

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

SonoVue 8 µl/ml, polvo y disolvente para dispersión inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Microburbujas de hexafluoruro de azufre 8 µl por ml

Una vez reconstituido, siguiendo las directrices, 1 ml de la dispersión resultante contiene 8 µl de hexafluoruro de azufre en microburbujas, equivalente a 45 µg.

Para excipientes ver punto 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para dispersión inyectable

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

SonoVue se utiliza para mejorar la imagen por ultrasonidos de la ecogenicidad de la sangre, lo que tiene como resultado una mejoría de la proporción señal-ruido.

SonoVue debe utilizarse únicamente en pacientes en los que un estudio sin aumento del contraste no sea concluyente.

#### *Ecocardiografía*

SonoVue es un producto de contraste ecocardiográfico transpulmonar para uso en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o sospechada para proporcionar la opacidad de las cámaras cardiacas y resaltar la delimitación del borde endocárdico ventricular izquierdo.

#### **Doppler de macrovasculatura**

SonoVue aumenta la exactitud en la detección o exclusión de anomalías en las arterias cerebrales y carótida extracraneal o arterias periféricas mejorando la proporción señal-ruido del Doppler.

SonoVue aumenta la calidad de la imagen del Doppler y la duración de esta señal mejorada y clínicamente útil en el examen de la vena porta.

#### **Doppler de microvasculatura**

SonoVue mejora la visión de la vascularización de las lesiones del hígado y mama durante la sonografía Doppler, proporcionando una caracterización más específica de la lesión.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Este producto debe ser utilizado exclusivamente por médicos con experiencia en diagnóstico por imágenes ultrasónicas.

La dispersión de microburbujas se prepara antes de su utilización inyectando a través del septo 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% peso/volumen (p/v) al contenido del vial. El vial es después agitado

fuertemente durante unos segundos hasta que el liofilizado esté completamente disuelto. El volumen deseado de esta dispersión puede entonces retirarse a una jeringuilla en cualquier momento hasta seis horas después de la reconstitución. Justo antes de aspirarlo a la jeringuilla se agitará el vial para resuspender las microburbujas. SonoVue deberá administrarse inmediatamente después de aspirarlo a la jeringuilla para inyectarlo en una vena periférica. Cada inyección deberá ser seguida de un chorro de 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% peso/volumen (p/v) de solución para inyección.

Las dosis recomendadas de SonoVue son:

Imágenes en modo-B de las cámaras cardiacas, en reposo o con estrés: 2 ml.

Imágenes vasculares Doppler: 2,4 ml.

Durante una exploración única y cuando el médico lo considere necesario se podrá administrar una segunda inyección a la dosis recomendada.

#### ***Pacientes geriátricos***

Las recomendaciones de dosificación también son aplicables a pacientes geriátricos.

#### ***Pacientes pediátricos***

La seguridad y efectividad de SonoVue en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas y el producto no deberá utilizarse en estos pacientes.

### **4.3 Contraindicaciones**

SonoVue no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al hexafluoruro de azufre o a cualquiera de los componentes de SonoVue.

SonoVue está contraindicado en pacientes con síndrome coronario agudo reciente o enfermedad cardiaca isquémica clínicamente inestable, incluyendo: infarto de miocardio en evolución o en curso, angina típica de reposo en los últimos 7 días, empeoramiento significativo de los síntomas cardiacos en los últimos 7 días, intervención arterial coronaria reciente u otros factores sugestivos de inestabilidad clínica (por ejemplo, deterioro reciente del ECG, hallazgos de laboratorio o clínicos), insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca clase III/IV, o trastornos severos del ritmo cardiaco.

SonoVue está contraindicado en pacientes con derivaciones de derecha a izquierda, hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar >90 mmHg), hipertensión sistémica no controlada y en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SonoVue durante el embarazo y la lactancia, por lo tanto, no deberá administrarse a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver punto 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe monitorizar el ECG en pacientes de alto riesgo dado que está clínicamente indicado.

Se debe enfatizar que la ecocardiografía de estrés, la cual puede imitar un episodio isquémico, podría potencialmente aumentar el riesgo en las exploraciones con SonoVue. Por lo tanto, si se tiene que utilizar SonoVue conjuntamente con la ecocardiografía de estrés, los pacientes deben tener una situación estable verificada por la ausencia de dolor torácico o modificaciones en el ECG durante los dos días precedentes.

Además, se debe realizar una monitorización del ECG y de la presión arterial durante la ecocardiografía realizada con SonoVue con estrés farmacológico (e.j. con dobutamina).

Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica dado que, en estos pacientes, las reacciones anafilactoides o de vasodilatación pueden llegar a amenazar la vida del paciente.

Se debe tener disponibilidad inmediata de un equipo de emergencia y personal entrenado para su uso. Se aconseja precaución cuando se administra SonoVue a pacientes con enfermedad pulmonar clínicamente significativa, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Se recomienda mantener a los pacientes bajo estrecha supervisión médica durante la administración de SonoVue y al menos en los 30 minutos siguientes.

Se aconseja precaución cuando se administre este producto en pacientes con: endocarditis aguda, prótesis valvulares, inflamación sistémica aguda y/o sepsis, estados hiperactivos de coagulación y/o tromboembolismo reciente y enfermedad renal o hepática terminal, ya que el número de pacientes con estas condiciones expuestos a SonoVue durante los ensayos clínicos fue limitado, por lo tanto la experiencia existente del uso de SonoVue en este tipo de pacientes es limitada.

SonoVue no es adecuado para pacientes con ventilación asistida, y aquellos con enfermedad neurológica inestable.

En estudios animales, la administración de agentes de contraste ecográficos mostraron efectos adversos biológicos (ej. daño celular endotelial, ruptura capilar) por interacción con la onda ultrasónica. Aunque estos efectos adversos biológicos no se han comunicado en humanos, se recomienda utilizar un índice mecánico bajo.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción. No existe relación aparente con respecto a la ocurrencia de acontecimientos adversos en los estudios clínicos de pacientes que recibieron distintas categorías de las medicaciones concomitantes más comunes.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales sobre la gestación, desarrollo embrional/fetal, el parto o desarrollo postnatal (véase sección 5.3, Datos preclínicos sobre seguridad). Se deberá tener precaución cuando se administre el producto a mujeres embarazadas. No se conoce si el hexafluoruro de azufre se excreta en la leche materna. Por tanto, se deberá tener precaución cuando SonoVue se administre a mujeres en periodo de lactancia.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Por su perfil farmacodinámico y farmacocinético, no se espera que SonoVue tenga influencia negativa en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Los efectos no deseados que se han comunicado por el uso de SonoVue han sido generalmente leves y transitorios, resolviéndose de forma espontánea sin efectos residuales.

En ensayos clínicos, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia han sido cefaleas (2,3%), dolor en la zona de inyección (1,4%) y reacciones en el punto de inyección tales como magulladuras, quemazón y parestesia (1,7%).

Se han observado cambios en los componentes del ECG, presión sanguínea y en algunos de los parámetros de laboratorio, pero estos no se consideraron clínicamente significativos.

Las reacciones adversas comunicadas entre 1788 pacientes adultos en ensayos clínicos son:

Sistema Corporal	Frecuentes (>1/100 - <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 - <1/100)
Metabolismo y alteraciones nutricionales		Hiper glucemia
Alteraciones del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, mareos, insomnio, alteración del gusto
Alteraciones de la visión		Visión borrosa

Alteraciones vasculares		Vasodilatación
Alteraciones respiratorias, torácica y mediastínicas		Faringitis, dolor nasal
Alteraciones gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, rash eritematoso
Alteraciones musculoesqueléticas, óseas y de los tejidos conectivos.		Dolor de espalda
Alteraciones generales y de la zona de administración	Dolor en la zona de inyección y reacciones tales como magulladuras, quemazón y parestesia.	Dolor torácico, dolor inespecífico, astenia

Se ha comunicado un caso de paresia sensitivo-motora.

### Post comercialización

Se han notificado raramente casos graves de reacciones de hipersensibilidad, los cuales incluyen: eritema cutáneo, bradicardia, hipotensión o shock anafiláctico tras la inyección de SonoVue. En algunos de estos casos, en pacientes con enfermedad arterial coronaria subyacente, la bradicardia y la hipotensión se acompañaron de isquemia miocárdica y/o infartos de miocardio.

En casos muy raros se han notificado desenlaces fatales, existiendo una asociación temporal con la utilización de SonoVue. Todos estos pacientes presentaban un riesgo subyacente elevado de complicaciones cardíacas mayores, lo que pudo contribuir al desenlace fatal.

## **4.9 Sobredosis**

Habida cuenta de que hasta la fecha no se han comunicado casos de sobredosificación no se han identificado signos ni síntomas de sobredosis. En un estudio en Fase I se administró a voluntarios sanos dosis de hasta 56 ml de SonoVue sin que apareciesen acontecimientos adversos graves. En el caso de sobredosificación, el paciente deberá ser observado y tratado de forma sintomática.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo Farmacoterapéutico: Medios de contraste para ultrasonidos, código ATC: V08DA

La adición de solución de cloruro sódico 0,9% p/v para la inyección al polvo liofilizado seguido de agitación fuerte da lugar a la producción de microburbujas de hexafluoruro de azufre. Las microburbujas tienen un diámetro medio de unos 2,5 µm, y el 90% tienen un diámetro inferior a 6 µm mientras que el 99% tienen un diámetro inferior a 11 µm. Cada mililitro de SonoVue contiene 8 µl de microburbujas. La interfaz entre la burbuja de hexafluoruro de azufre y el medio acuoso actúa como reflector de la onda ultrasónica mejorando, por tanto, la ecogenicidad sanguínea y aumentando el contraste entre la sangre y el tejido que la rodea.

La reflectividad es dependiente de la concentración de microburbujas y de la frecuencia de la onda ultrasónica. A las dosis clínicas propuestas SonoVue ha demostrado proporcionar un aumento significativo de la intensidad de la señal de más de 2 minutos para la imagen de la ecocardiografía en modo-B y de 3 a 8 minutos para la imagen Doppler de la macrovasculatura y microvasculatura.

El hexafluoruro de azufre es un gas inerte, poco soluble en soluciones acuosas e inocuo. Existen informes publicados en la literatura sobre el uso del gas en el estudio de la fisiología respiratoria y en la retinopexia respiratoria.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La cantidad total de hexafluoruro de azufre administrada en una dosis clínica es extremadamente pequeña (en una dosis de 2 ml las microburbujas contienen 16 µl de gas). El hexafluoruro de azufre se disuelve en sangre siendo exhalado posteriormente.

Después de la administración de una inyección intravenosa única de 0,03 ó 0,3 ml de SonoVue/kg (1 y 10 veces la dosis clínica máxima, aproximadamente) a voluntarios sanos, el hexafluoruro de azufre se aclaró rápidamente. La semivida terminal media fue de 12 minutos (rango de 2 a 33 minutos). Más del 80% del hexafluoruro de azufre administrado se recuperó del aire exhalado 2 minutos después de la inyección y casi el 100% después de 15 minutos.

En pacientes con fibrosis pulmonar intersticial difusa el porcentaje de dosificación recuperada en el aire espirado fue de una media del 100%; la semivida terminal fue similar a la medida en voluntarios sanos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan riesgo especial en humanos sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Las lesiones cecales observadas en algunos estudios de dosis repetida en ratas, pero no en monos, no son relevantes en humanos en condiciones normales de administración.

# **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

### Polvo:

Macrogol 4000

Distearoilfosfatidilcolina

Dipalmitoilfosfatidilglicerol sódico

Ácido palmítico

### Solvente:

Solución de cloruro sódico 0,9% p/v para inyección

## **6.2 Incompatibilidades**

SonoVue no debe mezclarse con ningún medicamento excepto el solvente proporcionado.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Se ha demostrado que una vez reconstituido, la estabilidad química y física perdura durante 6 horas. Desde el punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, serán responsabilidad del usuario los tiempos y condiciones de almacenamiento.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No se precisan condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Presentación 01 (con sistema integral de transferencia Bio-Set):

- 25 mg de polvo seco, liofilizado en una atmósfera de hexafluoruro de azufre en vial incoloro de vidrio Tipo I con cierre elastomérico y sistema integral de transferencia.
- Jeringa de vidrio Tipo I, precargada con 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% p/v para inyección.

Presentación 02 (con sistema separado de transferencia MiniSpike):

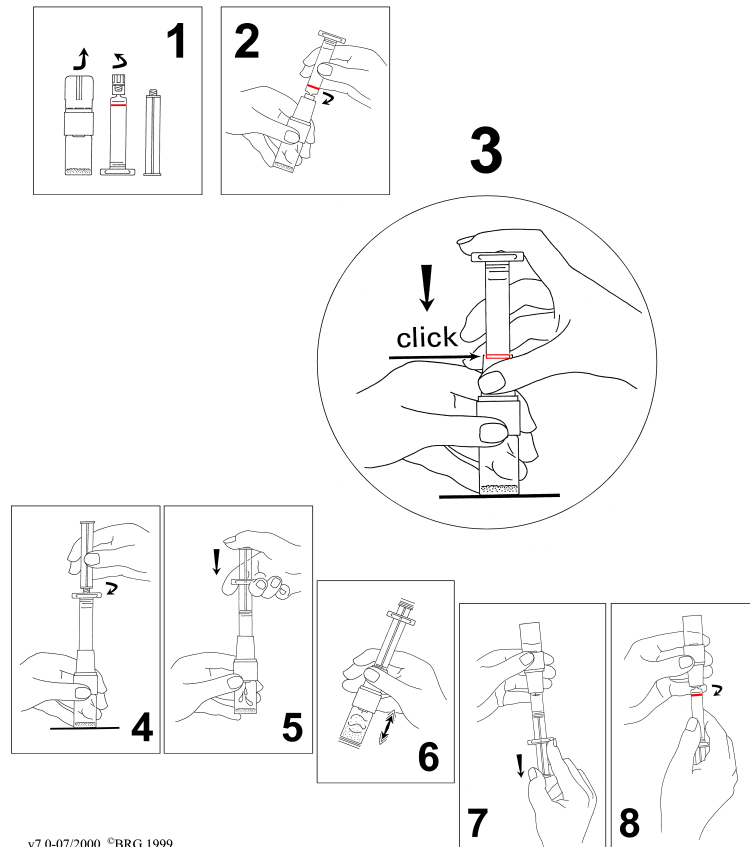
- 25 mg de polvo seco, liofilizado en una atmósfera de hexafluoruro de azufre en vial incoloro de vidrio Tipo I con cierre elastomérico.
- Sistema de transferencia separado.
- Jeringa de vidrio Tipo I, precargada con 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% p/v para inyección.

## **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Antes de su empleo examinar el producto para asegurar que el envase y cierre no han sido dañados.

SonoVue deberá ser preparado antes de su empleo inyectando a través del septo 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% p/v para inyección en el contenido del vial. El vial es después agitado fuertemente durante veinte segundos; posteriormente el volumen deseado de la dispersión puede ser aspirado a la jeringuilla como se detalla a continuación, dependiendo de la presentación:

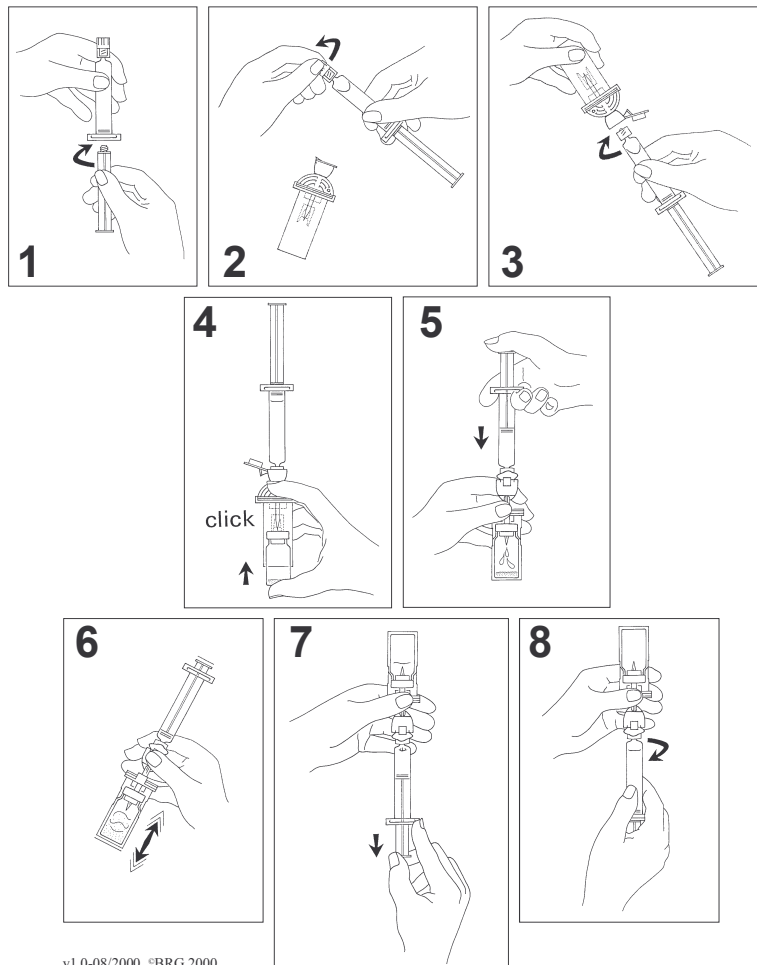
Presentación 01 (con sistema de transferencia integral Bio-Set):



v7.0-07/2000 ©BRG 1999

1. Quitar el tapón del vial y de la jeringuilla.
2. Conectar la jeringuilla (sin el émbolo) al sistema de transferencia Bio-Set enroscándola en el sentido de las agujas del reloj.
3. Mientras se mantiene el vial verticalmente sobre la mesa, presionar firmemente la jeringuilla hacia abajo hasta que desaparezca la línea roja dentro del tubo blanco del sistema de transferencia con un “click”.
4. Conectar el émbolo a la jeringuilla, enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj.
5. Vaciar el contenido de la jeringuilla en el vial, empujando el émbolo.
6. Agitar vigorosamente durante 20 segundos para mezclar los contenidos del vial (líquido lechoso).
7. Invertir el sistema y extraer cuidadosamente SonoVue en la jeringuilla.
8. Desenroscar la jeringuilla del sistema de transferencia.

Presentación 02 (con sistema separado de transferencia MiniSpike):



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Conectar el émbolo a la jeringuilla, enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj.
2. Abrir el blister del sistema de transferencia MiniSpike y extraer el tapón de la jeringuilla.
3. Abrir el tapón del sistema de transferencia y conectar la jeringuilla enroscándola en el sentido de las agujas del reloj.
4. Retirar el disco de plástico protector del vial. Deslizar el vial en la lámina transparente del sistema de transferencia y presionar firmemente para ajustar el vial en su sitio.
5. Vaciar el contenido de la jeringuilla en el vial, empujando el émbolo.
6. Agitar vigorosamente durante 20 segundos para mezclar los contenidos del vial (líquido lechoso).
7. Invertir el sistema y extraer cuidadosamente SonoVue en la jeringuilla.
8. Desenroscar la jeringuilla del sistema de transferencia.

SonoVue deberá administrarse inmediatamente mediante inyección en una vena periférica.

En el caso de no utilizar SonoVue de inmediato después de la reconstitución la dispersión de microburbujas deberá ser agitada una vez más antes de su aspiración por la jeringuilla. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de la dispersión de microburbujas perdura durante 6 horas.

El vial es sólo para una única exploración. La dispersión restante al final de la exploración deberá ser eliminada.



**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bracco International B.V.  
Strawinskylaan 3051  
NL - 1077 ZX Amsterdam  
Países Bajos

**8. NÚMERO DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS**

EU/1/01/177/001-002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

26/03/2001

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

27/09/2004