

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SonoVue, 8 microlitres /mL, poudre et solvant pour dispersion injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour dispersion injectable.

Poudre blanche

Solvant limpide, incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Un équipement d'urgence et du personnel formé doivent être facilement accessibles.

Posologie

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.

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans pour la voie intraveineuse et l'échocardiographie et imagerie Doppler vasculaire.

Administration intravésicale

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

Mode d'administration

Avant administration de SonoVue, lire la section 6.6 pour les instructions de reconstitution.

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 rapide 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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.

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

Réactions d'hypersensibilité

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).

Administration intraveineuse

Patients présentant un état cardiopulmonaire instable

Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque, si cela est cliniquement justifié.

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

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.

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. 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).

Autres pathologies concomitantes

La 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.

Interprétation de l'échographie des voies excrétrices urinaires avec SonoVue et limites d'utilisation

Des cas de faux négatif peuvent survenir avec l'échographie des voies excrétrices avec SonoVue et n'ont pas été clarifiés (voir section 5.1).

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.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire pratiquement sans sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été mise en œuvre.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

Aucune donnée n'existe sur le passage de l'hexafluorure de soufre dans le lait. Cependant, 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.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible. Les essais chez l'animal ne montrent pas d'effet nocif sur la fertilité.

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

Adultes – administration intraveineuse

La tolérance de SonoVue après administration intraveineuse a été évaluée sur 4653 patients adultes ayant participé à 58 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 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.

Population pédiatrique – administration intravésicale

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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En conséquence, aucun signe ni symptôme de surdosage ne peut être décrit. Au cours d'une étude de phase I, des doses allant jusqu'à 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : produit de contraste pour échographie.

Code ATC : V08DA05.

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 0,9% m/v à la poudre du lyophilisat, suivie d'une agitation vigoureuse, entraîne l'apparition de microbulles d'hexafluorure de soufre. Les microbulles ont un diamètre moyen d'environ 2,5 µm, avec 90% d'entre elles ayant un diamètre inférieur à 6 µm et 99% un diamètre inférieur à 11 µm. Un mL de SonoVue contient 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.

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 bassinet, et facilite la détection du reflux liquide de la vessie vers les uretères.

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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La quantité totale d'hexafluorure de soufre administrée dans une dose clinique est extrêmement faible (dans une dose de 2 mL les microbulles contiennent 16 µL de gaz). L'hexafluorure de soufre se dissout dans le sang et est ensuite expiré.

Après une administration intraveineuse unique à des volontaires sains de 0,03 ou 0,3 mL/kg de SonoVue (environ 1 et 10 fois la dose maximale administrée au cours d'un examen), l'hexafluorure de soufre a été éliminé rapidement. La demi-vie d'élimination terminale a été de 12 minutes (allant de 2 à 33 minutes). Plus de 80% de l'hexafluorure de soufre administré ont été retrouvés dans l'air expiré dans les 2 minutes qui ont suivi l'injection et pratiquement 100% dans les 15 minutes.

Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire interstitielle, le pourcentage de la dose retrouvée dans l'air expiré avoisine les 100% et la demi-vie d'élimination terminale a été similaire à celle mesurée

chez les volontaires sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme au vu des études conventionnelles de sécurité de pharmacologie, de génotoxicité et de toxicité de la reproduction. Des lésions cœcales observées dans certaines études avec administration répétée chez le rat, mais pas chez le singe, ne sont pas transposables à l'homme dans les conditions normales d'administration.

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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Macrogol 4000

Distéaroylphosphatidylcholine

Dipalmitoylphosphatidylglycérol sodé

Acide palmitique.

Solvant :

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).

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.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, la stabilité physique et chimique a été démontrée sur une durée de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les conditions et la durée de conservation avant l'emploi sont de l'entière responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

Pour connaître les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

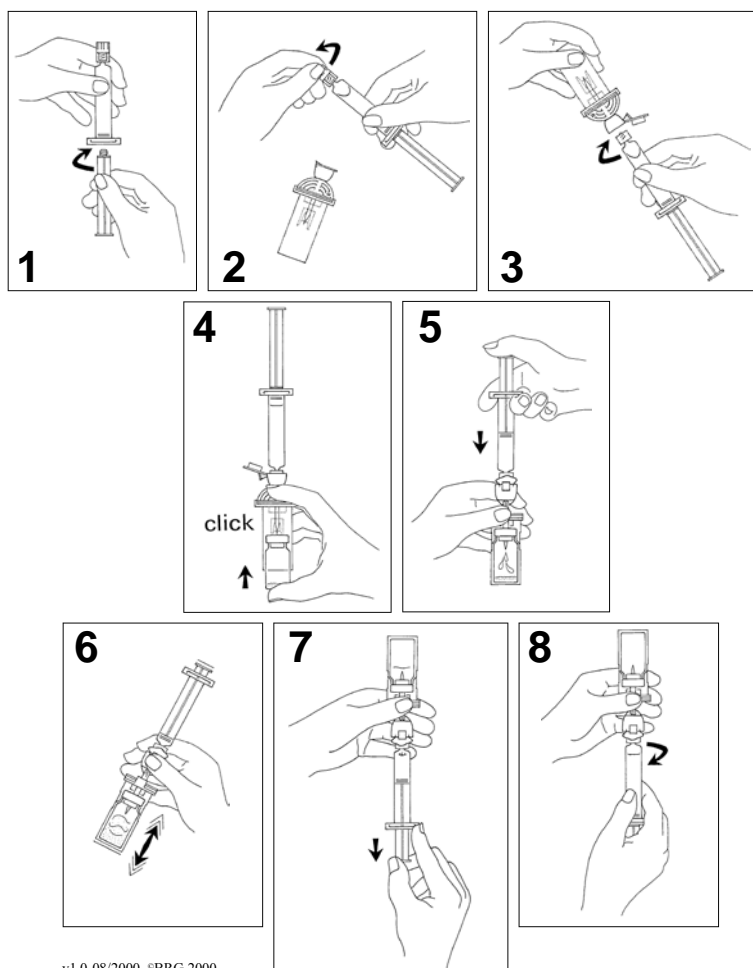
Flacon de verre de type I incolore contenant 25 mg de poudre lyophilisée sèche sous atmosphère d'hexafluorure de soufre, fermée par un bouchon gris de caoutchouc de butyle et scellée par une bague d'aluminium et un capuchon de sécurité. Un système de transfert (Mini-Spike).

Seringue pré-remplie en verre incolore de type I, contenant 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).

6.6 Précautions particulières de préparation et d'élimination

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

SonoVue doit être préparé avant administration par l'injection, à travers le septum, de 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 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.



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.

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 dans le cadre de l'échocardiographie et de l'imagerie Doppler chez l'adulte ou par voie intravésicale dans le cadre de l'échographie de l'appareil excréteur urinaire chez l'enfant.

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 est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé, conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRACCO International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL - 1077 ZX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/01/177/002

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

Date de première autorisation : 26 Mars 2001.
Date du dernier renouvellement : 24 avril 2006.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bracco Imaging S.p.A
Via Ribes 5, Bioindustry Park
Colleretto Giacosa - 10010 (TO)
Italy

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

• Obligation de mettre en place des mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, dans les délais impartis, les mesures ci-dessous.

Description	Date limite
Etude d'efficacité post-AMM (PAES) : afin de compléter l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de SonoVue dans la détection du reflux vésico-urétéral par le biais de son impact sur la prise en charge du patient, le titulaire de l'AMM devra mener une étude observationnelle prospective de cohorte et en soumettre les résultats (conformément au protocole agréé)	Le rapport final de l'étude devra être soumis au plus tard au 2 ^e trimestre 2020

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETIQUETAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SonoVue, 8 microlitres/mL poudre et solvant pour dispersion injectable
Hexafluorure de soufre

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Macrogol 4000, distéaroylphosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylglycérol sodique, acide palmitique.
Solvant : chlorure de sodium à 9 mg/mL

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre, 1 seringue pré-remplie, de solvant 1 système de transfert

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou intravésicale
Lire la notice avant utilisation
Pour usage unique

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S) SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bracco International B.V.,
Strawinskylaan 3051,
NL - 1077 ZX Amsterdam,
Pays-Bas.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/177/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exemption acceptée

**MENTIONS MINIMALE DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SonoVue 8 microlitres/mL poudre pour dispersion injectable
Hexafluorure de soufre

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou intravésicale

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

25 mg de poudre

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALE DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).
Solvant de SonoVue

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mL

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

SonoVue, 8 microlitres / mL, poudre et solvant pour dispersion injectable hexafluorure de soufre

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SonoVue et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir SonoVue ?
3. Comment SonoVue est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver SonoVue ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que SonoVue et dans quel cas est-il utilisé ?

SonoVue est exclusivement réservé à un usage diagnostique.

SonoVue est un produit de contraste pour échographie qui contient des minuscules bulles remplies d'un gaz appelé « hexafluorure de soufre ».

Chez l'adulte, SonoVue aide à obtenir des images plus visibles à l'échographie du cœur, des vaisseaux sanguins et/ou des tissus du foie et du sein.

Chez l'enfant, SonoVue aide à obtenir des images plus précises de l'appareil urinaire.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir SonoVue ?

N'utilisez jamais SonoVue

- Si vous êtes allergique à l'hexafluorure de soufre ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si l'on vous a dit que vous aviez un shunt cardiaque droit-gauche.
- Si vous présentez une hypertension pulmonaire (pression artérielle pulmonaire > 90 mmHg).
- Si vous souffrez d'une hypertension non contrôlée.
- Si vous souffrez d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (une affection médicale sévère caractérisée par une inflammation diffuse dans les poumons).
- Si l'on vous a dit de ne pas prendre de dobutamine (un médicament qui stimule le cœur) en raison d'une maladie grave du cœur.

Avertissements et précautions

Veillez signaler à votre médecin si, dans les deux jours précédents, vous avez :

- ressenti de l'angine de poitrine ou des douleurs thoraciques fréquentes et/ou répétées, notamment si vous avez des antécédents de maladie cardiaque,

- eu des modifications récentes de votre électrocardiogramme.

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir si :

- vous avez récemment eu un infarctus du myocarde ou une intervention chirurgicale sur les artères coronaires,
- vous souffrez d'angine de poitrine ou de douleurs thoraciques ou d'une maladie cardiaque sévère,
- vous souffrez de graves troubles du rythme cardiaque,
- votre maladie cardiaque s'est récemment aggravée,
- vous présentez une inflammation aiguë de la paroi du cœur (endocardite),
- vous êtes porteur de prothèses valvulaires,
- vous présentez une inflammation ou une infection généralisée aiguë,
- vous présentez un problème de coagulation connu,
- vous souffrez d'une maladie rénale ou hépatique sévère.

Si vous recevez SonoVue conjointement à une épreuve d'effort qui consiste à accroître le travail du cœur soit par un médicament, soit par un exercice ou un dispositif et de surveiller votre activité cardiaque, votre pression sanguine et votre rythme cardiaque.

Enfants et adolescents

Chez les enfants de moins de 18 ans, SonoVue ne doit être utilisé que pour l'échographie des voies urinaires.

Autres médicaments et SonoVue

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Avertissez en particulier votre médecin si vous prenez des bêta-bloquants (qui sont des médicaments pour les affections du cœur, l'hypertension ou si vous êtes traité(e) pour un glaucome (gouttes oculaires)).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir ce médicament.

Aucune donnée ne permet de savoir si SonoVue passe dans le lait maternel. Vous devez toutefois arrêter l'allaitement pendant les deux à trois heures suivant l'échographie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SonoVue n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

SonoVue contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire pratiquement sans sodium.

3. Comment SonoVue est-il administré ?

SonoVue vous sera administré par un médecin ou un professionnel de la santé expérimenté dans ce type d'examen.

Pour l'échographie/doppler du cœur ou des vaisseaux, des tissus du foie et du sein chez l'adulte la dose administrée dans une veine sera déterminée en fonction de la partie de votre corps qui sera examinée. La dose recommandée est de 2 ou 2,4 mL par patient. Cette dose peut être renouvelée si nécessaire jusqu'à atteindre 4,8 mL.

Pour l'échographie des voies urinaires chez l'enfant, la dose recommandée est de 1 mL par patient, qui sera administrée dans votre vessie comme suit :

Après vidange de la vessie, une solution de sérum physiologique y sera introduite à l'aide d'un tube fin. SonoVue sera ensuite administré par ce tube puis votre vessie sera remplie totalement de sérum physiologique. Le remplissage de la vessie avec du sérum physiologique et sa vidange peuvent être répétés si besoin.

Si vous souffrez de graves maladies cardiaques ou pulmonaires, vous serez maintenu sous surveillance médicale étroite pendant au minimum 30 minutes après l'injection de SonoVue.

Si vous avez reçu plus de SonoVue que vous n'auriez dû

Un surdosage n'est pas susceptible de se produire étant donné que SonoVue est administré par un médecin. En cas de surdosage, le médecin prendra les mesures appropriées.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables à SonoVue sont rares et généralement ils ne sont pas graves. Toutefois, certains patients peuvent développer des effets indésirables graves nécessitant un traitement.

Vous devez immédiatement prévenir votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui entraînent des difficultés à avaler ou à respirer ; éruption cutanée ; urticaire ; gonflement des mains, des pieds ou des chevilles.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec SonoVue :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Maux de tête,
- Sensation de picotement, de fourmillement,
- Vertige,
- Trouble du goût,
- Rougeur,
- Gêne dans la poitrine,
- Nausée,
- Douleur abdominale,
- Eruption cutanée,
- Sensation de chaleur,
- Réactions locales au site d'injection tels que : douleur ou sensation inhabituelle au site d'injection.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Vision trouble,
- Diminution de la pression artérielle,
- Démangeaisons
- Mal de dos,
- Douleur en général,
- Douleur dans la poitrine,
- Fatigue,
- Réaction allergique plus ou moins sévère (y compris des rougeurs de la peau, diminution de la

fréquence cardiaque, diminution de la pression artérielle, essoufflement, perte de conscience, arrêt cardiaque / cardio-respiratoire ou réaction plus sévère accompagnées de difficultés respiratoires et d'étourdissements).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Sensation de faiblesse,
- Dans certains cas de réactions allergiques, chez les patients atteints d'une maladie cardiaque vasculaire, un manque d'apport en oxygène vers le cœur ou un arrêt cardiaque a été rapporté,
- Vomissements.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V***. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SonoVue ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Cette spécialité n'a pas de précautions particulières de conservation.

SonoVue doit être administrée dans les six heures suivant la reconstitution.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SonoVue

- La substance active est l'hexafluorure de soufre sous la forme de microbulles.
- Les autres composants sont : macrogol 4000, distéaroylphosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylglycérol sodé, acide palmitique.

La seringue de verre contient une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).

Qu'est-ce que SonoVue et contenu de l'emballage extérieur

SonoVue est une trousse contenant un flacon de verre avec une poudre blanche, une seringue de verre contenant le solvant et un système de transfert.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL - 1077 ZX Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Bracco Imaging S.p.A
Via Ribes 5, Biondusky Park
Colleretto Giacosa-10010 (TO)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

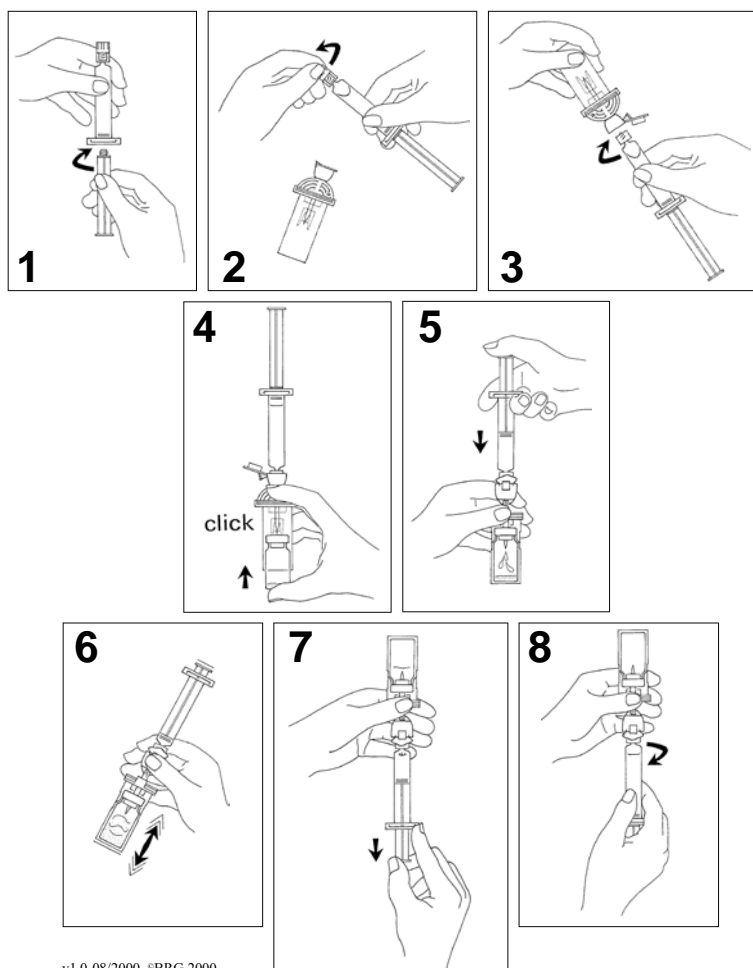
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Si SonoVue n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, la dispersion doit être agitée une nouvelle fois avant d'être aspirée dans la seringue.

Le produit n'est destiné qu'à un seul examen. Tout liquide non utilisé restant après un examen doit être éliminé.

Instructions pour la reconstitution :



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.

Après reconstitution, SonoVue est une dispersion blanche laiteuse homogène.

Ne pas utiliser si le liquide obtenu est limpide et/ou si des particules solides du lyophilisat sont visibles dans la suspension.

La dispersion SonoVue doit être administrée dans les six heures qui suivent sa préparation. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.