

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **DEFINITY**[®]

Suspension injectable de perflutrène
Suspension, 150 mL/mL, Intraveineuse
Agent de contraste (ATCC: V08DA04)

Lantheus MI Canada, Inc.
1111 Dr. Frederik-Philips Boulevard
Montréal (Québec) H4M 2X6

Date d'approbation initiale :
FEV 16, 2002

Date de révision :
SEP 9, 2022

No de contrôle : 263241

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	02/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique	09/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

RÉCENTES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	11
8.3	Effets indésirables peu fréquents au cours des essais cliniques	14
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-examen de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	Études cliniques	18
14.1	Essais cliniques par indication	18
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	37
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DEFINITY (Suspension injectable de perflutrène) est indiqué pour:

- Échocardiographie : sert à rehausser le contraste des images échographiques afin de visualiser les structures (cavités ventriculaires et bords endocardiques) et les fonctions cardiaques (motricité pariétale régionale) chez des adultes dont l'échocardiogramme est sous-optimal.
- Échographie abdominale : chez les adultes lorsqu'on veut accentuer le contraste de l'échographie du foie et des reins, pour évaluer la pathologie avec plus de précision.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 16 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada

2 CONTRE-INDICATIONS

Suspension injectable de perflutrène est contre-indiquée :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, [voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.](#)
- chez les patients avec un shunt cardiaque droite-gauche, bidirectionnel ou droite-gauche temporaire. [Voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.](#)
- pour l'administration directement par voie intra-artérielle. [Voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.](#)
- dans les 24 heures précédant une lithotripsie extracorporelle à onde de choc.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Des réactions cardiopulmonaires graves, et parfois même fatales, se sont produites durant ou suivant l'administration de DEFINITY.

- On doit soumettre tous les patients à une évaluation visant à déterminer s'ils souffrent ou non d'une affection qui contre-indiquerait l'administration de DEFINITY. [Voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS.](#)

- On doit observer les patients atteints de troubles cardiopulmonaires instables pendant au moins les 30 minutes suivant l'administration de DEFINITY. [Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire.](#)
- On doit toujours disposer d'un équipement de réanimation cardio-respiratoire et de techniciens adéquatement formés lorsqu'on administre DEFINITY.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour usage unique seulement : DEFINITY ne contient pas d'agent de conservation. Une contamination bactérienne avec risque de septicémie suivant l'administration peut survenir si le septum élastomère est perforé. Il est impératif de respecter à la lettre le mode de préparation de DEFINITY et d'adopter des méthodes aseptiques strictes durant la préparation.
- Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Bolus

La dose recommandée de DEFINITY est une dose unique de 10 mL/kg de produit activé, administrée en bolus pendant 30 à 60 secondes, suivie d'un rinçage avec 10 mL de soluté salin. Au besoin, une seconde dose de 10 mL/kg peut être administrée 5 minutes après la première pour prolonger la durée du contraste.

Perfusion

DEFINITY peut également être administré en perfusion intraveineuse de 1,3 mL dans 50 mL de soluté salin exempt d'agent de conservation. La dose totale administrée par kg doit se situer approximativement entre 14,4 mL/kg (pour une personne de 90 kg) et 21,7 mL/kg (pour une personne de 60 kg).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.3 Reconstitution

La fiole de DEFINITY doit être activée à l'aide d'un agitateur mécanique (Vialmix^{MC}) avant l'utilisation du produit. Lorsqu'il est activé, DEFINITY prend l'aspect d'une suspension laiteuse. Le produit activé a une concentration initiale de perflutrène de 150 ± 100 mL/mL.

Instructions pour Reconstitution :

1. Laisser le produit atteindre la température ambiante.
2. Activer le produit en agitant la fiole à l'aide de l'agitateur mécanique Vialmix^{MC}. Immédiatement après avoir été agité, DEFINITY prend l'aspect d'une suspension laiteuse. **Le contenu du flacon doit absolument être activé mécaniquement avant d'être administré au patient.**
3. Prélever DEFINITY de la fiole à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de calibre 18 à 20. Il faut placer l'aiguille de manière à pouvoir prélever le produit au milieu du liquide, une fois la

fiolle retournée. **Ne pas injecter d'air dans la fiole.**

4. Si on laisse le produit reposer pendant plus de 5 minutes après l'avoir activé à l'aide du dispositif Vialmix^{MC}, il faut, avant de le prélever, le remettre en suspension par agitation manuelle pendant 10 secondes.

Après l'activation (étapes 1 et 2), on peut conserver DEFINITY à la température ambiante, mais on doit l'utiliser dans les 12 heures qui suivent sa préparation. [Voir la section 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.](#)

Le contenu de la fiole est uniquement réservé à la préparation de DEFINITY; il ne faut jamais administrer la préparation sans avoir suivi les consignes ci-dessus (étapes 1 à 4).

Le contenu de la fiole est destiné à un seul patient.

4.4 Administration

Bolus

La dose est administrée en bolus pendant 30 à 60 secondes, suivie d'un rinçage avec 10 mL de soluté salin.

Perfusion

On recommande de commencer la perfusion à une vitesse de 4,0 mL/minute, qu'on augmentera jusqu'à 10 mL/minute au plus, au besoin, pour obtenir un contraste optimal de l'image. Remarque : DEFINITY devrait être utilisé immédiatement après la dilution dans un soluté salin exempt d'agent de conservation.

5 SURDOSAGE

On n'a signalé aucun cas de surdosage durant les essais cliniques menés sur DEFINITY (suspension injectable de perflutrène). En cas de surdosage soupçonné, on doit prendre les mesures qui s'imposent en fonction des symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

DEFINITY (suspension injectable de perflutrène) est un liquide stérile et apyrogène, présenté dans une fiole transparente de 2 mL contenant 1,5 mL de liquide. Chaque emballage contient quatre (4) fioles à dose unique. Le tableau 1 présente, la forme posologique, la concentration et la composition de DEFINITY.

Le dispositif Vialmix^{MC} est fourni avec la première commande de DEFINITY.

Tableau 1 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme Posologique / concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Suspension / 150 mcL/mL / Perfluoropropane en microbulles encapsulées dans des phospholipides*	Glycérine Propylèneglycol Chlorure de sodium Phosphate disodique, heptahydraté Phosphate monosodique, monohydraté Eau pour injection

* Le mélange lipidique est composé des lipides suivants, dans un rapport molaire (%) de 10:82:8 : acide 1,2-dipalmitoyl-sn-glycéro-3-phosphatidique, sel monosodique (DPPA); 1,2-dipalmitoyl-sn-glycéro-3-phosphatidylcholine (DPPC); N-(méthoxypolyéthylène glycol 5000 carbamoyl) -1,2-dipalmitoyl-sn-glycéro-3-phosphatidyléthanolamine, sel monosodique (MPEG5000 DPPE).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

[Veuillez consulter ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES de la section 3](#)

Généralités

Les méthodes diagnostiques faisant appel à des agents de contraste intraveineux contenant des microbulles de gaz doivent être utilisées sous la surveillance d'un médecin ayant la formation nécessaire et une connaissance approfondie de la marche à suivre, dans un endroit approprié à l'imagerie diagnostique. [Voir la Section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire et Immunitaire.](#)

La dose et le mode d'administration recommandés, ainsi que les modes opératoires pour l'activation de DEFINITY (suspension injectable de perflutréne), doivent être rigoureusement respectés.

DEFINITY doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'allergies médicamenteuses, d'asthme ou de rhume des foins et d'allergies multiples.

Cancérogénèse et mutagenèse

On n'a pas mené d'études cliniques pour évaluer le pouvoir cancérogène ou mutagène. [Voir Section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUES](#) pour un résumé des études de génotoxicité chez l'animal.

Cardiovasculaire

- **Réactions cardiopulmonaires graves**

Des effets indésirables de type cardio-pulmonaires graves, et parfois même fatals, sont survenus durant ou suivant l'administration de DEFINITY. Le risque de ces réactions peut augmenter chez les patients souffrant de troubles cardio-pulmonaires instables (infarctus du myocarde aigu, syndromes coronariens aigus, insuffisance cardiaque congestive aggravée ou instable, arythmie ventriculaire ou insuffisance respiratoire grave, incluant les cas nécessitant une ventilation mécanique). Chez ces patients, il faut les observer étroitement pendant au moins les 30 minutes suivant l'administration de DEFINITY.

DEFINITY ne doit être administré dans ces cas qu'après une évaluation minutieuse des risques que le produit présente par rapport à ses avantages. Il faut évaluer les patients et s'assurer qu'ils ne présentent pas un trouble de santé pouvant empêcher l'administration de DEFINITY ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En l'absence de ces conditions sous-jacentes, il importe d'observer étroitement les patients durant et après l'administration de DEFINITY pour une durée d'au moins 30 minutes, dans l'éventualité où ils présenteraient d'autres types d'effets indésirables graves.

Au cours de l'utilisation du médicament après sa mise en marché, des réactions graves, mais rares ont été observées pendant ou peu de temps après l'administration de DEFINITY, notamment des arrêts cardiaques fatals, de l'hypotension, de l'hypertension, une douleur thoracique, un infarctus du myocarde, une ischémie cardiaque, une syncope, syndrome de Kounis, une arythmie symptomatique (bradycardie, fibrillation auriculaire, tachycardie supra ventriculaire, tachycardie ou fibrillation ventriculaire), de l'hypoxie, une détresse respiratoire, une oxygénation réduite et une perte de conscience ou des convulsions ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Avant d'administrer DEFINITY, toujours s'assurer que l'on dispose d'un équipement de réanimation cardio-respiratoire et de techniciens adéquatement formés, et observer tous les patients au cas où ils auraient des réactions aiguës pour une durée d'au moins 30 minutes suivant l'utilisation de DEFINITY. Les interventions diagnostiques réalisées avec DEFINITY doivent être effectuées sous la direction d'un médecin ayant reçu une formation appropriée et connaissant à fond la méthode utilisée.

L'innocuité de DEFINITY (suspension injectable de perflutrone) n'a pas été étudiée chez les personnes présentant des lits vasculaires pulmonaires lésés ou des vaisseaux de faible calibre. Par conséquent, cet agent doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'une maladie pulmonaire chronique (p. ex. emphysème grave, vasculite pulmonaire ou toute autre affection réduisant le calibre des vaisseaux pulmonaires). Lors d'un essai spécial au cours duquel une dose de DEFINITY (50 mL/kg) supérieure à la dose recommandée a été administrée à un petit nombre de sujets, l'incidence des effets indésirables a été nettement plus élevée chez les patients atteints de MPOC que chez les sujets en bonne santé. Dyspnée, étourdissements et douleurs thoraciques se sont manifestés chez les patients atteints de MPOC, mais non chez les sujets sains. L'analyse de plusieurs essais montre que l'incidence globale des réactions indésirables a été similaire chez les patients, qu'ils aient ou non des antécédents de MPOC.

DEFINITY doit également être administré avec prudence aux patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou des arythmies. Lors d'essais cliniques portant sur DEFINITY, l'incidence des réactions indésirables a été plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Les troubles du rythme n'ont été observés que chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

- **Embolisation générale de DEFINITY en présence d'un shunt cardiaque**

L'innocuité de DEFINITY n'a pas été étudiée chez les patients présentant un shunt droit-gauche, bidirectionnel ou droit-gauche temporaire. Dans ces cas, les microbulles encapsulées peuvent contourner les mécanismes de filtration pulmonaire et passer directement dans le sang artériel. Ne pas administrer DEFINITY par injection intra-artérielle ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Modifications à l'électrocardiographie (ÉCG).**

Un indice mécanique élevé peut entraîner l'excavation ou la rupture des microbulles et, avec le

déclenchement télédiastolique, peut induire des extrasystoles ventriculaires. De plus, on a observé que le déclenchement télédiastolique en présence d'un indice mécanique élevé provoque une arythmie ventriculaire après l'administration d'un produit à base de microsphères. Lors d'essais cliniques portant sur DEFINITY, l'indice mécanique chez la plupart des patients en imagerie était de 0,8 ou moins. L'innocuité de DEFINITY aux indices mécaniques supérieurs à 0,8 ou utilisé en concomitance avec un déclenchement télédiastolique à indice mécanique élevé n'a pas été établie.

Aucune analyse n'a porté précisément sur l'établissement d'une corrélation entre l'indice mécanique (de 0,3 à 1,9) utilisé dans les essais cliniques portant sur DEFINITY et les perturbations cardiaques observées. Les personnes qui utilisent des dispositifs d'échographie diagnostique doivent déterminer des expositions, en mode pertinent, qui correspondent au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre (ALARA).

Lors d'études cliniques, on a observé des événements cardiaques liés au traitement et un allongement de l'intervalle QTc.

Bien qu'aucun symptôme cardiaque grave ni mortalité attribuable à l'allongement de l'intervalle QTc ne soit survenu au cours des essais cliniques portant sur DEFINITY ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)), certains facteurs de prédisposition peuvent accroître le risque d'arythmie ventriculaire.

L'effet de DEFINITY chez les patients qui présentent un allongement congénital de l'intervalle QT ou qui prennent en concomitance des médicaments qui allongent cet intervalle n'a pas été étudié.

Étant donné le peu d'études cliniques menées sur cet agent, on devrait utiliser DEFINITY avec une extrême prudence et seulement après avoir évalué attentivement tous les risques et les avantages chez les patients atteints de maladies arythmogènes évolutives, ayant des antécédents d'arythmies symptomatiques, des antécédents familiaux du syndrome congénital du QT long et qui prennent en concomitance des médicaments réputés d'allonger l'intervalle QTc. Il peut s'avérer approprié d'effectuer une électrocardiographie avant d'utiliser DEFINITY afin d'exclure la présence de ces maladies.

Hématologique

- **Maladie drépanocytose**

Lors de l'utilisation post-commercialisation il a été observé que les patients atteints de drépanocytose ressentent des maux de dos à une fréquence plus élevée que celle observée lors des essais cliniques préalables à la commercialisation chez les patients sans drépanocytose. Une crise de douleur vaso-occlusive peu de temps après l'administration des microbulles de perflutène a été observée.

L'utilisation de DEFINITY chez les patients atteints de drépanocytose doit se faire sur la base d'une évaluation du rapport des risques et bienfaits du médecin ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Immunitaire

- **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions graves d'hypersensibilité immédiate susceptibles de compromettre le pronostic vital ont été signalées après l'administration de DEFINITY, y compris chez des patients ayant déjà eu une ou plusieurs réactions allergiques au polyéthylène glycol ([voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)). Par conséquent, on devrait suivre de près l'état des patients. Ces réactions ont inclus: réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques, œdème de Quincke,

choc, bronchospasmes, détresse respiratoire, œdème de la langue, des yeux, du visage, des voies respiratoires supérieures et de la gorge, saturation réduite en O₂ et perte de connaissance.

Les interventions diagnostiques utilisant DEFINITY devraient être effectuées sous la surveillance d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des réactions d'hypersensibilité, dont les réactions allergiques graves, qui pourraient dicter une réanimation. La prise en charge appropriée du traitement et des complications est seulement possible lorsque le diagnostic adéquat est posé et que les installations pour le traitement sont facilement accessibles.

Santé reproductive : Potentiel féminin et masculin

DEFINITY ne devrait être utilisé lorsque les bénéfices potentiels surpassent les risques au fœtus, [voir 7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **La fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de DEFINITY sur la fertilité à la suite de l'exposition chez l'humain ou l'animal.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas nécessairement de prévoir la réponse chez l'humain, DEFINITY ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les avantages possibles pour la mère l'emportent sur le risque pour le fœtus.

Les études de toxicité sur la reproduction menée chez le rat et le lapin ont montré que l'administration de DEFINITY à des doses allant jusqu'à 1,0 mL/kg (24 fois et 15 fois respectivement, la dose maximale chez l'humain calculée selon la surface corporelle, chez le rat et le lapin respectivement) n'a pas nui à la croissance fœtale, à la survie ou au développement morphologique ([voir 16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE - Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Allaitement

On ignore si DEFINITY est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (<16 ans) Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des réactions cardiopulmonaires graves, et parfois même fatales, se sont produites durant ou suivant l'administration de DEFINITY. Le risque de ces réactions peut augmenter chez les patients souffrant de troubles cardio-pulmonaires instables. Chez ces patients, il faut les observer étroitement pendant au

moins les 30 minutes suivant l'administration de DEFINITY. DEFINITY doit être administré dans ces cas qu'après une évaluation minutieuse des risques que le produit présente par rapport à ses avantages. Des réactions graves d'hypersensibilité immédiate susceptibles de compromettre le pronostic vital ont été signalées après l'administration de DEFINITY, y compris chez des patients ayant déjà eu une ou plusieurs réactions allergiques au polyéthylène glycol. [Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.](#)

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux des événements indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les événements indésirables provenant d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Expérience au repos dans les essais cliniques

Au total, 1 716 patients ont été évalués lors d'essais cliniques menés sur DEFINITY (suspension injectable de perflutrène) activé. Parmi eux, on comptait 1 063 (61,9 %) hommes et 653 (38,1 %) femmes; 1 328 (77,4 %) étaient de race blanche, 258 (15,0 %), de race noire, 74 (4,3 %), d'origine hispanique et 56 (3,3 %) appartenaient à d'autres races ou ethnies. L'âge moyen des sujets était de 56,1 ans (de 18 à 93 ans). Chez ces patients, 144 (8,4 %) ont présenté au moins un effet indésirable lié au traitement (Tableau 2).

L'incidence des épisodes cardiovasculaires liés au traitement a été < 0,5 %. Ces épisodes ont inclus les suivants : anomalies à l'ÉCG, bradycardie, tachycardie, palpitations, hypertension et hypotension. Deux patients ont présenté des épisodes cardiaques liés au traitement, avec des modifications des intervalles QTc (augmentation dans un cas et diminution dans l'autre) ≥ 30 msec par rapport aux valeurs initiales.

Six cent dix sujets (568 ayant reçu DEFINITY et 42, un placebo) ont été soumis, durant une échocardiographie au repos, à une ÉCG pendant des périodes allant jusqu'à 72 heures après la première injection en bolus de doses allant jusqu'à 40 mcL/kg. On a observé un allongement de l'intervalle QTc de 30 msec chez 70 (12,3 %) et 12 (28,6 %) sujets ayant reçu respectivement DEFINITY et le placebo. Un allongement > 60 msec a été noté chez 20 (3,5 %) et 2 (4,8 %) sujets ayant reçu respectivement DEFINITY et le placebo.

Les paramètres de l'ÉCG ont été contrôlés chez 509 patients participant à cinq essais d'efficacité contrôlés pour des doses maximums de 10 mcL/kg. Dans le cadre de ces essais, l'échocardiographie d'effort a été utilisée (tapis roulant et effort pharmacologique [dobutamine et dipyridamole]). Les paramètres de l'ÉCG ont été évalués à l'examen initial, puis entre 0 et 60 minutes et 24 heures suivant la dose. Pour l'ensemble des paramètres de l'ÉCG, les différences constatées lors de la comparaison entre les groupes de patients recevant du placebo et ceux recevant du DEFINITY, sont mineures, sauf à ce que l'on peut s'attendre si on réalise une épreuve d'effort sur tapis roulant ou un test pharmacologique d'effort. Aucun changement important dans l'ÉCG, associé au DEFINITY, n'a été constaté dans les intervalles PR, QRS et QTc. La hausse statistiquement significative de 7,3 (12,55) bpm en RR durant les 60 minutes suivant la dose est prévisible durant une épreuve à l'effort. Dans le groupe de patients recevant le placebo, 48,5% des patients n'ont présenté aucun changement de l'intervalle QTc ≥ 30 msec. Après l'examen initial comparativement à 50,3 % des patients du groupe recevant du DEFINITY.

- **Décès et événement indésirables graves**

Parmi les 1 716 patients qui ont reçu DEFINITY, on a signalé 30 événements indésirables graves, incluant 8 décès. Aucune de ces manifestations n'a été considérée comme liée à l'administration de DEFINITY. Les huit décès sont survenus plusieurs jours après l'administration de DEFINITY et ont été attribués à des troubles sous-jacents. Les autres événements indésirables graves ont été attribués à l'évolution ou au traitement des troubles sous-jacents.

- **Abandons ou retraits**

Quinze sujets ont abandonné l'étude (âge moyen 41,5 ans). Neuf ont été retirés après la première injection. Une personne a eu une réaction d'hypersensibilité (urticaire et prurit), tandis que les autres ont présenté des étourdissements, des douleurs thoraciques, la dyspnée ou des maux de dos. Les événements indésirables sont survenus dans les minutes (de 1 à 15 min) qui ont suivi l'administration du produit; d'intensité modérée, elles se sont résolues spontanément, dans la plupart des cas, dans les minutes ou les heures qui ont suivi leur apparition.

On a effectué des analyses chez des sous-groupes formés selon l'âge, le sexe et la race. L'incidence globale des événements indésirables était similaire chez le groupe < 65 ans et celui des 65 ans et plus, similaire chez les hommes et les femmes, et similaire chez tous les groupes raciaux ou ethniques.

Les événements indésirables les plus fréquents touchaient le système nerveux central et périphérique (3,1%), l'ensemble de l'organisme (2,4 %) et l'appareil gastro-intestinal (1,8 %).

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été les céphalées (2,3 %), les maux de dos/douleurs lombaires (1,2 %), les bouffées vasomotrices (1,1 %) et les nausées (1,0 %).

L'incidence des événements indésirables liés au traitement qui ont été observés chez $\geq 0,5$ % des participants aux études au repos avec DEFINITY sont résumés au Tableau 2.

Tableau 2 -Les événements indésirables signalés chez $\geq 0,5$ % de tous les sujets

	DEFINITY n = 1716 n (%)	PLACEBO n = 183 n (%)
Nombre total de sujets présentant un événement indésirable	144 (8,4)	13 (7,1)
Point d'injection	11 (0,6)	2 (1,1)
Réactions au point d'injection	11 (0,6)	2 (1,1)
Organisme entier	41 (2,4)	1 (0,5)
Maux de dos	20 (1,2)	0 (0,0)
Douleurs thoraciques	13 (0,8)	0 (0,0)
Système nerveux central et périphérique	54 (3,1)	5 (2,7)
Céphalées	40 (2,3)	4 (2,2)
Étourdissements	11 (0,6)	1 (0,5)

	DEFINITY n = 1716 n (%)	PLACEBO n = 183 n (%)
Trouble gastro-intestinal	31 (1,8)	2 (1,1)
Nausées	17 (1,0)	1 (0,5)
Troubles vasculaires (extracardiaques)	19 (1,1)	1 (0,5)
Bouffées vasomotrices	19 (1,1)	1 (0,5)

Les céphalées ont été l'événement indésirable le plus fréquemment signalé, mais leur incidence est comparable à celle associée au placebo.

Les résultats des essais cliniques présentés dans le tableau d'innocuité montrent que DEFINITY, administré par voie intraveineuse à la dose recommandée, en bolus ou en perfusion, est sûr et bien toléré.

Expérience à l'effort dans les essais cliniques

Au total, 2455 patients ont été évalués durant une échocardiographie d'effort, dans le cadre d'essais cliniques sur le produit DEFINITY activé. Ce groupe comptait 1236 (50,6 %) hommes et 1208 (49,4 %) femmes, 1888 (77,2 %) Blancs, 377 (15,4 %) Noirs ou Afro-américains et 176 (7,2 %) personnes faisant partie d'autres groupes raciaux ou ethniques. L'âge moyen de ce groupe était de 58,7 ans (plage de 21 ans à 90 ans). Onze événements indésirables graves ont été reportés durant ces essais cliniques et 9/2445 patients (0,4 %) ont cessé leur participation à ces essais en raison d'un événement indésirable.

Parmi les 1866 patients présentant des données sur des événements indésirables non graves, 460 (24,7 %) patients ont eu au moins un effet indésirable associée au traitement (Tableau 3). Pour tous les événements indésirables, l'incidence globale s'est chiffrée à 21,8 % pour le groupe d'âge de <65 ans et à 30,8% pour le groupe d'âge de ≥65. L'incidence d'événements indésirables s'est révélée plus élevée chez les hommes (31,0 %) que chez les femmes (18,9 %). Parmi les événements les plus courants, on note des maux de tête (0,9 %) et des douleurs dorsales (0,5 %).

- **Décès événements indésirables graves**

Parmi les 2445 patients ayant reçu du DEFINITY, aucun décès n'a été constaté et 10 (0,4 %) patients ont subi au total 11 événements indésirables graves. Tous ces événements indésirables graves, qui se sont produits entre le moment de recevoir la dose du médicament et 7 jours suivant l'administration du médicament, ont semblé être une progression d'une maladie cardiaque et non cardiaque sous-jacente.

- **Abandons**

On a rapporté 9 abandons. Trois patients ont éprouvé de l'hypertension, deux patients ont subi une bradycardie. Parmi les autres événements associés à l'abandon, on compte les suivants : arrêt cardiaque, douleur thoracique, fatigue, trouble dorsal, spasmes musculaires, maux de tête, syncope, prurite ou bouffées vasomotrices. Ces événements indésirables sont apparus dans les minutes (3 – 36 minutes) suivant l'administration de DEFINITY.

L'incidence des événements indésirables liés au traitement qui ont été observés chez ≥ 0,5 % des participants aux épreuves d'effort ayant reçu DEFINITY sont résumées au Tableau 3.

Tableau 3 – Événements indésirables associés au traitement signalés par au moins 0,5 % des patients et indiqués par incidence dans les deux groupes de traitement, dans le cadre d’essais contrôlés d’efficacité utilisant l’échocardiographie d’effort (N [%])

	DMP 115 n = 344 n (%)	PLACEBO n = 167 n (%)
Nombre de patients ayant présenté un événement indésirable	14 (4,1)	1 (0,6)
Céphalées	8 (2,3%)	0 (0,0%)
Selles molles	3 (0,9%)	0 (0,0%)
Fatigue	1 (0,3%)	1 (0,6%)
Nausée	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Dyspnée	0 (0,0%)	1 (0,6%)

8.3 Effets indésirables peu fréquents au cours des essais cliniques

Autres événements indésirables reliés au traitement, observés chez moins de 0,5 % des patients ayant reçu DEFINITY :

Organisme entier :	Fatigue, fièvre, bouffées vasomotrices, douleurs, frissons et syncope
Appareil cardiovasculaire :	ÉCG anormale, bradycardie, tachycardie, palpitations, hypertension et hypotension
Appareil digestif :	Dyspepsie, xérostomie, affection de la langue, maux de dents, douleurs abdominales, diarrhée et vomissements
Hématologie :	Granulocytose, leucocytose, leucopénie, monocytose et éosinophilie
Appareil locomoteur :	Arthralgie
Système nerveux :	Crampes dans les jambes, hypertonie, vertiges et paresthésie
Plaquettes, saignement et coagulation :	Hématomes
Appareil respiratoire :	Toux, hypoxie, pharyngite, rhinite et dyspnée
Cinq sens :	Baisse de l’ouïe, conjonctivite, vision anormale et altération du goût
Peau :	Prurit, rash, rash érythémateux, urticaire, sudation accrue et sécheresse de la peau
Appareil urinaire :	Albuminurie et anomalies à l’analyse de l’urine
Divers :	Lymphadénopathie

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Conclusion des essais cliniques

Les anomalies des résultats d'analyse apparues durant le traitement au DEFINITY à une fréquence < 0.5% sont:

Résultats anormaux des tests de laboratoire : Élévation des concentrations de bilirubine, d'AST, d'ALT, de CPK, de lactico-déshydrogénase, de créatinine, de glucose et d'azote non protéique

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'autorisation de mise en marché de DEFINITY. Étant donné que ces effets ont été signalés volontairement chez une population de patients dont le nombre était incertain, il n'est pas toujours possible d'estimer avec justesse leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Au cours de l'utilisation du médicament après sa mise en marché, des réactions graves, mais rares ont été observées durant et suivant l'administration de DEFINITY, notamment : un arrêt cardiaque ou respiratoire, de l'hypotension, de l'hypertension, une douleur thoracique, un infarctus du myocarde, une ischémie cardiaque, une syncope, syndrome de Kounis, une arythmie symptomatique (bradycardie, fibrillation auriculaire, tachycardie supra ventriculaire, tachycardie ou fibrillation ventriculaire), de l'hypoxie, une détresse respiratoire ou une oxygénation réduite et une perte de conscience ou des convulsions ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).

En outre, on a signalé, quoique très rarement, des réactions aiguës de type allergique (p. ex., réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques et œdème de Quincke) pendant la surveillance continue après commercialisation ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire](#)). On a également signalé de très rares cas de réactions touchant le système nerveux central, incluant un état de conscience altérée, des convulsions et/ou des réactions semblables à des convulsions, lesquelles pourraient ou non être associées à des réactions d'hypersensibilité instantanées. Enfin, on a rapporté des réactions musculosquelettiques, notamment des crampes musculaires, un inconfort musculosquelettique, une myalgie et une cervicalgie.

Des troubles des systèmes sanguins et lymphatiques incluant crises vaso-occlusives et drépanocytose avec crise vaso-occlusive. Lors de l'utilisation post-commercialisation il a été observé que les patients atteints de drépanocytose ressentent des maux de dos à une fréquence plus élevée que celle observée lors des essais cliniques préalables à la commercialisation chez les patients sans drépanocytose. Une crise de douleur vaso-occlusive peu de temps après l'administration des microbulles de perflutène a été observée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

DEFINITY peut accroître la prolongation de l'intervalle QTc des médicaments suivants : érythromycine, antipsychotiques et antidépresseurs tricycliques.

DEFINITY peut interagir avec les antiarythmiques de Classe IA (p.ex., la quinidine, la procainamide) ou de la Classe III (p.ex., l'amiodarone, le sotalol)

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre DEFINITY et les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examen de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

DEFINITY (suspension injectable de perflutène) est un agent de contraste pour échographie qui rehausse la qualité des images d'échocardiographie et d'échographie radiologique par l'amplification de l'échogénéicité des organes et des tissus examinés. DEFINITY est une suspension stérile apyrogène de microbulles de perfluoropropane encapsulées dans des phospholipides, qui est activée lorsqu'on agite la fiole à l'aide d'un agitateur mécanique Vialmix^{MC}. On l'utilise pour rehausser le contraste durant les échographies cardiaques et abdominales.

L'impédance acoustique des microbulles de DEFINITY est inférieure à celle du sang. Les ultrasons sont diffusés et réfléchis sur l'interface de la microbulle et du sang, ce qui les rend visibles sur l'image échographique. Aux fréquences utilisées pour l'échographie diagnostique (de 1 à 7,5 MHz), les microbulles entrent en résonance, ce qui accentue la diffusion et la réflexion des ultrasons.

10.2 Pharmacodynamie

DEFINITY n'entraîne pas d'effet pharmacologique; son effet consiste à amplifier les échos ultrasoniques.

Changements électrocardiographiques (ECG)

[Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire.](#)

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du Perfluoropropane chez les volontaires sains et chez les patients atteints de MPOC

Dose IV unique	C _{max} (mL/mL)*10 ³ n=19	T _{max} (min) n=22	t _½ (min) n=19	ASC _{0-∞} (mL/mL*min)*10 ³ n=19	CL (L/hr) n=19	Vd _{ss} (L) n=19
50 mL/kg	3.22	1.77	1.67	7.83	2652.34	151.96

La pharmacocinétique du perfluoropropane (PFP), l'ingrédient contenu dans la suspension DEFINITY activée, a été étudiée chez 12 sujets normaux et chez 12 patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) après l'administration d'une dose de 50 mL/kg. Le PFP a été rapidement éliminé de la circulation systémique (par les poumons). Chez la plupart des sujets, le PFP n'était plus décelable dans le sang, ni dans l'air expiré, après 10 minutes. Chez tous les sujets, la concentration maximale de PFP a été atteinte de 1,0 à 2,0 minutes environ après le début de l'injection.

Parallèlement à l'évaluation pharmacocinétique du PFP, on a aussi effectué des mesures Doppler. L'intensité du signal Doppler correspondait bien aux concentrations mesurées et extrapolées de PFP dans le sang. Le délai d'obtention de l'intensité maximale (t_{max}) du signal Doppler était comparable au t_{max} du PFP dans le sang (1,13 contre 1,77 minute). La chute de 99 % de l'intensité du signal Doppler dans les 10 minutes (t_{1/2} d'environ 5 minutes) concorde avec la baisse de la concentration mesurable de PFP dans le sang. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur le sort, chez l'humain, des microbulles intactes ou dégazées.

Métabolisme:

Le PFP est un gaz stable qui n'est pas métabolisé. Les trois lipides qui entrent dans la composition de DEFINITY (DPPA, DPPC et DPPE) sont naturellement présents dans l'organisme sous forme de lipides sanguins. Dans une dose de DEFINITY, on trouve environ 1 % (DPPE), 0,02 % (DPPC) et 0,002 % (DPPA) de leur concentration habituelle dans le plasma, et on croit que ces substances empruntent des voies métaboliques similaires à celles empruntées par les phospholipides endogènes.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 à 8°C) jusqu'à l'activation.

Comme tous les produits parentéraux, les préparations intraveineuses doivent être inspectées visuellement avant l'administration, si la solution et le récipient le permettent, pour en déterminer la limpidité et déceler la présence de particules, d'un précipité, d'un changement de couleur ou de fuites. On ne doit pas utiliser la solution si elle est trouble, contient des particules ou un précipité, ou si elle a changé de couleur. On ne doit pas non plus utiliser le contenu d'une fiole non étanche.

Après activation, DEFINITY peut être conservé à la température ambiante et doit être utilisé dans les 12 heures qui suivent sa préparation.

Les fioles activées sont réservées à un usage unique; toute portion inutilisée doit être jetée.

Une fois activé, DEFINITY prend l'aspect d'une suspension laiteuse. Si on laisse le produit reposer pendant plus de 5 minutes après l'avoir agité à l'aide du dispositif Vialmix^{MC}, il faut, avant de l'administrer, le remettre en suspension par agitation manuelle pendant 10 secondes ([Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - 4.3 Reconstitution](#)).

Toute portion de la fiole restante et tout matériel utilisé doivent être jetés de manière sécuritaire en conformité avec les lois en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

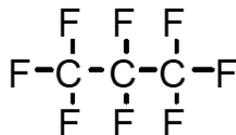
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Perfluoropropane

Nom chimique : 1,1,1,2,2,3,3,3-octafluoropropane

Formule moléculaire et Poids moléculaire : C₃F₈, 188,02 g/mol



Formule développée :

Propriétés physicochimiques : Gaz incolore

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Échocardiographie

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients participant aux études cliniques de l'échocardiographie

No de l'étude	Objectif de l'étude	Forme posologique, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe
DMP-115-901	Etude de Phase I (objectif principal) de démontrer l'inocuité et la tolérance de DEFINITY (suspension injectable de perflutrène) administré en multiple doses en bolus IV chez des hommes adultes en santé	L'étude a comparé quatre doses en ordre croissant de DEFINITY (5, 10, 15 et 30 mcL/kg) avec le placebo. Un total de cinq injections (DEFINITY ou placebo) ont été administrées; l'injection en bolus IV a été suivie par 4 injections additionnelles aux temps approximatifs de 5, 10, 60 et 120 minutes suivant la première injection.	18	Placebo:24.8 5 mcL/kg:22.5 10 mcL/kg:31.8 15 mcL/kg:32.5 30 mcL/kg:28.5 Tranche (20-44)	M18 (100%)

No de l'étude	Objectif de l'étude	Forme posologique, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe
DMP-115-902	Etude menée chez des patients référés pour échocardiographie	DEFINITY a été administré aux doses de 5, 10 ou 15 mL/kg en dose unique IV en bolus	56	54.8 (20-84)	M 29 (51.8%) F 27 (48.2%)
DMP 115-004	Essai multicentrique de Phase III comparative avec placebo à double insu et à répartition aléatoire Deux séances d'imagerie échocardiographique le même jour avec visites de suivi visant à évaluer l'innocuité, après 24, 48 et 72 heures	Deux bolus intraveineux : un par séance d'imagerie Placebo ou DMP 115, 5 ou 10 mL/kg Doses administrées à intervalles d'au moins 30 min	87	62.5	M 69 (79.3%) F 18 (20.7%)
DMP 115-005	Essai multicentrique de Phase III comparative avec placebo à double insu et à répartition aléatoire Deux séances d'imagerie échocardiographique le même jour avec visites de suivi visant à évaluer l'innocuité, après 24, 48 et 72 heures	Deux bolus intraveineux : un par séance d'imagerie Placebo ou DMP 115, 5 ou 10 mL/kg Doses administrées à intervalles d'au moins 30 min	124	52.1	M 70 (56.5%) F 54 (43.5%)
DMP 115-006	Essai multicentrique ouvert de Phase III, Une séance d'IRM, suivie de deux séances d'imagerie échocardiographique, le même jour pendant 3 heures environ, avec une visite de suivi visant à évaluer l'innocuité, après 24 heures	Deux bolus intraveineux de DMP 115 Première séance d'imagerie : 10 mL/kg Deuxième séance d'imagerie : 10 mL/kg dilué dans 2 ml de soluté salin Au moins 20 min d'intervalle entre les séances	67	48.9	M 35 (52.2%) F 32 (47.8%)

No de l'étude	Objectif de l'étude	Forme posologique, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe
DMP 115-007	<p>Essai multicentrique ouvert de Phase III</p> <p>Une séance d'IRM, suivie de deux séances d'imagerie échocardiographique, le même jour pendant 3 heures environ, avec une visite de suivi visant à évaluer l'innocuité, après 24 heures</p>	<p>Deux bolus intraveineux de DMP 115</p> <p>Première séance d'imagerie : 10 mL/kg</p> <p>Deuxième séance d'imagerie : 10 mL/kg dilué dans 2 ml de soluté salin</p> <p>Au moins 20 min d'intervalle entre les séances</p>	59	55.3	<p>M 40 (67.8%)</p> <p>F 19 (32.2%)</p>
DMP 115-017	<p>Essai multicentrique croisé ouvert de Phase III</p> <p>Deux séances de référence et deux séances d'imagerie échocardiographique (A et B); à intervalles de 24 à 72 h, avec une visite de suivi visant à établir l'innocuité après 24 à 72 h</p> <p>Patients assignés au hasard à l'une des séances (A ou B), le premier jour et, à l'autre, le deuxième jour</p>	<p>Posologie : séance A : une seule perfusion intraveineuse de DMP 115 (1, 3 ml dans 50 mL de soluté salin)</p> <p>Posologie : séance B : deux injections intraveineuses en bolus de 10 mL/kg de DMP 115 à ≤ 5 min d'intervalle entre les deux doses.</p> <p>De 24 à 72 h d'intervalle entre les séances A et B</p>	64	60.9	<p>M 45 (70.3%)</p> <p>F 19 (29.7%)</p>

No de l'étude	Objectif de l'étude	Forme posologique, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe
DMP 115-501	Evaluation prospective indépendante avec lecture en aveugle des images non contrastées et des images contrastées avec DEFINITY pour évaluer la délimitation des bords endocardiques (c.-à-d. la capacité de l'évaluation du segment) et de l'opacification du ventricule gauche . Les données combinées utilisées proviennent de cinq études cliniques randomisées multicentriques dont les populations de patients, les méthodologies et les procédures d'imagerie sont similaires.	Doses de DEFINITY ou de placebo administrées par infusion IV entre 1.2 et 2.1 mL, avec une dose moyenne totale de 1.5 mL pour les 5 essais cliniques.	484	56.3 (28-88)	M 270 (55.8%) F 214 (44.2%)

- **Essais visant à déterminer les doses**

L'étude DMP 115-901 de phase I visait à déterminer l'innocuité et la tolérance (objectif primaire) de DEFINITY administré en plusieurs bolus intraveineux à des hommes adultes en bonne santé. Cet essai visait à comparer, d'une part, quatre doses croissantes de DEFINITY (5, 10, 15 et 30 mL/kg) et, d'autre part, chacune des doses à un placebo. On a administré cinq injections (DEFINITY ou placebo) en tout; le premier bolus intraveineux a été suivi de quatre autres, administrés environ 5, 10, 60 et 120 minutes après le premier.

L'étude DMP 115-902 a été menée chez des patients qui devaient se soumettre à une échocardiographie diagnostique. On a administré des doses de 5, de 10 ou de 15 mL/kg de DEFINITY en un seul bolus intraveineux.

- **Échocardiographie au repos**

On a mené cinq importantes études cliniques multicentriques de phase III (DMP 115-004, DMP 115-005, DMP 115-006, DMP 115-007, DMP 115-017) chez 401 patients présentant au moins 2 segments non évaluables sur l'image des 2 ou 4 cavités apicales : 42 patients devaient recevoir un placebo et, parmi les 359 devant recevoir DEFINITY, 85 devaient recevoir deux doses de 5 mL/kg et 274, deux doses de 10 mL/kg. L'âge moyen des sujets était de 55,0 ± 16,3 ans.

Chez les patients ayant reçu une dose de 10 mL/kg de DEFINITY, 174 (63,5 %) étaient des hommes et 100 (36,5 %), des femmes.

- **Échocardiographie d'effort**

L'efficacité de l'administration de DEFINITY durant une échocardiographie d'effort a été évaluée dans le cadre d'une évaluation prospective indépendante à mode de lecture en aveugle, DMP 115-501. Il s'agit d'une évaluation des images contrastées par DEFINITY et non contrastées de la délimitation des bords endocardiques (c.-à-d. la capacité de l'évaluation du segment) et de l'opacification du ventricule gauche. Les données combinées utilisées proviennent de cinq études cliniques randomisées multicentriques dont les populations de patients, les méthodologies et les procédures d'imagerie sont similaires. Parmi les 465 patients ayant des données d'imagerie accessibles (312 patients recevant le DEFINITY et 153 patients recevant le placebo/images non rehaussées), 247 patients (167 patients recevant le DEFINITY et 80 patients recevant le placebo/images non rehaussées), tous ont présenté trois plans apicaux (soit des plans à 2 cavités, à 3 cavités et à 4 cavités) et pour 218 patients (145 patients recevant le DEFINITY et 73 patients recevant le placebo), au moins un plan apical était manquant pour l'évaluation.

Tableau 5 - Résultats de l'étude DMP 115 901 pour échocardiographie

Paramètres Principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif
Le paramètre principal était le pourcentage de patients avec rehaussement (optimal et excessif) du contraste de la cavité du ventricule gauche	Dose N % de patients avec un contraste rehaussé, % excessif	N % patients avec contraste rehaussé, % excessif
	5 mL/kg Lecteur 1: 2 100.0, 0.0 Lecteur 2: 2 50.0, 50.0	Lecteur 1: 6 20.0, 0.0 Lecteur 2: 6 0.0, 0.0
	10 mL/kg Lecteur 1: 4 100.0, 0.0 Lecteur 2: 4 25.0, 75.0	
	15 mL/kg Lecteur 1: 4 75.0, 0.0 Lecteur 2: 4 0.0, 100.0	
	30 mL/kg Lecteur 1: 2 100.0, 0 Lecteur 2 :2 0.0, 100.0	
	Pas d'analyses statistiques effectuées	

Tableau 6 - Résultats de l'étude DMP 115 902 pour échocardiographie

Paramètres Principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif
Le paramètre principal d'efficacité était le pourcentage de patients avec un contraste rehaussé du ventricule gauche	<p>Dose N % de patients avec un contraste rehaussé</p> <p>5 mL/kg Lecteur 1: 15 100.0*</p> <p> Lecteur 2: 14 100.0*</p> <p> Lecteur 3: 14 100.0*</p> <p>10 mL/kg Lecteur 1:13 92.3*</p> <p> Lecteur 2: 13 84.6*</p> <p> Lecteur 3: 13 92.3*</p> <p>15 mL/kg Lecteur 1: 13 100.0*</p> <p> Lecteur 2: 11 100.0*</p> <p> Lecteur 3: 11 100.0*</p> <p>* Indique une différence significative du placebo $p \leq 0.0167$ (Méthode exacte de Fisher)</p>	<p>N % de patients avec un contraste rehaussé</p> <p>Lecteur 1: 14 0.0</p> <p>Lecteur 2: 14 0.0</p> <p>Lecteur 3: 14 0.0</p>

Tableau 7 - Résultats de l'étude DMP 115 004 en échocardiographie

Paramètres Principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif
Structure de l'image cardiaque (chambres ventriculaires et délimitation des bords endocardiques) Le paramètre principal était le pourcentage de patients avec un rehaussement adéquat ou complet de la cavité ventriculaire gauche	<p>Dose N % de patients avec un contraste rehaussé</p> <p>5 mL/kg Lecteur 1: 35 80.0**</p> <p> Lecteur 2: 35 80.0**</p> <p> Lecteur 3: 34 73.5**</p> <p>10 mL/kg Lecteur 1: 33 60.6**</p> <p> Lecteur 2: 33 63.6**</p> <p> Lecteur 3: 33 60.6**</p> <p>** Indique une différence significative par rapport au placebo $p \leq 0.01$ (Méthode exacte de Fisher)</p>	<p>N % de patients avec un contraste rehaussé</p> <p>Lecteur 1: 18 0.0</p> <p>Lecteur 2: 18 0.0</p> <p>Lecteur 3: 18 0.0</p>

Tableau 8 - Résultats de l'étude DMP 115 005

Paramètres Principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif
Rehaussement du contraste de la structure cardiaque (chambres ventriculaires et des bords endocardiques) de l'image échocardiographique. Le paramètre principal était le pourcentage de patients avec un rehaussement adéquat ou complet de la cavité ventriculaire gauche.	<p>Dose N % de patients avec un contraste rehaussé</p> <p>5 mL/kg Lecteur 4: 49 28.6** Lecteur 5: 49 73.5** Lecteur 6: 49 42.9**</p> <p>10 mL/kg Lecteur 4: 49 42.9** Lecteur 5: 49 77.6** Lecteur 6: 49 61.2**</p> <p>** Indique une différence significative par rapport au placebo $p \leq 0.01$ (Méthode exacte de Fisher)</p>	<p>N % de patients avec un contraste rehaussé</p> <p>Lecteur 4: 24 0.0 Lecteur 5: 24 0.0 Lecteur 6: 24 0.0</p>

Tableau 9 - Résultats de l'étude DMP 115 006 en échocardiographie

Paramètres Principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif																				
Rehaussement du contraste de la structure cardiaque (chambres ventriculaires et des bords endocardiques) Le paramètre principal était la différence de l'erreur relative de l'IRM en FE mesuré durant la première session échocardiographique de référence	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lecteur</th> <th>N</th> <th>Moyenne</th> <th>ET</th> <th>95% IC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11</td> <td>63</td> <td>3.2</td> <td>16.7</td> <td>(-1.0, 7.4)</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>63</td> <td>0.2</td> <td>19.8</td> <td>(-4.8, 5.2)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>63</td> <td>-3.8</td> <td>18.4</td> <td>(-8.4, 0.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Il n'y avait pas de différences significatives des erreurs relatives, $p > 0.05$ entre session de référence et post injection.</p>	Lecteur	N	Moyenne	ET	95% IC	11	63	3.2	16.7	(-1.0, 7.4)	12	63	0.2	19.8	(-4.8, 5.2)	15	63	-3.8	18.4	(-8.4, 0.9)	N/A
Lecteur	N	Moyenne	ET	95% IC																		
11	63	3.2	16.7	(-1.0, 7.4)																		
12	63	0.2	19.8	(-4.8, 5.2)																		
15	63	-3.8	18.4	(-8.4, 0.9)																		

Tableau 10 - Résultats de l'étude DMP 115 007 en échocardiographie

Paramètres Principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif

Rehaussement du contraste de l'image échocardiographique de la structure cardiaque (chambres ventriculaires et des bords endocardiques) et la fonction (motricité régionale des parois)	Lecteur	N	Moyenne	ET	95% IC	N/A
	13	58	-2.5	32.8	(-11.1, 6.1)	
	14	59	-7.3	28.7	(-14.8, 0.2)	
	15	59	-2.7	28.2	(-10.0, 4.7)	
Le paramètre principal était la différence de l'erreur relative de l'IRM en FE mesurée durant la première session échographique de référence.		Note:	Il n'y a pas de différences significatives des erreurs relatives $p > 0.05$ entre les sessions de référence et post injection.			

Tableau 11 - Résultats de l'étude DMP 115 017 en Échocardiographie

Paramètres Principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques			Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif	
Rehaussement du contraste de la structure cardiaque (chambres ventriculaires et des bords endocardiques) de l'échocardiographie	Perfusion	Bolus	Référence	N/A	
	Lecteur	N % Rehaussé	N % Rehaussé		N % Rehaussé ^a
		(95% IC)	(95%IC)		(95% IC)
	1	61 98.4 (90.0, 98.4)	64 98.4 (90.5, 98.4)		64 0 (0.0, 5.6)
Comparaison entre les images obtenues par perfusion IV et injection en bolus lent. Le paramètre principal était le pourcentage de patients démontrant un rehaussement du contraste adéquat ou complet de la cavité ventriculaire.	2	61 90.2 (79.1, 94.4)	64 90.6 (80.1, 94.7)	64 0 (0.0, 5.6)	
	3	61 95.1 (85.4, 97.2)	64 100 (92.9, 100)	64 0 (0.0, 5.6)	
^a Référence le pourcentage du rehaussement du contraste était optimal par rapport aux valeurs de référence					

Tableau 12 - Les résultats de l'étude DMP 115 501 en Échocardiographie

Paramètres Principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique avec placebo ou contrôle actif
<p>Le paramètre principal était la proportion de patients chez qui on note une amélioration importante cliniquement de la délimitation des bords endocardiques du ventricule gauche (DBE) de l'échocardiographie à l'effort entre des groupes à répartition aléatoire avec et sans agent de contraste DEFINITY dans des études randomisées et contrôlées par placebo</p>	<p>(70.5%) (p < 0.001). Majoritairement, la proportion de patients dans le groupe avec DEFINITY ont démontré une amélioration importante du DBE cliniquement significatif plus élevé (70.5%) (p < 0.001). La comparaison était pour 3 études combinées : DMP 115 018, DMP 115 022 et DMP 115 024, évaluées selon la méthode exacte de Fisher. Les deux autres essais, (DMP 115 303 et DMP 115 304) n'avaient pas inclus les examens de référence</p>	<p>La proportion de patients avec un important DBE cliniquement amélioré dans le groupe placebo était de 25%</p>

Essais visant à déterminer les doses

À toutes ces doses dans l'étude DMP 115-901, DEFINITY s'est révélé sûr et bien toléré. Les premières évaluations de l'intensité du contraste des cavités, à des doses élevées (> 15 mL/kg), ont révélé une atténuation excessive. On recommande des doses de 5 à 15 mL/kg de DEFINITY pour les études visant à déterminer la gamme des doses efficaces en imagerie échocardiographique.

À 5 mL/kg, le contraste durait en moyenne de 54 à 102 secondes dans l'étude DMP 115-902. On a noté un contraste optimal pendant 1,5 à 2 minutes environ, en moyenne, chez le groupe recevant la dose de 10 mL/kg et pendant 2,5 minutes chez le groupe ayant reçu 15 mL/kg. Cependant, dans le cas de la dose de 15 mL/kg, en raison d'une atténuation excessive du contraste, on a dû attendre plus longtemps (de 85 à 100 sec) avant d'obtenir des images contrastées cliniquement utiles. Compte tenu de ces résultats, on a opté pour les doses de 5 et de 10 mL/kg pour les premiers essais de phase III en cardiologie. Les résultats de ces essais ont été publiés par Pantely et coll. en 1998.

Échocardiographie au repos

- **Intensification de l'image de la cavité ventriculaire gauche**

Des évaluations qualitatives d'une amélioration adéquate ou complète des cavités ont été effectuées en aveugle et par des lecteurs en établissement (Tableau 14). Les lectures en établissement ont été effectuées par l'investigateur clinique et les lectures en aveugle ont été effectuées par des médecins/lecteurs indépendants qui ne disposaient d'aucune information clinique ou diagnostique. On a noté un contraste adéquat ou complet de la cavité ventriculaire gauche chez 90,5 % des patients évalués selon les données regroupées issues de lectures en établissement, et chez 42,9 % à 96,9 % des

patients évalués selon les lectures en aveugle, contre 0 % des patients ayant reçu une injection de soluté salin-placebo. Les mesures quantitatives de vidéodensitométrie ont confirmé les évaluations qualitatives.

Tableau 13 - Pourcentage de patients chez qui l'intensification de la cavité ventriculaire gauche a été adéquate ou complète d'après l'image à l'admission^a

Essai	Lecture en établissement				Lecture en aveugle ^c			
	n	% Placebo	n	DEFINITY	n	% Placebo	n	DEFINITY
DMP 115-004	18	0	34	82,4**	18	0,0 (0,0, 0,0)	33	60,6** (60,6**, 63,6**)
DMP 115-005	24	0	50	96,0**	24	0,0 (0,0, 0,0)	49	61,2** (42,9**, 77,6**)
DMP115-017 ^b	–	–	64	90,6	–	–	64	96,9 (85,9, 98,4)
Combinés	42	0	148	90,5**	–	–	–	–

** Différence statistiquement significative par rapport au placebo ($p \leq 0,01$)

n = Taille de l'échantillon pour la lecture en aveugle, il s'agit du N de la valeur médiane. Dose de DEFINITY = 10 µl/kg.

^a Au cours des essais DMP 115-004 et 005, l'intensification de l'image de la cavité ventriculaire a été évaluée par rapport aux images obtenues à l'admission* (soit le plan apical à 4 cavités, soit le plan à 2 cavités) avec au moins deux segments non évaluables; dans l'essai DMP 115-017, plan apical à 4 cavités pour tous les patients présentant au moins deux segments non évaluables.

^b On a obtenu des résultats équivalents après la perfusion de DEFINITY de 1,3 mL, ajouté à 50 mL de soluté salin.

^c Les résultats présentés correspondent à la médiane et à l'intervalle (minimum, maximum) pour les trois lecteurs en aveugle dans chaque essai.

- **Délimitation des bords endocardiques**

On a évalué l'amélioration de la délimitation des bords endocardiques obtenue par DEFINITY au moyen de diverses mesures : 1) modification en pourcentage du nombre de segments myocardiques évaluables, 2) pourcentage de patients chez qui on note au moins une amélioration d'un segment dans les bords endocardiques évaluables, 3) pourcentage de patients chez qui on note au moins une amélioration de deux segments des bords endocardiques évaluables, 4) pourcentage de patients chez qui on observe une récupération des examens échocardiographiques (réduction à partir de 4 segments cardiaques non évaluables ou plus à un segment non évaluable ou moins) et 5) modification absolue de la longueur du bord endocardique contigu mesurable.

Toutes les mesures de délimitation des bords endocardiques dans le cadre de ces essais ont révélé que DEFINITY améliore substantiellement l'écho par rapport aux examens de référence.

Une analyse effectuée chez tous les sujets retenus au début de l'essai clinique, où l'on a intégré les résultats des lectures effectuées en établissement et en aveugle, a révélé une amélioration importante du nombre de segments non évaluables, considérés comme évaluables après l'administration de DEFINITY (Tableau 15). Les résultats des lectures menées en établissement ont révélé une amélioration de 20,8 % à 54,9 % du pourcentage net de segments pouvant être ainsi évalués, ce qui, sur le plan clinique, se traduit en moyenne par une amélioration de 2 ou de 3 segments pouvant être visualisés.

Pour la lecture en aveugle non appariée, les valeurs médianes du pourcentage net d'amélioration des segments dans le cadre des cinq essais se situaient entre 9,4 % et 37,2 % (soit une amélioration nette de près de 1 ou de 2 segments).

Tableau 14 - Délimitation des bords endocardiques Pourcentage net de segments avec modification de la capacité d'évaluation^a

Essai	Lecture en établissement				Lecture en aveugle (non appariée) ^c			
	n	% Placebo	n	DEFINITY	n	% Placebo	n	DEFINITY
DMP 115-004	18	- 1,9	34	26,2*#	18	-1,9 (-4,2, 0,0)	32	9,4# (2,3, 24,0*#)
DMP 115-005	24	0,3	50	40,3*#	24	4,9 (-1,4, 4,9)	49	13,4# (13,1*, 13,8#)
DMP 115-006	-	-	67	35,9#	-	-	67	25,2# (20,9#, 49,6#)
DMP 115-007	-	-	59	20,8#	-	-	59	17,7# (0,7, 41,8#)
DMP 115-017 ^b	-	-	64	54,9#	-	-	64	37,2# (27,3#, 51,3#)

* Différence statistiquement significative par rapport au placebo ($p \leq 0,05$)

Variation statistiquement significative de la capacité d'évaluation ($p \leq 0,05$)

n = Taille de l'échantillon pour la lecture en aveugle, il s'agit du n de la valeur médiane pour les trois lecteurs.

Dose de DEFINITY = 10 mL/kg

- a Au cours des essais DMP 115-004, 005, 006 et 007, on a évalué chacun des 12 segments cardiaques; pour l'essai DMP 115-017, on a évalué chacun des 6 segments cardiaques. Le pourcentage net de segments avec modification de la capacité d'évaluation est égal au % de changement sur le plan de la visualisation des bords endocardiques segmentaires, avant et après l'administration de DEFINITY.
- b On a obtenu des résultats équivalents après la perfusion de 1,3 mL de DEFINITY en perfusion, ajouté à 50 mL de soluté salin.
- c Les résultats présentés correspondent à la médiane et à l'intervalle (minimum, maximum) pour les trois lecteurs en aveugle dans chaque essai.

- **Motricité pariétale**

Pour ce qui est de l'évaluation fonctionnelle, les deux groupes de lecteurs, en établissement et en aveugle, ont noté une amélioration statistiquement significative du pourcentage de scores de motricité pariétale segmentaire, semblable à celle obtenue lors du test d'IRM comparateur (Tableau 16). Lorsque les segments sont classés par type de motricité pariétale (correspondance exacte avec l'IRM), l'amélioration sur le plan de la concordance avec l'IRM pour ce qui est de la motricité pariétale segmentaire rehaussée par DEFINITY par rapport à la valeur de départ a été de 21,3 % pour les résultats combinés des lectures en établissement. Pour ce qui est des lectures en aveugle dans les deux essais, les valeurs médianes de la différence de concordance de la motricité pariétale segmentaire avec le comparateur IRM ont été de 7,9 % et de 29 % (soit une évaluation juste de la motricité pariétale dans un ou deux segments supplémentaires après administration de DEFINITY).

Tableau 15 - Amélioration du pourcentage de la motricité pariétale segmentaire grâce à DEFINITY - correspondance exacte avec l'IRM[‡]

Essai	Lecture en établissement	Lecture en aveugle (non appariée) ^a
-------	--------------------------	--

	n	DEFINITY	n	DEFINITY
DMP 115-006	64	29,9*	64	20,0* (23,2*, 38,0*)
DMP 115-007	58	12,0*	59	7,9* (1,3, 25,1*)
Combiné	123	21,3*	-	-

* Différence statistiquement significative entre le pourcentage de motricité pariétale initiale et le pourcentage de motricité pariétale segmentaire contrastée ($p \leq 0,05$)

‡ Correspondance exacte avec l'IRM = différence dans le pourcentage de motricité pariétale segmentaire entre les images de référence et les images contrastées grâce à DEFINITY par rapport à l'IRM. Les segments ont été cotés par IRM et par échocardiographie comme suit : segments normaux/hypercinétiques, hypocinétiques, acinétiques, dyskinétiques ou non évaluables.

n = Taille de l'échantillon pour la lecture en aveugle; il s'agit du n de la valeur médiane pour les trois lecteurs. Dose de DEFINITY=10 mL/kg.

a Les résultats présentés correspondent à la médiane et à l'intervalle (minimum, maximum) pour les trois lecteurs en aveugle pour chaque essai.

Échocardiographie d'effort

La délimitation améliorée des bords endocardiques a été évaluée pour les données d'études combinées et les données d'études individuelles. L'amélioration de la visualisation est définie comme comportant au moins deux segments chez un patient réalisant une échocardiographie d'effort initiale non contrastée. Le modèle utilisé est un modèle cardiaque à 16 segments.

Les résultats des études combinées et individuelles, pour les patients présentant trois plans apicaux, ont démontré que la proportion de patients présentant une délimitation des bords endocardiques améliorée, déterminée par une moyenne de résultats des lecteurs en aveugle, dans le groupe de patients recevant le DEFINITY, était beaucoup plus importante que dans le groupe de patients recevant le placebo (70,5 % et 25 %, respectivement; $p < 0,001$). On a démontré des résultats similaires de délimitation améliorée des bords endocardiques avec l'ajout de DEFINITY chez des patients ayant au moins un plan apical manquant pour l'évaluation, pour les données d'études cliniques groupées et individuelles utilisant l'échocardiographie d'effort, en comparaison avec le groupe de patients recevant le placebo (moyenne de 12,4 segments visualisés comparativement à 7,4 segments visualisés; $p < 0,001$).

La proportion d'images que l'on a jugé être de bonne qualité, déterminée par la moyenne de tous les lecteurs, s'est montrée beaucoup plus élevée dans le groupe de patients recevant le DEFINITY (86,8 %) que dans le groupe de patients recevant le placebo (46,3 %) ($p < 0,001$).

La longueur du bord endocardique des plans apicaux à 2 cavités et à 4 cavités a aussi été évaluée dans le cadre d'une évaluation en mode de lecture en aveugle. La longueur du bord endocardique a été mesurée comme longueur continue à partir de l'annulus mitral à l'autre côté de l'annulus en passant par l'apex. Une comparaison de la variance a été réalisée afin de fournir une estimation de la variabilité de la longueur du bord endocardique entre les groupes de traitement, tant durant la diastole que la systole et dans les plans apicaux à 2 cavités et à 4 cavités.

La variance moyenne, pour tous les lecteurs, des mesures de longueur du bord endocardique en utilisant les plans apicaux à 2 et à 4 cavités, durant la systole ou la diastole, s'est révélée plus élevée dans les groupes de patients recevant du placebo comparativement aux groupes de patients recevant

du DEFINITY, durant un effort de pointe. Ce résultat contraste avec l'absence de signification statistique dans la comparaison de la variance entre les groupes de patients recevant du DEFINITY et les groupes de patients recevant le placebo à l'examen initial.

L'innocuité de l'administration du DEFINITY a récemment été évaluée dans plusieurs études cliniques après la mise en marché du produit. Dans le cadre d'une pratique clinique prometteuse de routine multicentrique, à essai ouvert qui comporte 1053 patients, on n'a noté aucun décès, aucune réaction mettant la vie en danger et aucun événement indésirable grave. Suivant l'administration du DEFINITY au repos, 13 (13/599; 2,17 %) événements indésirables non graves se sont produits dans les 15 minutes suivant l'administration du produit. En fait, 48 (11,4 %) patients ont subi au moins un événement indésirable dans les 15 minutes suivant l'administration de la dose à l'effort et 23 (5,5 %) autres patients ont eu un événement indésirable lié à un agent après effort avant de recevoir la dose de DEFINITY. Les événements indésirables les plus courants (soit $\geq 0,5$ %) qui ont été notés sont les suivants : nausée 9 (0,9 %), douleur dorsale 7 (0,7 %), maux de tête 13 (1,2 %) et tremblements 6 (0,6 %).

Dans une étude rétrospective par observation sur la base de données Premier PerspectiveMC, portant sur des patients très malades, les données, réunies entre janvier 2002 et juin 2008, sur les sorties d'hôpital, ont été analysées à partir de 1 008 206 patients. Chez les patients très malades, la mortalité après une échocardiographie utilisant le produit DEFINITY a été de 2,1 % au cours des 48 heures suivant l'administration du produit, comparativement à 3,1 % pour le groupe de patients ayant subi une échocardiographie non contrastée. Cela représente en fait une réduction de 32 % du risque de mortalité. La mortalité à la sortie d'hôpital pour le groupe de patients ayant reçu l'agent de contraste DEFINITY s'est chiffrée à 14,7 % comparativement à 16,6 % pour le groupe n'ayant pas reçu l'agent de contraste. Dans les 23 principaux cas de maladies de comorbidité, on a relevé aucune occurrence de risque accru de mortalité associé à l'utilisation du produit DEFINITY dans l'échocardiographie des patients souffrant d'un syndrome cardiorespiratoire instable, d'une insuffisance respiratoire, de ceux ayant besoin d'une ventilation artificielle ou de ceux souffrant d'une hypertension pulmonaire.

Une étude prospective sur l'innocuité à essai ouvert a évalué l'effet du produit DEFINITY sur l'hémodynamique de l'artère pulmonaire chez les patients présentant une pression artérielle pulmonaire (systolique) normale (≤ 35 mmHg, 16 patients) et élevée (> 35 mmHg, 16 patients) et subissant un sondage intracardiaque droit.

Des mesures hémodynamiques de l'artère pulmonaire, ont été réalisées à l'examen initial et jusqu'à 33 minutes suivant une dose du produit DEFINITY. L'administration de DEFINITY n'a pas entraîné de changement significatif statistiquement sur le plan clinique, à partir des valeurs initiales des mesures hémodynamiques de l'artère pulmonaire et systémiques chez des patients présentant une pression artérielle pulmonaire (systolique) normale ou élevée.

Tous les patients ont fait l'objet d'une surveillance de l'ECG durant l'administration de DEFINITY. Aucune variation significative sur le plan clinique n'a été constatée. Durant cette étude, aucun décès, aucun événement indésirable grave et aucun autre événement indésirable n'ont été notés.

Échographie abdominale

Tableau 16 - Résumé des essais cliniques chez les patients démographiques pour échographie abdominale

No de l'étude	Objectif de l'étude	Forme posologique, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (tranche)	Sexe
DMP 115-001	Étude de Phase II sélection de la dose menée chez des patients atteints soit d'une anomalie au foie ou au rein	DEFINITY a été administré en dose unique en bolus IV aux doses de 10, 30 ou 50 mcL/kg	24	59.3 (27-82)	M 10 (41.7%) F 14 (58.3%)
DMP 115-009	Études multicentriques de Phase III à répartition aléatoire, croisées, ouvertes comparant les doses de DMP 115 à des échographies sans agent de contraste	(10 mcL/kg et 30 mcL/kg)	111	54.6 (19-83)	M 53 (47.7%) F 58 (52.3%)
DMP 115-010	Études multicentriques de Phase III à répartition aléatoire, croisées, ouvertes comparant les doses de DMP 115 à des échographies sans agent de contraste	(10 mcL/kg et 30 mcL/kg)	98	55.3 (20-87)	M 60 (61.2%) F 38 (38.8%)

L'étude DMP 115-001 de phase II visait à établir des doses pour des patients présentant au moins une anomalie hépatique et/ou rénale. On a administré une seule dose de DEFINITY de 10, de 30 ou de 50 mcL/kg en bolus intraveineux.

On a évalué DEFINITY au cours de deux importants essais cliniques multicentriques de phase III (essais DMP 115-009 et 010) portant sur 209 patients. Chez 130 patients, on soupçonnait la présence d'une maladie hépatique et chez 79, celle d'une maladie rénale.

Au total, 113 hommes (54,1 %) et 96 femmes (45,9 %) ont participé à ces essais. L'âge moyen était de 54,9 (\pm 14,3) ans.

Tableau 17 - Les résultats de l'étude DMP 115 001 pour échographie abdominale

Objectif de l'étude	Forme posologique, voie d'administration et durée	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif																																
L'objectif principal était de déterminer le pourcentage de patients démontrant un rehaussement (visibilité augmentée) de la concentration dans les organes et des temps des lectures en établissement et consensuelles	<p>lectures en établissement:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose</th> <th>N</th> <th>Visibilité des lésions(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mL/kg</td> <td>6</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>30 mL/kg</td> <td>6</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>50 mL/kg</td> <td>6</td> <td>67</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lectures consensuelles:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose</th> <th>N</th> <th>Visibilité des lésions (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mL/kg</td> <td>6</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>30 mL/kg</td> <td>6</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>50 mL/kg</td> <td>6</td> <td>77</td> </tr> </tbody> </table>	Dose	N	Visibilité des lésions(%)	10 mL/kg	6	67	30 mL/kg	6	50	50 mL/kg	6	67	Dose	N	Visibilité des lésions (%)	10 mL/kg	6	17	30 mL/kg	6	33	50 mL/kg	6	77	<p>Lectures en établissement:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Visibilité des lésions (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lectures consensuelles :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Visibilité des lésions (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	N	Visibilité des lésions (%)	6	50	N	Visibilité des lésions (%)	6	0
Dose	N	Visibilité des lésions(%)																																
10 mL/kg	6	67																																
30 mL/kg	6	50																																
50 mL/kg	6	67																																
Dose	N	Visibilité des lésions (%)																																
10 mL/kg	6	17																																
30 mL/kg	6	33																																
50 mL/kg	6	77																																
N	Visibilité des lésions (%)																																	
6	50																																	
N	Visibilité des lésions (%)																																	
6	0																																	

Tableau 18 - Les résultats de l'étude DMP 115 009 pour échographie abdominale

Primary Endpoints Objectif de l'étude	Forme posologique, voie d'administration et durée	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif
L'objectif principal était de déterminer le pourcentage de sujets avec des renseignements diagnostiques additionnels à la suite de l'administration de DEFINITY	Lecteur à l'aveugle 3	Lecteur à l'aveugle 3
	10 mL/kg DEFINITY N=108	Sans agent de contraste N=108
	Renseignements additionnels 95% IC p-val	Patients avec renseignements additionnels 95% IC
	82 (75.9%) (66.6, 82.5) <0.0001	7 (6.5%) (2.9, 12.5)
	Patients avec images équivalentes 95% IC	
	19 (17.6%) (11.2, 25.5)	
	30 mL/kg DEFINITY N=110	Sans agent de contraste N=110
	Patients avec renseignements additionnels 95% IC valeur-p	Patients avec renseignements additionnels 95% IC
	97 (88.2%) (80.3, 92.4) <0.0001	3 (2.7%) (0.7, 7.5)
	Patients avec images équivalentes 95% CI	
	10 (9.1%) (4.7, 15.6)	
	Lecteur à l'aveugle 4	Lecteur à l'aveugle 4
10 mL/kg DEFINITY N=108	Sans agent de contraste N=108	
Patients avec renseignements additionnels 95% IC valeur p	Patients avec information additionnelle 95% IC	
74 (68.5%) (58.8, 76.0) <0.0001	8 (7.4%) (3.5, 13.6)	
Patients avec images équivalentes 95% CI		
26 (24.1%) (16.6, 32.5)		
30 mL/kg DEFINITY N=110	Sans agent de contraste N=110	
Patients avec renseignements additionnels 95% IC valeur p	Patients avec renseignements additionnels 95% IC	
79 (71.8%) (62.3, 78.9) <0.0001	6 (5.5%) (2.2, 11.1)	
Patients avec images équivalentes 95%IC		
25 (22.7%) (15.5, 31.0)		
La valeur p primaire d'efficacité était basée sur un test avec le pourcentage de patients ayant obtenu des renseignements diagnostiques additionnels statistiquement significatif supérieur à 50% (p ≤ 0.025; correction de Bonferroni)		

Tableau 19 - Les résultats de l'étude DMP 115 010 pour échographie abdominale

Paramètres Principaux	Valeurs associées et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour placebo ou contrôle actif
<p>L'objectif principal était de déterminer le pourcentage de sujets chez qui on a obtenu des renseignements diagnostiques additionnels à la suite de l'administration de DEFINITY</p>	<p>Lecteur en aveugle 1 10 mL/kg DEFINITY N=96 Patients avec renseignements additionnels 95% IC valeur p 58 (60.4%) (49.9, 69.1) 0.0206 Patients avec images équivalentes 95% IC 24 (25.0%) (17.0, 34.1)</p>	<p>Lecteur en aveugle 1 Sans agent de contraste N=96 Patients avec renseignements additionnels 95% IC 14 (14.6%) (8.5, 22.6)</p>
	<p>30 mL/kg DEFINITY N=98 Patients avec renseignements additionnels 95% IC valeur p 64 (65.3%) (54.9, 73.5) 0.0012 Patients avec images équivalentes 95% IC 29 (29.6%) (21.0, 38.8)</p>	<p>Sans agent de contraste N=98 Patients avec renseignements additionnels 95% IC 5 (5.1%) (1.9, 11.1)</p>
	<p>Lecteur en aveugle 2 10 mL/kg DEFINITY N=96 Patients avec renseignements additionnels 95% IC valeur p 32 (33.3%) (24.2, 42.8) 0.9995 Patients avec images équivalentes 95% IC 63 (65.6%) (55.2, 73.8)</p>	<p>Lecteur en aveugle 2 Sans agent de contraste N=96 Patients avec renseignements additionnels 95% IC 1 (1.0%) (0.1, 5.5)</p>
	<p>30 mL/kg DEFINITY N=98 Patients avec renseignements additionnels 95% CI p-val 37 (37.8%) (28.3, 47.2) 0.9923 Patients avec images équivalentes 95% IC 58 (59.2%) (48.8, 67.9)</p> <p>La valeur p primaire d'efficacité était basée sur un test avec le pourcentage de patients ayant obtenu des renseignements diagnostiques additionnels statistiquement significatif supérieur à 50% ($p \leq 0.025$; correction de Bonferroni)</p>	<p>Sans agent de contraste N=98 Patients avec renseignements additionnels 95% IC 3 (3.1%) (0.8, 8.3)</p>

La dose de 10 mL/kg s'est révélée efficace chez certains sujets dans DMP 115-001. Dans les groupes ayant reçu 30 mL/kg et 50 mL/kg, l'intensité du contraste a été adéquate. En outre, malgré le petit nombre de sujets dans chaque groupe, la dose de 50 mL/kg semble entraîner une augmentation liée à la dose de l'incidence de nouvelles réactions indésirables, sans qu'elle soit plus efficace que la dose de 30 mL/kg. Par conséquent, la dose la plus élevée (50 mL/kg) a été abandonnée au cours des évaluations ultérieures réalisées dans le cadre d'essais de phase III. Tout comme au cours des essais échocardiographiques de phase II, la durée d'intensification du contraste dans cet essai de phase II était liée à la dose. Compte tenu de ces données, il a été recommandé que les doses de 10 mL/kg et de 30 mL/kg fassent l'objet d'une étude plus approfondie chez des patients devant se soumettre à une échographie diagnostique du foie et des reins lors d'essais de phase III.

Au cours de ces deux essais croisés, ouverts, multicentriques, de phase III, à répartition aléatoire, on a comparé les résultats échographiques obtenus avec deux doses différentes de DMP 115 (10 mL/kg et 30 mL/kg) à ceux obtenus sans agent de contraste. On a recruté des patients chez qui on soupçonnait une maladie hépatique ou rénale pour déterminer si une échographie contrastée réalisée avec DEFINITY permettait d'obtenir davantage de renseignements diagnostiques (p. ex. visibilité accrue des lésions, dépistage de lésions additionnelles, meilleure délimitation de l'atteinte, meilleure caractérisation des lésions) que des examens échographiques standards (sans agent de contraste). On a comparé les diagnostics échographiques à des tests diagnostiques comparatifs (p. ex. IRM, tomographie par ordinateur, chirurgie). On a également cherché à savoir si l'image contrastée par l'utilisation de DEFINITY pouvait davantage influencer sur la décision thérapeutique que les échographies non contrastées du foie et du rein.

D'après les résultats, la dose de 10 mL/kg équivaut essentiellement à celle de 30 mL/kg. Il a été décidé que la dose de 10 mL/kg serait la dose recommandée pour réaliser l'échographie abdominale. Les résultats d'efficacité ont été déterminés à partir de cette dose.

Les résultats donnés par tous les lecteurs (en aveugle et en établissement) montrent l'efficacité clinique de 10 mL/kg de DEFINITY et permet l'obtention davantage de renseignements diagnostiques que les examens initiaux non contrastés. Trois lecteurs en aveugle sur quatre ont donné des résultats positifs statistiquement significatifs, montrant que DEFINITY permet d'obtenir des renseignements diagnostiques additionnels. Les images contrastées avec DEFINITY et lues par trois des quatre lecteurs en aveugle ont fourni des renseignements diagnostiques additionnels pour 60 % à 76 % des patients (Tableau 21). Un lecteur en aveugle a trouvé que les examens effectués avec DEFINITY fournissaient des renseignements diagnostiques additionnels dans près de 33 % des cas. De plus, les images produites avec DEFINITY et lues par les lecteurs en établissement ont fourni des renseignements diagnostiques additionnels chez 83 % des patients dans chaque essai.

Tableau 20 - Pourcentage de patients chez qui des renseignements diagnostiques additionnels ont pu être obtenus au cours de l'étude sur DEFINITY, lecture en aveugle et en établissement – Tous les patients (essais DMP 115-009 et 010)

Lecture en aveugle

Lecteur	n	% de patients chez qui on a obtenu des renseignements diagnostiques additionnels	(IC de 95 %)
DMP 115-009			

Lecteur 3	108	75,9*	(66,6, 82,5)
Lecteur 4	108	68,5*	(58,8, 76,0)
DMP 115-010			
Lecteur 1	96	60,4*	(49,9, 69,1)
Lecteur 2	96	33,3	(24,2, 42,8)

* Le pourcentage des patients chez qui on a obtenu des renseignements diagnostiques additionnels est significativement supérieur à 50 % ($p \leq 0,025$; correction de Bonferroni)

Lecture en établissement

Essai	n	% de patients chez qui on a obtenu des renseignements diagnostiques additionnels	(IC de 95 %)
DMP 115-009	107	83,2**	(74,4, 88,6)
DMP 115-010	96	83,3**	(74,0, 88,9)
Combiné	203	83,3**	(77,2, 87,5)

** Le pourcentage des patients chez qui on a obtenu des renseignements diagnostiques additionnels est significativement supérieur à 50 % ($p \leq 0,01$)

n = taille de l'échantillon; IC = intervalle de confiance

Remarque : Dose de DEFINITY = 10 µl/kg

Parmi les patients chez qui on a obtenu des renseignements diagnostiques additionnels (Tableau 22), les résultats combinés des lectures en établissement ont révélé une meilleure délimitation de l'atteinte dans 29,0 % des cas, un dépistage des lésions additionnelles dans 8,9 % des cas, une meilleure caractérisation des lésions dans 31,4 % des cas et une visibilité accrue des lésions dans 44,4 % des cas. Les lecteurs en aveugle ont noté une délimitation améliorée de l'atteinte pour une médiane de 10,6 % des patients, un dépistage de lésions additionnelles pour une médiane de 5,2 % des patients, une meilleure caractérisation des lésions pour une médiane de 21,1 % des patients et une visibilité accrue des lésions pour une médiane de 45,7 % des patients.

Tableau 21 - Nature des renseignements diagnostiques additionnels provenant de l'étude de l'utilisation de DEFINITY pour une échographie bidimensionnelle à échelle de gris : résultats des lectures appariées en aveugle et en établissement ayant donné des renseignements diagnostiques additionnels – Tous les patients (Essais DMP 115-009 et 010)

Lecteur	n	Nature des renseignements diagnostiques additionnels - Tous les patients			
		Meilleure délimitation (étendue) de la pathologie	Dépistage de lésions additionnelles	Meilleure caractérisation des lésions	Visibilité accrue des lésions
		% des patients			
DMP 115-009					
Lecteur en aveugle 3	88	9,1	2,3	33	28,4

Lecteur en aveugle 4	81	54,3	11,1	38,3	46,9
Lecture en établissement	89	38,2	9	40,4	49,4
DMP 115-010					
Lecteur en aveugle 1	72	2,8	4,2	8,3	44,4
Lecteur en aveugle 2	33	12,1	6,1	9,1	60,6
Lecture en établissement	80	18,8	8,8	21,3	38,8
Combined					
Lecture en établissement	169	29	8,9	31,4	44,4

n = taille de l'échantillon

Remarque : dose de DEFINITY = 10 µl/kg

L'administration de DEFINITY a entraîné une augmentation de la fiabilité du diagnostic chez 28,2 % de tous les patients, d'après les lectures réalisées en établissement, combinées, et chez 21,1 % à 38,1 % de tous les patients, d'après les lectures en aveugle. Dans l'ensemble, l'ajout de DEFINITY a amélioré la qualité du diagnostic chez 23,4 % à 39,8 % de toutes les échographies, d'après les évaluations des lecteurs en aveugle, par rapport aux examens initiaux sans agent de contraste, dans un mode de lecture en aveugle non apparié.

Les lecteurs en établissement ont également cherché à déterminer si la prise en charge serait modifiée en raison de l'utilisation de DEFINITY pour les échographies. Dans les cas de maladies hépatiques soupçonnées, une modification de la prise en charge aurait été recommandée chez 40,8 % des patients des deux essais combinés. Pour ce qui est des maladies rénales soupçonnées, une modification aurait été recommandée chez 53,0 % des patients des deux essais combinés. La modification la plus souvent apportée (23,1 % des patients pour lesquels on a obtenu des renseignements diagnostiques additionnels grâce à l'échographie réalisée avec DEFINITY) a été de ne pas effectuer d'autres tests diagnostiques. Les autres modifications recommandées comprenaient des changements au traitement, une intervention chirurgicale ou l'élaboration du diagnostic.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Toxicologie générale

Peu après l'administration de DEFINITY à des doses $\geq 0,3$ mL/kg dans le cadre d'études sur la toxicité reliée à l'administration d'une dose unique et de doses répétées à des rats et à des singes, on a signalé des signes cliniques transitoires, notamment respiration anormale, modifications de la fréquence cardiaque et diminution de l'activité. Les doses plus élevées de DEFINITY, en général ≥ 1 mL/kg, ont provoqué des effets plus graves, notamment l'absence de réactivité et, dans certains cas, la mort. Les doses qui n'ont pas produit de signes cliniques de toxicité, administrées pendant un mois à des rats et à des singes dans le cadre d'études de toxicité, ont été respectivement 5 et 15 fois plus élevées que la dose clinique maximale recommandée de 0,02 mL/kg (0,01 mL/kg avec administration éventuelle d'une seconde dose de 0,01 mL/kg).

On a observé des infiltrations d'éosinophiles périvasculaires et péribronchiolaires, une accumulation de

macrophages alvéolaires et une augmentation de la taille et du nombre des cellules caliciformes dans les poumons chez des rats ayant reçu une dose de DEFINITY $\geq 0,1$ mL/kg/jour pendant un mois. L'incidence et la gravité de ces effets étaient proportionnelles à la dose administrée; la dose sans effet et la dose à effet minimum étaient respectivement de 1,5 et de 5 fois la dose clinique. Les signes pulmonaires se sont corrigés après une période de rétablissement d'un mois. Les examens microscopiques d'autres tissus prélevés sur des rats ayant reçu DEFINITY pendant un mois à ≤ 1 mL/kg/jour (≤ 50 fois la dose clinique) n'ont pas entraîné d'anomalies. On n'a pas non plus observé d'anomalies dans les poumons de rats après l'administration d'une dose unique de DEFINITY atteignant 15 fois la dose clinique. Des examens microscopiques de tissus pulmonaires ou autres prélevés chez des singes ayant reçu (pendant au plus un mois) des doses uniques ou répétées de DEFINITY ≤ 1 mL/kg/jour n'ont révélé aucune anomalie.

Dans les études menées sur DEFINITY afin d'évaluer l'hémolyse in vitro dans le sang humain et l'irritation vasculaire, musculaire et oculaire chez le lapin, ainsi que l'antigénicité chez des cobayes, on a constaté l'absence d'hémolyse, peu sinon aucun risque d'irritation locale ou d'antigénicité.

Cardiovasculaire

Chez le chien, l'administration de 1 mL/kg de DEFINITY (13,5 fois la dose maximale chez l'humain, calculée selon la surface corporelle) a accéléré la fréquence respiratoire et augmenté la pression pulmonaire (de 300 % et de 188 %, respectivement). Un chien est mort, présentant des signes évoquant un collapsus cardiopulmonaire. Chez les chiens dont l'hypertension pulmonaire aiguë a été induite artificiellement, DEFINITY (évalué jusqu'à une dose de 200 mL/kg) n'a pas modifié les paramètres hémodynamiques (y compris la pression artérielle pulmonaire).

Lors d'une étude portant sur l'administration intra-artérielle de DEFINITY chez l'animal, des microbulles ont été piégées dans les petites artérioles dont le calibre était < 15 mcm, surtout aux embranchements, et dans les capillaires à toutes les doses évaluées (de 1 à 6 fois la dose maximale chez l'humain, calculée selon la surface corporelle). Lors d'une étude, l'administration intraveineuse du produit chez l'animal n'a pas obstrué les petits vaisseaux, sans doute en raison des mécanismes de filtration des poumons.

Cancérogénicité

On n'a pas mené d'étude sur des animaux pour évaluer le pouvoir cancérogène de DEFINITY.

Génotoxicité

Aucun indice de mutagénicité ou de clastogénicité n'a été noté au cours des tests suivants menés sur DEFINITY (suspension injectable de perflutrène) : 1) test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames); 2) test in vitro sur l'aberration chromosomique (essai sur des cellules d'ovaires de hamster chinois [CHO]) et 3) test du micronoyau mené in vivo chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer si DEFINITY a des répercussions sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

Des études de toxicité menées sur des rats et des singes pendant un mois n'ont pas donné de résultats concluants au niveau des gonades ou d'autres tissus servant à la reproduction lorsqu'on a utilisé des doses ≤ 1 mL/kg/jour.

Les résultats des études visant à déterminer les valeurs extrêmes et les effets sur le développement (effets tératogènes) indiquent que DEFINITY ne compromet pas la croissance du fœtus, la survie ou le développement morphologique du rat ou du lapin à des doses allant jusqu'à 1,0 mL/kg/jour, la dose maximale évaluée. DEFINITY n'est pas toxique chez les rates recevant des doses < 1,0 mL/kg/jour, mais il l'est chez les lapines recevant des doses \geq 0,3 mL/kg/jour. La toxicité (signes cliniques) est similaire chez la rate gravide ou non gravide. La dose n'ayant aucun effet toxique sur le développement du rat et du lapin (1,0 mL/kg/jour) correspond à 50 fois la dose maximale recommandée de 0,02 mL/kg pour l'échographie (0,01 mL/kg, avec administration possible d'une seconde dose de 0,01 mL/kg).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

DEFINITY

Suspension injectable de perflutrène

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **DEFINITY** et lors de chaque examen. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **DEFINITY** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Des réactions cardiopulmonaires graves, et parfois même fatales, se sont produites durant ou suivant l'administration de **DEFINITY**.

- Votre professionnel de la santé évaluera vos conditions de santé pour déterminer s'il peut procéder à l'examen avec **DEFINITY**.
- Si vous êtes atteint de problèmes cardiopulmonaires votre professionnel de la santé surveillera la survenue d'effets indésirables pendant au moins les 30 minutes suivant l'administration de **DEFINITY**.

Un équipement de réanimation cardio-respiratoire et de techniciens adéquatement formés sera disponible au cas il y aurait des réactions aiguës.

Pourquoi utilise-t-on **DEFINITY**?

DEFINITY est utilisé:

- Permet de mieux voir votre cœur à l'aide d'un appareil à ultrasons.
- Permet une meilleure visualisation de votre foie et de vos reins à l'aide d'un appareil à ultrasons (échographie).

Comment **DEFINITY** agit-il?

DEFINITY est un liquide contenant de microbulles. A l'aide d'appareil à ultrasons ces microbulles sont facilement visualisées. Suite à l'injection, ces microbulles optimisent la visualisation de votre cœur, foie et les reins.

Quels sont les ingrédients de **DEFINITY**?

Ingrédient médicinal : microbulles de perfluoropropane encapsulées dans des phospholipides.

Ingrédients non-médicinaux :
Glycérine
Propylène glycol
Chlorure de sodium
Phosphate disodique, heptahydraté,
Phosphate monosodique, monohydraté,

Eau pour injection

Sous quelle forme posologique se présente DEFINITY :

Suspension, 150 mcL/mL

Vous ne devez pas prendre DEFINITY si :

- Vous avez une allergie au perflutrène ou à l'un des ingrédients non-médicinaux.
- Votre professionnel de la santé vous diagnostique un shunt cardiaque droite-gauche, bidirectionnel ou droite-gauche temporaire.
- DEFINITY ne doit pas être injecté directement par voie intra-artérielle.
- Vous avez subi un traitement nommé lithotripsie qui consiste à briser un calcul renal (pierre) depuis les derniers 24 heures.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser DEFINITY. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé notamment si :

- Vous souffrez ou avez souffert d'une allergie (par ex. rhume des foins, urticaire) d'asthme ou d'allergies multiples.
- Vous avez un problème pulmonaire p.ex MPOC.
- Vous avez un shunt cardiaque.
- Vous souffrez d'une malformation cardiaque congénitale, d'une aggravation récente d'une affection cardiaque ou pulmonaire ou d'antécédents de réactions allergiques à DEFINITY ou à d'autres agents de contraste échocardiographiques incluant le polyéthylène glycol.
- Vous avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QTc ou vous souffrez de maladies arythmogènes telles qu'une hypokaliémie récente, une bradycardie importante, une ischémie myocardique aiguë, une insuffisance cardiaque pertinente sur le plan clinique associée à une fraction d'éjection réduite du ventricule gauche ou à des antécédents d'arythmies symptomatiques.
- Vous avez une anémie falciforme.
- Vous êtes enceinte ou **prévoyez** de le devenir.
- Vous allaitez ou **prévoyez** allaiter. On ne sait pas si DEFINITY passe dans le lait maternel.
- Vous avez des palpitations ou évanouissements à la suite de l'injection de DEFINITY.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec DEFINITY :

- DEFINITY peut accroître les effets d'allongement de l'intervalle QTc entraînés par d'autres médicaments, tels que l'érythromycine, certains neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques.

- Des agents antiarythmiques de classe 1A (p. ex. la quinidine, le procainamide) ou de classe III (p. ex. l'amiodarone, le sotalol).

Comment prendre DEFINITY :

- DEFINITY vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de soins de santé.

Dose habituelle :

Vous recevrez une dose unique de DEFINITY de 10 mL/kg par voie intraveineuse. Si besoin, une seconde dose de 10 mL/kg peut être administrée 5 minutes à la suite de la première injection. Ces injections effectuées pendant 30 à 60 secondes sont suivies d'un rinçage par 10 mL de soluté salin.

DEFINITY peut également être administré en perfusion intraveineuse. DEFINITY est dilué avec un soluté salin exempt d'agent de conservation (1,5 mL dans 50 mL de soluté salin). La dose totale administrée se situe approximativement entre 14,4 mL/kg (pour une personne de 90 kg) et 21,7 mL/kg (pour une personne de 60 kg).

Surdose :

Aucun cas de surdosage durant les études cliniques de DEFINITY.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez a reçu trop de DEFINITY, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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

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

Les effets secondaires les plus courants sont (au moins 0.5% des patients)

- maux de tête
- Maux de dos
- Nausées
- Selles molles
- Douleur à la poitrine
- Réactions au point d'injection
- Étourdissements
- Bouffées de chaleur
- Fatigue
- difficulté à respirer

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Tous les cas	
RARE			
Réactions cardiopulmonaires graves et parfois fatales : Difficulté à respirer ou douleurs à la poitrine pendant la procédure		✓	✓
Réactions hypersensibilité graves : enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, serrement à la poitrine, ou faiblesse		✓	✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Votre professionnel de la santé conservera adéquatement ce produit pour vous.

Pour en savoir davantage sur DEFINITY :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-811-5500.

Le présent feuillet a été rédigé par Lantheus Imagerie Médicale^{MD}

Dernière révision: SEP-9-2022