



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

hexafluorure de soufre (microbulles)

SONOVUE 8 µl/ml, poudre et solvant pour dispersion injectable

Boîte de 1 flacon, 1 seringue pré-remplie et 1 système de transfert MiniSpike (CIP : 34009 357 564-6 6)

Laboratoire BRACCO IMAGING France

Code ATC	V08DA05 (produit de contraste)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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. <u>Echocardiographie</u> 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. <u>Examen Doppler des gros vaisseaux</u> 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.

	<u>Examen Doppler des microvaisseaux</u> 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.
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM (procédure centralisée) : 26 mars 2001 Juin 2014 : Modification des contre-indications et mises en garde chez les patients ayant des maladies cardiaques sévères. Août 2017 : Extension d'indication dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral. <i>Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission et fera l'objet d'un avis dédié.</i> L'AMM est accompagnée d'un PGR.										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes suivants : angiologues, cardiologues, neurologues, radiologues, réanimateurs médicaux et anesthésistes réanimateurs.										
Classification ATC	2016 <table><tr><td>V</td><td>Divers</td></tr><tr><td>V08</td><td>Produits de contraste</td></tr><tr><td>V08D</td><td>Produits pour échographie</td></tr><tr><td>V08DA</td><td>Produits pour échographie</td></tr><tr><td>V08DA05</td><td>hexafluorure de soufre</td></tr></table>	V	Divers	V08	Produits de contraste	V08D	Produits pour échographie	V08DA	Produits pour échographie	V08DA05	hexafluorure de soufre
V	Divers										
V08	Produits de contraste										
V08D	Produits pour échographie										
V08DA	Produits pour échographie										
V08DA05	hexafluorure de soufre										

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/04/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 février 2013, la Commission a considéré que le SMR de SONOVUE était important dans ces indications.

Par ailleurs, en août 2017, SONOVUE a fait l'objet d'une extension d'indication dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral. Cette dernière ne fait pas partie des indications concernées par ce renouvellement d'inscription. Elle fera l'objet d'un avis dédié.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 un reflux vésico-urétéral. Pour les limites de l'interprétation d'un examen échographique urinaire négatif, voir section 4.4 et 5.1.»

Cette dernière indication dans l'échographie des voies excrétrices urinaires, ne fait pas partie des indications concernées par ce renouvellement d'inscription. Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission et fera l'objet d'un avis dédié.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 7 études cliniques issues d'une recherche bibliographique :

- Une étude rétrospective en cardiologie sur l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche¹,
- 6 études dans le suivi et le diagnostic des lésions hépatiques : 3 études rétrospectives^{2,3,4}, 2 études prospectives^{5,6} et une méta-analyse⁷.

¹ Saloux E, Labombarda F et al. Diagnostic value of three-dimensional contrast-enhanced echocardiography for left ventricular volume and ejection fraction measurement in patients with poor acoustic windows: a comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging. Am Soc Echocardiogr. 2014; 27:1029-40.

² Feng Y, Qin XC et al. Efficacy of contrast-enhanced ultrasound washout rate in predicting hepatocellular carcinoma differentiation. Ultrasound Med Biol 2015; 41:1553-60.

³ Roche V, Pigneur F et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. Eur Radiol 2015; 25:186-95.

⁴ Tselikas L, Pigneur F et al. Impact of hepatobiliary phase liver MRI versus Contrast-Enhanced Ultrasound after an inconclusive extracellular gadolinium-based contrast-enhanced MRI for the diagnosis of benign hepatocellular tumors. Abdom Radiol (NY) 2017; 42:825-32.

⁵ Bernatik T, Schuler A et al. Benefit of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Follow-Up Care of Patients with Colon Cancer: A Prospective Multicenter Study. Ultraschall Med 2015; 36:590-3.

⁶ Catalano O, Izzo F et al. Integrating contrast-enhanced sonography in the follow-up algorithm of hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: single cancer center experience. Acta Radiol 2015; 56:133-42.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (5 PSUR couvrant la période du 01/10/2011 au 30/09/2016). Les signaux de manque d'efficacité et les réactions vasovagales ont été clos sur la période de ces PSUR. Le suivi particulier des réactions d'hypersensibilité / anaphylactiques est poursuivi.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques 4.3 Contre-indication, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables. En particulier, la contre-indication portant sur les patients ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu ou atteints d'une cardiopathie ischémique instable est désormais une mise en garde dans cette population de patients⁸. Ces modifications de RCP sont présentées en Annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS (cumul mobile annuel été 2017), SONOVUE n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel. Selon les données du GERS, 14527 flacons ont été délivrés sur l'année 2017.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'échographie de contraste et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{9,10}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 février 2013, la place de SONOVUE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁷ Westwood ME, Joore MA et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2013;17(16).

⁸ EMA Assessment report SonoVue. 2 Mai 2014. Procedure N° EMA/454283/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000303/WC500170218.pdf

⁹ HAS. Rapport d'évaluation technologique. Évaluation de l'imagerie cardiaque non invasive dans le diagnostic des coronaropathies chroniques stables. Novembre 2016.

¹⁰ Claudon M, Dietrich CF, et al. World Federation for Ultrasound in Medicine; European Federation of Societies for Ultrasound. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultrasound Med Biol. 2013; 39:187-210.

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 6 février 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► SONOVUE est un produit de contraste pour échographie destiné aux examens micro et macrovasculaires et à l'échocardiographie, chez des patients pour lesquels l'examen sans amplification de contraste ne permet pas de conclure. Les pathologies concernées sont celles du foie et du sein, du cœur, des gros vaisseaux (artères cérébrales et périphériques, carotides extra-crâniennes, veine porte). Les indications diagnostiques de la spécialité SONOVUE dans ces domaines regroupent différentes pathologies de nature et gravité très variées, potentiellement graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou altérer la qualité de vie. Le critère de gravité de l'affection est déterminé par les résultats de la procédure d'exploration réalisée avec SONOVUE.

► La spécialité SONOVUE est un médicament à visée diagnostique.

► Son rapport efficacité/ effets indésirables est important.

► C'est un produit de 2^{ème} intention. SONOVUE est utilisé dès lors qu'un examen par ultrasonographie de contraste est nécessaire après une 1^{ère} échographie sans produit de renforcement du signal n'ayant pas permis de fournir les éléments utiles au diagnostic. SONOVUE doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure. La procédure d'échographie de contraste avec SONOVUE peut intervenir à différents stades tels que le dépistage, la confirmation diagnostique, pour préciser l'étendue ou la gravité de la maladie, ainsi que pour orienter la prise en charge thérapeutique initiale ou son suivi.

► Il existe des alternatives diagnostiques : autres techniques d'imagerie, telles que le scanner ou l'IRM, avec ou sans contraste.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SONOVUE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE 1

A noter que l'extension d'indication obtenue en août 2017 dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral, n'est pas présenté, car elle ne fait pas partie des indications concernées par ce renouvellement d'inscription. Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission et fera l'objet d'un avis dédié.

Tableau 1: Modification apportées au RCP depuis septembre 2012

RCP septembre 2012	RCP avril 2015
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT SonoVue, 8 microlitres par ml, poudre et solvant pour dispersion injectable. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un ml contient 8 µl de microbulles d'hexafluorure de soufre Après reconstitution selon les instructions, 1 ml de la dispersion obtenue contient 8 µl d'hexafluorure de soufre sous forme de microbulles, ce qui correspond à 45 microgrammes. Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT SonoVue, 8 microlitres par ml, poudre et solvant pour dispersion injectable. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un ml contient 8 µl de microbulles d'hexafluorure de soufre Après reconstitution selon les instructions, 1 ml de la dispersion obtenue contient 8 µl d'hexafluorure de soufre sous forme de microbulles, ce qui correspond à 45 microgrammes. Pour la liste des excipients, voir rubrique 6.1
4.2 Posologie et mode d'administration Ce médicament ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés en échographie. Les doses recommandées pour SonoVue sont les suivantes : - échographie en mode B des cavités cardiaques, au repos ou de stress : 2 ml; - imagerie Doppler vasculaire : 2,4 ml. Au cours d'un même examen, une seconde injection de la dose recommandée peut être faite, lorsque cela est jugé utile par le médecin. <i>Sujets âgés</i> Les posologies recommandées s'appliquent également aux sujets âgés. <i>Enfants</i> La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans et le produit ne doit donc pas être utilisé chez eux.	4.2 Posologie et mode d'administration Ce médicament ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés en échographie. <u>Posologie</u> Les doses recommandées pour SonoVue sont les suivantes : - échographie en mode B des cavités cardiaques, au repos ou de stress : 2 ml; - imagerie Doppler vasculaire : 2,4 ml. Au cours d'un même examen, une seconde injection de la dose recommandée peut être faite, lorsque cela est jugé utile par le médecin. <i>Sujets âgés</i> Les posologies recommandées s'appliquent également aux sujets âgés. <u>Population pédiatrique</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans et le produit ne doit donc pas être utilisé chez eux. <u>Mode d'administration</u>

RCP septembre 2012	RCP avril 2015
La dispersion de microbulles est préparée avant usage par l'addition, par injection à travers le septum, de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) au contenu du flacon. Ce dernier doit être vigoureusement agité quelques secondes jusqu'à dissolution complète du lyophilisat. Le volume désiré de dispersion peut être prélevé à l'aide d'une seringue à tout moment durant les 6 heures qui suivent la reconstitution. Juste avant aspiration dans la seringue, agiter de nouveau vigoureusement le flacon pour remettre les microbulles en suspension. SonoVue doit être administré juste après aspiration dans la seringue, par injection dans une veine périphérique. Chaque injection doit être suivie de l'administration rapide de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% m/v. Pour le mode de reconstitution, voir la rubrique 6.6	La dispersion de microbulles est préparée avant usage par l'addition, par injection à travers le septum, de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) au contenu du flacon. Ce dernier doit être vigoureusement agité quelques secondes jusqu'à dissolution complète du lyophilisat. Le volume désiré de dispersion peut être prélevé à l'aide d'une seringue à tout moment durant les 6 heures qui suivent la reconstitution. Juste avant aspiration dans la seringue, agiter de nouveau vigoureusement le flacon pour remettre les microbulles en suspension. SonoVue doit être administré juste après aspiration dans la seringue, par injection dans une veine périphérique. Chaque injection doit être suivie de l'administration rapide de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% m/v. Pour le mode de reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.
4.3 Contre-indications SonoVue ne doit pas être administré chez les patients présentant une hypersensibilité à l'hexafluorure de soufre ou à l'un des autres composants de SonoVue. L'emploi de SonoVue est contre-indiqué chez les patients ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu ou atteints d'une cardiopathie ischémique instable notamment, : infarctus du myocarde en phase de constitution ou en évolution, angor typique de repos dans les 7 jours précédents, aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents, intervention récente sur les artères coronaires ou tout autre facteur suggérant une instabilité clinique (par exemple, altération récente de l'ECG, modification des paramètres cliniques ou biologiques), d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une insuffisance cardiaque stade III ou IV, ou de troubles du rythme sévères. SonoVue est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg), d'une hypertension systémique non contrôlée ainsi que chez les patients adultes atteints d'un syndrome de détresse respiratoire. La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez la femme enceinte ou allaitante et, en conséquence, SonoVue ne doit pas être administré au cours de la grossesse ou de l'allaitement (voir section 4.6).	4.3 Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 SonoVue est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg), d'une hypertension systémique non contrôlée ainsi que chez les patients adultes atteints d'un syndrome de détresse respiratoire. 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.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque. Il faut souligner que l'échocardiographie de stress, qui peut être responsable d'un épisode simulant l'ischémie, peut potentialiser le risque lié à l'utilisation de SonoVue. En conséquence, l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'une échocardiographie de stress, doit être réservée aux patients cliniquement stables, c'est-à-dire en l'absence de douleur thoracique ou de modification de l'ECG dans les deux jours qui précèdent.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque. Il faut souligner que l'échocardiographie de stress, qui peut être responsable d'un épisode simulant l'ischémie, peut potentialiser le risque lié à l'utilisation de SonoVue. En conséquence, l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'une échocardiographie de stress, doit être réservée aux patients cliniquement stables, c'est-à-dire en l'absence de douleur thoracique ou de modification de l'ECG dans les deux jours qui précèdent.

RCP septembre 2012	RCP avril 2015
L'électrocardiogramme et la pression artérielle doivent être étroitement surveillés lors de l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'un examen échocardiographique utilisant un agent pharmacologique de stress (par exemple avec la dobutamine). Une attention particulière doit être apportée au suivi des patients porteurs d'une maladie ischémique cardiaque car, chez ces patients, les réactions de type allergique et /ou de vasodilatation peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Un matériel d'urgence et du personnel spécialisé doivent être immédiatement disponibles. Une attention particulière sera apportée lors de l'administration de SonoVue chez les patients porteurs de maladie pulmonaire cliniquement significative, notamment bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. Une surveillance médicale étroite du patient est recommandée au cours de l'administration de SonoVue et au moins pendant les 30 minutes qui suivent cette administration. Le nombre de patients porteurs des pathologies suivantes et ayant reçu SonoVue au cours des essais cliniques étant limité la prudence est donc recommandée pour l'administration du produit en cas de : endocardite aiguë, prothèses valvulaires, maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation et/ou accident thromboembolique récent, et stade terminal de maladie rénale ou hépatique. SonoVue n'est pas adapté aux patients sous assistance respiratoire ni à ceux souffrant de pathologie neurologique instable. Au cours des études chez l'animal, l'emploi des agents de contraste pour échographie a entraîné des effets indésirables biologiques (notamment lésion des cellules endothéliales, rupture capillaire) par interaction avec le faisceau d'ultrasons. Bien que ces effets n'aient pas été rapportés chez l'homme, l'emploi d'un faible index mécanique est recommandé.	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. En effet, chez ces patients, 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. Un matériel d'urgence et du personnel spécialisé doivent être immédiatement disponibles. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, un traitement par bêtabloquants (incluant les solutions ophtalmiques) peut aggraver la réaction. Les patients pourraient ne pas réagir aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour le traitement des réactions allergiques. Une attention particulière sera apportée lors de l'administration de SonoVue chez les patients porteurs de maladie pulmonaire cliniquement significative, notamment bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. Une surveillance médicale étroite du patient est recommandée au cours de l'administration de SonoVue et au moins pendant les 30 minutes qui suivent cette administration. Le nombre de patients porteurs des pathologies suivantes et ayant reçu SonoVue au cours des essais cliniques étant limité la prudence est donc recommandée pour l'administration du produit en cas de: endocardite aiguë, prothèses valvulaires, maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation et/ou accident thromboembolique récent, et stade terminal de maladie rénale ou hépatique. SonoVue n'est pas adapté aux patients sous assistance respiratoire ni à ceux souffrant de pathologie neurologique instable. Au cours des études chez l'animal, l'emploi des agents de contraste pour échographie a entraîné des effets indésirables biologiques (notamment lésion des cellules endothéliales, rupture capillaire) par interaction avec le faisceau d'ultrasons. Bien que ces effets n'aient pas été rapportés chez l'homme, l'emploi d'un faible index mécanique est recommandé.
4.6 Grossesse et allaitement Il n'existe aucune donnée concernant l'exposition de la femme enceinte à SonoVue. Les études chez l'animal ne mettent en évidence aucun effet toxique sur la gestation et le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir section 5.3 données de sécurité préclinique). La prescription de SonoVue à des femmes enceintes doit se faire avec précaution..	4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'existe aucune donnée concernant l'exposition de la femme enceinte à SonoVue. Les études chez l'animal ne mettent en évidence aucun effet toxique sur la gestation et le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir section 5.3 données de sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de SonoVue pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> Aucune donnée n'existe sur le passage de l'hexafluorure de soufre dans le lait. Cependant, compte

RCP septembre 2012	RCP avril 2015																																																																								
Aucune donnée n'existe sur le passage de l'hexafluorure de soufre dans le lait. En conséquence, des précautions s'imposent lors de l'administration du produit de contraste à des femmes allaitantes.	tenu de son élimination rapide dans l'organisme par l'intermédiaire de l'air expiré, il est considéré que l'allaitement peut être repris une heure après l'administration de SonoVue.																																																																								
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Compte tenu des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du produit, l'absence d'influence, ou une influence négligeable, est attendue lors de l'emploi de SonoVue sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines SonoVue n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.																																																																								
4.8 Effets indésirables La tolérance de Sonovue a été évaluée sur 4653 patients adultes ayant participé à 58 essais cliniques. Les effets indésirables sont classés par système d'organe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	4.8 Effets indésirables La tolérance de Sonovue a été évaluée sur 4653 patients adultes ayant participé à 58 essais cliniques. Les effets indésirables sont classés par système d'organe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 , < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).																																																																								
<table><tr><th>Système d'organe</th><th colspan="3">Effets Indésirables</th></tr><tr><td></td><td>Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)</td><td>Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)</td><td>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</td></tr><tr><td>Affections du système immunitaire</td><td></td><td></td><td>Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylatoïde</td></tr><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td>Insomnie</td><td></td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td>Céphalées, paresthésie, vertiges, dysgueusie</td><td>Céphalée d'origine sinusienne</td><td>Perte de conscience</td></tr><tr><td>Affections oculaires</td><td></td><td>Vision trouble</td><td></td></tr><tr><td>Affections vasculaires</td><td>Bouffée congestive</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td><td>Pharyngite</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>Nausées</td><td>Douleur abdominale</td><td></td></tr></table>	Système d'organe	Effets Indésirables				Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylatoïde	Affections psychiatriques		Insomnie		Affections du système nerveux	Céphalées, paresthésie, vertiges, dysgueusie	Céphalée d'origine sinusienne	Perte de conscience	Affections oculaires		Vision trouble		Affections vasculaires	Bouffée congestive			Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite			Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleur abdominale		<table><tr><th>Système d'organe</th><th colspan="3">Effets Indésirables</th></tr><tr><td></td><td>Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)</td><td>Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)</td><td>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</td></tr><tr><td>Affections du système immunitaire</td><td></td><td>Hypersensibilité*</td><td></td></tr><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td>Insomnie</td><td></td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td>Céphalées, paresthésie, vertiges, dysgueusie</td><td>Céphalée d'origine sinusienne</td><td>Réaction vaso-vagale</td></tr><tr><td>Affections oculaires</td><td></td><td>Vision trouble</td><td></td></tr><tr><td>Affections vasculaires</td><td>Bouffée congestive</td><td>Hypotension</td><td></td></tr><tr><td>• Affection s cardiaques</td><td>•</td><td>•</td><td>• Infarctus du myocarde**, ischémie myocardique**</td></tr><tr><td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td><td>Pharyngite</td><td></td><td></td></tr></table>	Système d'organe	Effets Indésirables				Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Affections du système immunitaire		Hypersensibilité*		Affections psychiatriques		Insomnie		Affections du système nerveux	Céphalées, paresthésie, vertiges, dysgueusie	Céphalée d'origine sinusienne	Réaction vaso-vagale	Affections oculaires		Vision trouble		Affections vasculaires	Bouffée congestive	Hypotension		• Affection s cardiaques	•	•	• Infarctus du myocarde**, ischémie myocardique**	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite		
Système d'organe	Effets Indésirables																																																																								
	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)																																																																						
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylatoïde																																																																						
Affections psychiatriques		Insomnie																																																																							
Affections du système nerveux	Céphalées, paresthésie, vertiges, dysgueusie	Céphalée d'origine sinusienne	Perte de conscience																																																																						
Affections oculaires		Vision trouble																																																																							
Affections vasculaires	Bouffée congestive																																																																								
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite																																																																								
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleur abdominale																																																																							
Système d'organe	Effets Indésirables																																																																								
	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)																																																																						
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité*																																																																							
Affections psychiatriques		Insomnie																																																																							
Affections du système nerveux	Céphalées, paresthésie, vertiges, dysgueusie	Céphalée d'origine sinusienne	Réaction vaso-vagale																																																																						
Affections oculaires		Vision trouble																																																																							
Affections vasculaires	Bouffée congestive	Hypotension																																																																							
• Affection s cardiaques	•	•	• Infarctus du myocarde**, ischémie myocardique**																																																																						
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite																																																																								

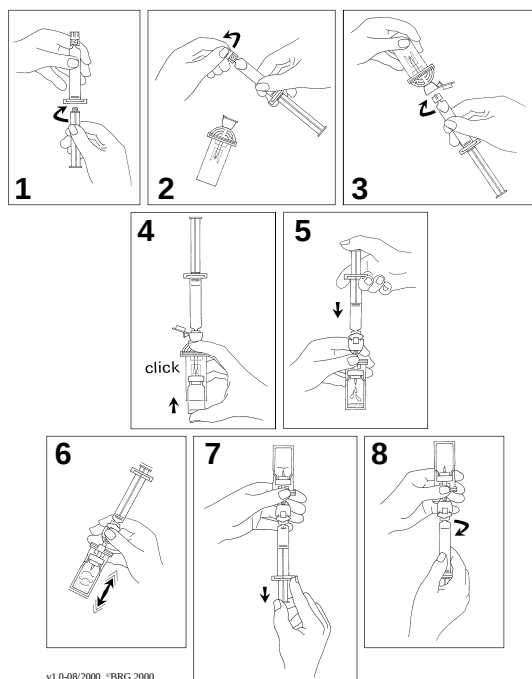
RCP septembre 2012				RCP avril 2015			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash			Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie			Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique, gêne thoracique, douleur, fatigue, réaction au site d'injection, sensation de chaud			Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie		
Investigations	Elévation de la glycémie			Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gêne thoracique, réaction au site d'injection, sensation de chaud	Douleur thoracique, douleur, fatigue	
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.				* Des cas suggérant l'hypersensibilité peuvent inclure : érythème cutané, bradycardie, hypotension, dyspnée, perte de conscience, l'arrêt cardiaque / cardio-respiratoire, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde ou 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. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Site internet: www.ansm.sante.fr			
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.2 Incompatibilités En l'absence d'études de compatibilité, SonoVue ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception du solvant fourni.				6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.2 Incompatibilités Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.			
6.4 Précautions particulières de conservation Pas de précaution particulière de conservation. Pour connaître les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir section 6.3.				6.4 Précautions particulières de conservation Pas de précaution particulière de conservation. Pour connaître les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.			
6.6 Précautions particulières d'élimination				6.6 Précautions particulières d'élimination			

RCP septembre 2012

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

SonoVue doit être préparé avant administration par l'injection, à travers le septum, de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) dans le contenu du flacon. Celui-ci doit être ensuite agité vigoureusement durant 20 secondes, après quoi le volume désiré de dispersion peut être prélevé dans une seringue, comme indiqué ci-après, selon la présentation.

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



v1.0-08/2000 *BRG 2000

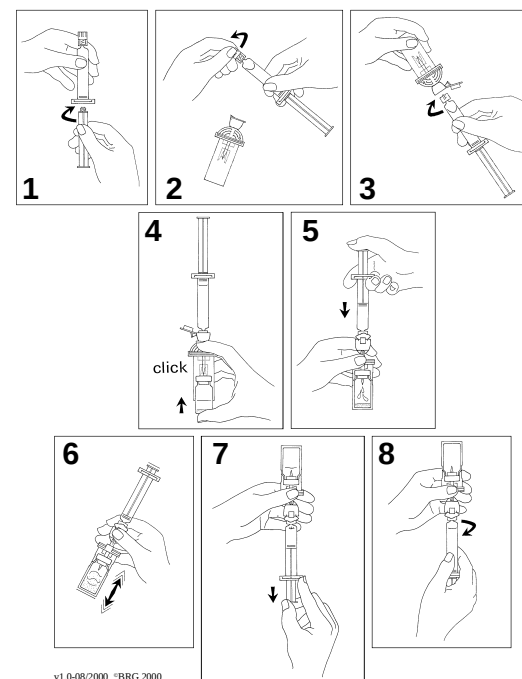
1. Fixer le piston en le vissant sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre.
2. Ouvrir l'enveloppe du système de transfert Mini-Spike et enlever le capuchon de la seringue.
3. Ouvrir le capuchon du système de transfert et connecter le système à la seringue en le vissant dans le sens des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

RCP avril 2015

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

SonoVue doit être préparé avant administration par l'injection, à travers le septum, de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) dans le contenu du flacon. Celui-ci doit être ensuite agité vigoureusement durant 20 secondes, après quoi le volume désiré de dispersion peut être prélevé dans une seringue, **comme indiqué ci-après**.

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



v1.0-08/2000 *BRG 2000

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

RCP septembre 2012	RCP avril 2015
7. Retourner le système et aspirer doucement SonoVue dans la seringue. 8. Dévisser la seringue du système de transfert. SonoVue doit être administré immédiatement par injection dans une veine périphérique. Après reconstitution, on obtient un liquide homogène d'un blanc laiteux. Si des particules solides du lyophilisat sont visibles ou si la suspension n'est pas homogène, le produit doit être éliminé. Lorsque SonoVue n'est pas utilisé immédiatement après sa reconstitution, la dispersion de microbulles doit être agitée à nouveau avant d'être prélevée dans une seringue. La stabilité physique et chimique de la dispersion de microbulles a été démontrée sur 6 heures. Chaque flacon n'est destiné qu'à un seul examen. Tout médicament non utilisé à la fin d'un examen ou tout déchet doit être éliminé, conformément à la réglementation en vigueur.	Ne pas utiliser si le liquide obtenu est limpide et/ou si des particules solides du lyophilisat sont visibles dans la suspension. SonoVue doit être administré immédiatement par injection dans une veine périphérique. Lorsque SonoVue n'est pas utilisé immédiatement après sa reconstitution, la dispersion de microbulles doit être agitée à nouveau avant d'être prélevée dans une seringue. La stabilité physique et chimique de la dispersion de microbulles a été démontrée sur 6 heures. Chaque flacon n'est destiné qu'à un seul examen. Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé, conformément à la réglementation en vigueur.
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE XX Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu	10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 23 avril 2015 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu