

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SonoVue 8 microlitri/ml pulbere și solvent pentru dispersie injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție dispersabilă conține 8 µL de hexafluorură de sulf microbule, echivalentul a 45 de micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru dispersie injectabilă.

Pulbere albă

Solvent limpede, incolor

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este indicat numai pentru stabilirea diagnosticului.

SonoVue se utilizează în imagistica prin ultrasunete, pentru creșterea ecogenității sângelui, sau a fluidelor din tractul urinar rezultând un raport semnal-zgomot îmbunătățit.

SonoVue trebuie utilizat numai în cazul pacienților ale căror imagini ecografice, fără îmbunătățirea contrastului, nu sunt concludente.

Ecocardiografie

SonoVue este o substanță de contrast pentru ecocardiografia transpulmonară care poate fi utilizată la pacienții adulți suspecți de sau diagnosticați cu boli cardiovasculare, pentru a asigura opacifierea camerelor cardiace și îmbunătățirea delimitării endocardului ventriculului stâng.

Examenul Doppler al vaselor mari

SonoVue crește eficacitatea detectării sau excluderii anormalităților în arterele cerebrale și în carotida externă sau arterele periferice la pacienții adulți, prin îmbunătățirea raportului semnal-zgomot la examenul Doppler.

În cadrul examinării venei porte, SonoVue crește calitatea imaginii Doppler privind fluxul sanguin și durata semnalului, util din punct de vedere clinic la pacienții adulți.

Examenul Doppler al vaselor mici

SonoVue îmbunătățește imaginea vascularizării leziunilor ficatului și a celor mamare în timpul unei sonografii Doppler, ducând la o caracterizare mai specifică a leziunii la pacienții adulți.

Ultrasonografia tractului urinar excretor

SonoVue este indicat pentru utilizarea în ultrasonografia tractului excretor la copii și adolescenți, cu vârsta de la nou-născuți până la 18 ani, pentru a detecta sau a exclude refluxul vesicoureteral. În vederea limitării interpretării unor rezultate ultrasonografice ca fals negative vezi punctul 4.4 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie utilizat numai de către medici cu experiență în ultrasonografie.

Echipamentul de urgență și personalul instruit în utilizarea acestuia trebuie să fie ușor accesibile.

Doze

Administrare intravenoasă

Dozele recomandate la adulți pentru SonoVue sunt următoarele:

Imagini mod B ale camerelor cardiace, aflate în repaus sau contractate: 2 mL

Imagistică vasculară Doppler: 2,4 mL.

În cadrul unei singure examinări, medicul poate efectua o a doua injecție cu doza recomandată, dacă consideră necesar.

Pacienți vârstnici

Recomandările de dozare pentru administrarea intravenoasă se aplică și pacienților vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea SonoVue la pacienții cu vârstă sub 18 ani nu a fost stabilită pentru administrarea intravenoasă și la utilizarea în ecocardiografie și imagistică vasculară Doppler.

Utilizarea intravezicală

Doza recomandată de SonoVue la copii și adolescenți, - este de 1 mL.

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Administrare intravenoasă

SonoVue trebuie administrat imediat după extragerea în seringă, prin injectarea într-o venă periferică. Fiecare injecție trebuie urmată de administrarea imediată a încă 5 mL soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%).

Administrare intravezicală

După introducerea unui cateter urinar 6F-8F steril în vezică, în condiții sterile, vezica urinară este golită și apoi umplută cu soluție salină (soluția sterilă de 0,9% soluție de clorură de sodiu) la aproximativ o treime sau jumătate din volumul total estimat $[Vârsta \text{ în ani} + 2] \times 30$ mL. SonoVue este apoi administrat prin cateterul urinar. Administrarea SonoVue este urmată de finalizarea umplerii vezicii urinare cu soluție salină până când pacientul are nevoie de micutare sau există primul semn ușor de contrapresiune la perfuzie. Imagistica cu ultrasunete a vezicii urinare și a rinichilor se efectuează în timpul umplerii și golirii vezicii urinare. Imediat după prima golire, vezica urinară poate fi reumplută cu soluție salină pentru un al doilea ciclu de golire și imagistică, fără a fi nevoie de o a doua administrare SonoVue. Un indice mecanic scăzut ($\leq 0,4$) este recomandat Pentru imagistica vezicii urinare, ureterelor și rinichilor în timpul ultrasonografiei tractului urinar cu contrast este recomandat un indice mecanic scăzut ($\leq 0,4$).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea intravenoasă de SonoVue este contraindicat la pacienții cunoscuți ca având șunturi cardiace de tip dreapta-stânga, hipertensiune pulmonară severă (presiunea la nivelul arterei pulmonare > 90 mmHg), hipertensiune arterială necontrolată terapeutic și la pacienți adulți cu sindrom de detresă respiratorie acută.

SonoVue nu trebuie utilizat în asociere cu dobutamină la pacienții a căror stare clinică sugerează instabilitate cardiovasculară, în cazul acestora fiind contraindicată dobutamina.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Au fost observate reacții grave de hipersensibilitate în timpul sau imediat după administrarea SonoVue la pacienții fără expunere anterioară la medicamente care conțin hexafluorură de sulf microbule, inclusiv la pacienții cu reacție (reacții) de hipersensibilitate anterioară la macrogol, cunoscut și sub denumirea de polietilen glicol (PEG) (vezi pct. 4.8).

SonoVue conține PEG (vezi pct. 6.1). Poate exista un risc crescut de reacții grave la pacienții cu reacții anterioare de hipersensibilitate la PEG.

Se recomandă menținerea tuturor pacienților sub supraveghere medicală atentă în timpul și timp de cel puțin 30 de minute după administrarea SonoVue, pentru a monitoriza riscul reacțiilor de hipersensibilitate grave (vezi pct. 4.2).

Se recomandă precauție la tratarea anafilaxiei cu epinefrină la pacienții cărora li se administrează beta-blocante, deoarece răspunsul poate fi redus sau poate provoca efecte alfa-adrenergice și vagotonice nedorite (hipertensiune arterială, bradicardie).

Utilizarea intravenoasă

Pacienți cu status cardiopulmonar instabil.

Monitorizarea electrocardiografică trebuie efectuată la pacienții cu risc crescut, așa cum a fost indicat din punct de vedere clinic și se recomandă o supraveghere medicală atentă.

Dacă se decide administrarea SonoVue, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu sindrom coronarian acut recent sau boli cardiace ischemice instabile, inclusiv: infarct miocardic acut sau în evoluție, angină pectorală de repaus în ultimele 7 zile, agravarea semnificativă a simptomelor cardiace în ultimele 7 zile, intervenție recentă la nivelul arterelor coronare sau alți factori care sugerează instabilitate clinică (de exemplu deteriorarea recentă a electrocardiogramei, a investigațiilor de laborator sau clinice), insuficiență cardiacă acută, insuficiență cardiacă clasa III/IV sau tulburări severe ale ritmului cardiac, deoarece, la acești pacienți, -reacțiile alergice și/sau -reacțiile vasodilatatoare pot determina afecțiuni care pot pune în pericol viața. SonoVue va fi administrat acestei categorii de pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, urmată de o monitorizare permanentă a semnelor vitale în timpul și după administrarea acestuia.

Trebuie subliniat faptul că ecocardiografia de stres, nu numai că poate induce un episod ischemic, dar, de asemenea, factorii de stres pot induce efecte predictibile, dependente de doză asupra sistemului cardiovascular (de exemplu creșterea frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și a activității ectopice ventriculare pentru dobutamină sau scăderea tensiunii arteriale pentru adenozină și dipiridamol), precum și reacții de hipersensibilitate imprevizibile. De aceea, dacă SonoVue trebuie utilizat în asocieră cu ecocardiografia de stres, pacienții trebuie să aibă o stare stabilă, verificată prin absența durerii toracice sau a modificării ECG în ultimele două zile. În plus, monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale trebuie efectuată în timpul unei ecocardiografii- cu SonoVue îmbunătățit- - cu un agent -farmacologic de stres (de exemplu, cu dobutamină).

Alte boli concomitente

Se recomandă prudență când se administrează medicamentul la pacienții cu următoarele afecțiuni: endocardită acută, valve protetice, inflamație sistemică acută și/sau sepsis, stări de coagulare hiperactive și/sau tromboembolism recent și afecțiuni renale sau hepatice în stadii terminale, deoarece numărul pacienților cu aceste afecțiuni care au fost expuși la SonoVue în studiile clinice a fost limitat.

Interpretarea rezultatelor ultrasonografiei și limitările de utilizare

Cazuri fals negative pot apărea la rezultatele ultrasonografiei cu SonoVue și nu au fost clarificate (a se vedea cap. 5.1).

Recomandări tehnice

În cadrul studiilor la animale, aplicarea substanțelor de contrast ecografic au determinat apariția - reacțiilor adverse biologice (de exemplu, leziuni celulare endoteliale, rupturi ale capilarelor) prin interacțiune cu fasciculul de ultrasunete. Deși aceste reacții adverse biologice nu au fost raportate la om, se recomandă utilizarea unui indice mecanic scăzut.

Excipienți

Acest produs medicamentos conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, de exemplu "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune.

4.6 Sarcină, alăptarea și fertilitatea

Sarcină

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la femeile gravide. Studiile la animale nu au indicat efecte adverse cu privire la sarcină, dezvoltarea embrionară/fetală, naștere sau dezvoltare post-natală (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea SonoVue în timpul sarcinii.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă hexafluorura de sulf se elimină în laptele matern.

Totuși, ținând cont de eliminarea rapidă prin aerul expirat, se consideră că alăptarea poate fi reluată după două până la trei ore de la administrarea SonoVue.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice. Studiile la animale nu indică efecte nocive asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

SonoVue nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Adulți - utilizare intravenoasă

Siguranța SonoVue după administrarea intravenoasă a fost evaluată la 4653 de pacienți care au participat la 58 de studii clinice. -reacțiile adverse raportate cu SonoVue după administrarea intravenoasă au fost, în general, non-severe, tranzitorii și s-au rezolvat spontan fără efecte reziduale. În studiile clinice, -reacțiile adverse cel mai frecvent raportate după administrarea intravenoasă sunt: cefalee, reacție la locul injectării și greață.

Reacțiilele adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme, organe și frecvență folosind următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$), foarte rare ($< 1/10,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse		
	Categorii de frecvență		
	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$)	Cu frecvență necunoscută Care nu poate fi estimată din datele disponibile
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate*	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, parestezii, amețeli, disgeuzie		Reacție vasovagală
Tulburări oculare		Vedere încetșoșată	
Tulburări cardiace			Infarct miocardic** Ischemie miocardică** Sindrom Kounis***
Tulburări vasculare	Hiperemie facială	Hipotensiune arterială	
Tulburări gastro-intestinale	Greață, dureri abdominale		Vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat.	erupție cutanată	Prurit	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgii	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Disconfort toracic, reacții la nivelul locului de injectare, senzație de căldură	Dureri toracice, durere, astenie	

* Cazurile sugestive de hipersensibilitate pot include: eritem cutanat, bradicardie, hipotensiune arterială, dispnee, pierderea conștienței, stop cardiac/cardio-respirator, reacții anafilactice, șoc anafilactic.

** În unele cazuri de hipersensibilitate, la pacienții cu boală coronariană subiacentă, au fost de asemenea raportate cazuri de ischemie miocardică și/sau de infarct miocardic.

*** Sindrom coronarian acut asociat cu o reacție alergică

Foarte rar, s-a raportat evoluție letală în asociere temporală cu utilizarea de SonoVue. În toate aceste cazuri, era un risc major preexistent pentru complicații cardiace majore, care putea determina o evoluție letală.

Copii și adolescenți - Utilizare intravezicală

Siguranța administrării SonoVue după administrarea intravezicală s-a bazat pe evaluarea literaturii publicate care a inclus utilizarea SonoVue la peste 6000 de pacienți copii și adolescenți (interval de vârstă de la 2 zile la 18 ani). Nu au fost raportate reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilorlor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Deoarece până în prezent nu au fost raportate cazuri de supradozaj, nu au fost identificate nici semne și nici simptome ale supradozajului cu SonoVue. Într-un studiu de fază I, au fost administrate doze de până la 56 ml SonoVue la voluntari sănătoși fără a se raporta reacții adverse grave. În cazul apariției supradozajului, pacientul trebuie ținut sub observație și tratat simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice.

Grupa farmacologică: Medii de contrast pentru ultrasunete.
Cod ATC: VO8DA05.

Hidrofluorura de sulf este un gaz inert, inofensiv, slab solubil în soluții apoase. Există rapoarte în literatură despre utilizarea gazului în studiul fiziologiei respiratorii și al retinopexiei pneumatice. Adăugarea unei soluții injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), la liofilizat, urmată de agitare energetică, duce la formarea microbulelor de hexafluorură de sulf. Microbulele au un diametru mediu de aproximativ 2,5 μm , 90% dintre ele având un diametru mai mic de 6 μm și 99% având un diametru mai mic de 11 μm . Fiecare mililitru de SonoVue conține 8 μl de microbule. Intensitatea semnalului reflectat depinde de concentrația microbulelor și de frecvența fasciculului cu ultrasunete. Interfața dintre microbula de hexafluorură de sulf și mediul apos se comportă ca un reflector al fascicolului de ultrasunete și, prin urmare, crește ecogenitatea sângelui și contrastul dintre sânge și țesuturile înconjurătoare.

Utilizare intravenoasă

La dozele clinice propuse pentru administrare intravenoasă, s-a demonstrat că SonoVue determină o creștere a intensității semnalului cu peste 2 minute pentru imagini ecocardiografice de tip B și cu 3 până la 8 minute pentru imagistica Doppler a vaselor mari și mici.

Utilizare intravezicală

Pentru ultrasonografia tractului urinar excretor la copii și adolescenți, după administrarea intravesicală, SonoVue mărește intensitatea semnalului fluidelor din uretra, vezică, ureter și -pelvisului renal și facilitează detectarea refluxului fluidului din vezică în uretere.

Eficacitatea SonoVue pentru detectarea / excluderea refluxului vezicoureteral a fost stabilită în două studii deschise, unicentrice publicate. Prezența sau absența refluxului vesicoureteral cu ultrasunete SonoVue a fost comparată cu standardul radiologic de referință. Într-un studiu care a inclus 183 pacienți (366 de unități renal-ureter), ultrasunetele SonoVue au fost corect pozitive în 89 din 103 unități cu reflux și corect negative în 226 din 263 de unități fără reflux. În cel de-al doilea studiu, incluzând 228 pacienți (463 unități rinichi-ureter), ultrasunetele SonoVue au fost corect pozitive în 57 din 71 de unități cu reflux și corect negative în 302 din 392 unități fără reflux.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cantitatea totală de hexafluorură de sulf administrată într-o doză clinică este una foarte mică (o doză de 2 ml de microbule conține 16 μl de gaz). Hexafluorura de sulf se dizolvă în sânge și în cele din urmă, se elimină prin expirație.

La om, după o singură injecție intravenoasă de 0,03 sau 0,3 L de SonoVue/kg (de aproximativ 1 și 10 ori doza clinică maximă) efectuată la voluntari, hexafluorura de sulf a fost eliminată rapid. Durata medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 12 minute (interval între 2 minute și 33 de minute). Peste 80% din hexafluorura de sulf administrată a fost regăsită în aerul expirat la 2 minute după injecție, iar aproximativ 100% la 15 minute după aceasta.

La pacienții cu fibroză pulmonară interstițială difuză, procentul dozei regăsite în aerul expirat a fost în medie de 100%, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a avut valori similare cu cele determinate la voluntarii sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clince nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere. S-au observat leziuni la nivel cecal, în studiile după doze repetate efectuate la șobolani, dar nu și la maimuțe, dar aceste leziuni nu sunt relevante pentru administrarea medicamentului la om,

în condiții normale de administrare.

S-a evaluat, de asemenea, toleranța locală intravesicală pentru SonoVue. Un studiu cu doză unică și un studiu cu doză repetată, ambele urmate de o perioadă fără tratament, au fost efectuate la șobolani femele cu toxicitate locală evaluată prin examinare macroscopică și histopatologică a rinichilor, a ureterului, a vezicii urinare și a uretrei. Acesta n-u a evidențiat niciun fel de leziuni legate de elementul de testare în niciunul dintre organele examinate, în special în vezica urinară, atât în studiile cu doză unică, cât și în studiile cu doză repetată. Prin urmare, s-a concluzionat că SonoVue este bine tolerat în tractul urinar la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Liofilizat:

Macrogol 4000

Distearilfosfatidilcholină

Dipalmitolfosfatidilglicerol sodic

Acid Palmitic

Solvent:

Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După reconstituire, stabilitatea fizică și chimică este de aproximativ 6 ore. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Medicamentul nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

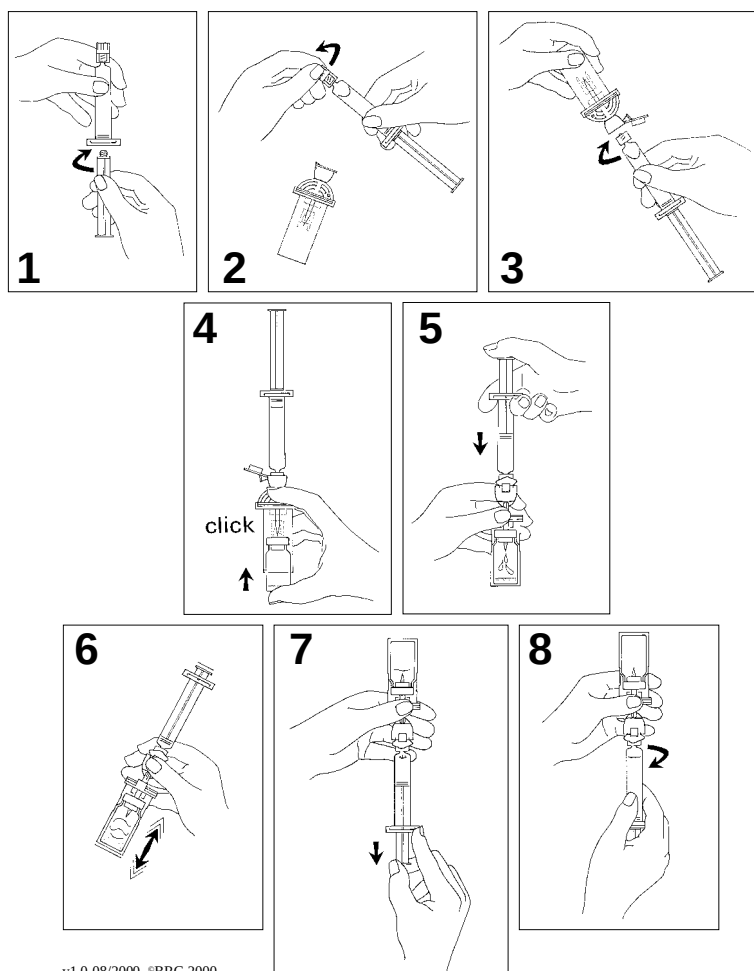
Flacon din sticlă incoloră, tip I, -, conținând 25 mg liofilizat, în atmosferă de hexafluorură de sulf închis cu capac din cauciuc butilic gri -și sigilat cu o garnitură din aluminiu cu capsă detașabilă, cu sistem de transfer (MiniSpike).

Seringă preumplută, de tip I, transparentă conținând 5 mL soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Înainte de utilizare, se examinează medicament-ul pentru a observa eventuale deteriorări ale recipientului și sistemului de închidere.

SonoVue trebuie preparat înainte de utilizare prin injectarea prin dop a 5 mL soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%), în flacon. Apoi se agită energic flaconul timp de 20 de secunde, după care se extrage într-o seringă volumul dorit de soluție dispersată, după cum urmează:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Conectați pistonul la seringă, prin răsucirea în sens orar.
2. Deschideți blisterul cu sistemul de transfer MiniSpike și îndepărtați capacul seringii.
3. Deschideți capacul sistemului de transfer și conectați seringă la sistemul de transfer, prin răsucire în sens orar.
4. Îndepărtați discul protector de pe flacon. Puneți flaconul în manșonul transparent al sistemului de transfer și apăsați ferm pentru a fixa flaconul.
5. Goliți conținutul seringii în flacon, prin împingerea pistonului.
6. Agitați energic timp de 20 de secunde, pentru a amesteca toate componentele în flacon pentru a obține un lichid omogen alb lăptos.
7. Răsturnați sistemul și scoateți cu grijă seringă din sistem.
8. Deșurubați seringă din sistemul de transfer.

Nu utilizați medicamentul dacă lichidul obținut este limpede și/sau se observă în suspensie particule solide ale liofilizatului.

SonoVue trebuie administrat imediat, prin injecție într-o venă periferică pentru utilizare în ecocardiografie și imagistică Doppler vasculară la adulți sau prin administrare intravezicală pentru ecografia tractului urinar excretor la copii și adolescenți.

Dacă SonoVue nu este utilizat imediat după reconstituire, dispersia cu microbule trebuie agitată din nou, înainte de introducerea în seringă. Stabilitatea fizică și chimică a dispersiei cu microbule a fost demonstrată pentru timp de șase ore.

Flaconul se întrebuințează pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/177/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Martie 2001.
Data ultimei reînnoiri: 24 aprilie 2006.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.