après injection d'OPTISON, ouvrir largement le robinet de perfusion intraveineuse pour obtenir un grand débit jusqu'à atténuation de l'effet de contraste au niveau du ventricule gauche. Il convient alors de ramener le débit de perfusion à un débit suffisant pour maintenir la voie veineuse ouverte.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 P.O.BOX 4220 Nydalen NO-0401 OSLO, Norvège	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 P.O.BOX 4220 Nydalen NO-0401 OSLO, Norvège
8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 1 x 3 ml présentation: EU/1/98/065/001 5 x 3 ml présentation: EU/1/98/065/002	8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 1 x 3 ml présentation: EU/1/98/065/001 5 x 3 ml présentation: EU/1/98/065/002
9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 18/05/1998 / 15/05/2003	9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation: 18/05/1998 Date du dernier renouvellement: 18/05/2008
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 9 Octobre 2006	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE