

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SonoVue 8 microlitros/ ml polvo y disolvente para dispersión inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de la dispersión contiene 8 µl de microburbujas de hexafluoruro de azufre, equivalente a 45 microgramos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para dispersión inyectable

Polvo blanco

Solución clara e incolora

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 o de los fluidos del tracto urinario 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 adultos con enfermedad cardiovascular establecida o sospechada para proporcionar la opacidad de las cámaras cardiacas y resaltar la delimitación del borde endocardiaco 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 en pacientes adultos 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 en pacientes adultos.

Doppler de microvasculatura

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

Ultrasonografía del tracto urinario excretor

SonoVue está indicado para uso en ultrasonografía del tracto urinario excretor en pacientes pediátricos desde neonatos hasta los 18 años de edad para detectar reflujo vesicoureteral. Para la limitación en la interpretación de una urosonografía negativa, ver las secciones 4.4 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Este producto debe ser utilizado exclusivamente por médicos con experiencia en diagnóstico por imágenes ultrasónicas.
Se debe tener disponibilidad inmediata de un equipo de emergencia y personal entrenado para su uso.

Posología

Uso intravenoso

Las dosis recomendadas de SonoVue en adultos son:

- Imágenes en modo-B de las cámaras cardíacas, 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 de edad avanzada

Las recomendaciones de dosis para la administración intravenosa también son aplicables a pacientes de edad avanzada

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de SonoVue en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas para la administración intravenosa y el uso en ecocardiografía e imágenes vasculares Doppler.

Uso intravesical

- La dosis recomendada de SonoVue en pacientes pediátricos es de 1 ml.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Uso intravenoso

SonoVue se debe administrar inmediatamente por inyección en una vena periférica tras ser aspirado con la jeringa. Cada inyección debe ir seguida de un lavado con 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Uso intravesical

Después de la introducción de un catéter urinario 6F-8F estéril en la vejiga en condiciones asépticas, la vejiga se vacía de orina y, a continuación, se llena con solución salina (solución estéril normal de cloruro de sodio al 0,9%) hasta aproximadamente un tercio o la mitad del volumen total previsto [(edad en años + 2) x 30] ml. SonoVue se administra a través del catéter urinario. La administración de SonoVue va seguida del llenado completo de la vejiga con la solución salina hasta que el paciente tenga urgencia de miccionar o aparezca la primera señal leve de contrapresión a la perfusión. La imagen de ultrasonido de la vejiga y los riñones se realiza durante el llenado y vaciado de la vejiga. Inmediatamente después del primer vaciado, se puede volver a llenar la vejiga con solución salina para un segundo ciclo de vaciado y captura de imágenes, sin necesidad de una segunda administración de SonoVue. Se recomienda un índice mecánico bajo ($\leq 0,4$) para la captura de imágenes de la vejiga, uréteres y riñón durante la ultrasonografía con contraste del tracto urinario.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

SonoVue no se debe usar en combinación con dobutamina en pacientes con condiciones que sugieran inestabilidad cardiovascular en las que dobutamina esté contraindicada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves durante, o poco después, de la administración de SonoVue en pacientes sin exposición previa a productos de microburbujas de hexafluoruro de azufre, incluidos pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas al macrogol, también conocido como polietilenglicol (PEG) (ver sección 4.8).

SonoVue contiene PEG (ver sección 6.1). Puede haber un mayor riesgo de reacciones graves en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad al PEG.

Para controlar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves, se recomienda mantener a todos los pacientes bajo estrecha supervisión médica durante y al menos 30 minutos después de la administración de SonoVue (ver sección 4.2).

En pacientes con beta-bloqueantes se utilizará con precaución cuando se trate anafilaxia con epinefrina, ya que la respuesta podría ser deficiente o promover efectos alfa-adrenérgicos o vagotónicos no deseados (hipertensión, bradicardia).

Uso intravenoso

Pacientes con estado cardiopulmonar inestable

Se debe monitorizar el ECG en pacientes de alto riesgo dado que está clínicamente indicado y se recomienda una estrecha supervisión médica.

Extremar las precauciones cuando se considere la administración de SonoVue en pacientes con síndrome coronario agudo reciente o enfermedad cardíaca 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 cardíacos 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 cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca clase III/IV, o trastornos graves del ritmo cardíaco dado que en estos pacientes, las reacciones alérgicas y/o vasodilatadoras pueden llegar a ser potencialmente mortales. SonoVue se debe administrar únicamente a estos pacientes tras una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo y una estrecha monitorización de las funciones vitales durante y después de la administración.

Se debe hacer hincapié en que la ecocardiografía de estrés, no solo puede inducir un episodio isquémico, sino que además los factores estresantes pueden inducir efectos predecibles dosis-dependientes en el sistema cardiovascular (por ejemplo, aumento en la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y actividad ectópica ventricular para dobutamina, o disminución en la presión sanguínea para adenosina y dipiridamol), así como reacciones de hipersensibilidad impredecibles. Por lo tanto, si SonoVue se utiliza 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 anteriores. 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).

Otras patologías concomitantes

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.

Interpretación de urosonografía miccional con SonoVue y limitaciones de uso

Puede haber casos de falsos negativos con ultrasonografía miccional con SonoVue y no han sido esclarecidos (ver sección 5.1).

Recomendaciones técnicas

En estudios animales, la administración de agentes de contraste ecográficos mostraron reacciones adversas biológicas (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.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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 (ver sección 5.3, Datos preclínicos sobre seguridad). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de SonoVue durante el embarazo.

Lactancia

No se conoce si el hexafluoruro de azufre se excreta en la leche materna. Sin embargo, debido a su rápida eliminación corporal a través del aire expirado, se considera que la lactancia materna se puede reanudar dos o tres horas después de la administración de SonoVue.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SonoVue sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Población adulta-Uso intravenoso

La seguridad de SonoVue después de la administración intravenosa se evaluó en 4653 pacientes adultos que participaron en 58 ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con SonoVue después de la administración intravenosa fueron, en general, no graves, transitorias y se resolvieron espontáneamente sin efectos residuales. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente después de la administración intravenosa son: cefalea, reacción en el lugar de inyección y náuseas.

Las reacciones adversas se clasifican según el Sistema de Clasificación de Órganos y frecuencia

utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas		
	Frecuencia		
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida No puede estimarse a partir de los datos disponibles
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad*	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, parestesia, mareos, disgeusia		Reacción vasovagal
Trastornos oculares		Visión borrosa	
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio**, Isquemia miocárdica**, Síndrome de Kounis ***
Trastornos vasculares	Rubor	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal		Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestia en el pecho, reacción en el lugar de inyección, sensación de calor	Dolor torácico, dolor, fatiga.	

* Pueden incluirse casos compatibles de hipersensibilidad: eritema de la piel, bradicardia, hipotensión, disnea, pérdida de consciencia, paro cardíaco/cardio-respiratorio, reacción anafiláctica, shock anafiláctico.

** En algunos de los casos de hipersensibilidad, en pacientes con enfermedad arterial coronaria subyacente, se han notificado también isquemia miocárdica y/o infartos de miocardio.

*** Síndrome coronario agudo por hipersensibilidad.

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.

Población pediátrica-Uso intravesical

La seguridad de SonoVue después de la administración intravesical se basa en la evaluación de la bibliografía publicada que implica el uso de SonoVue en más de 6000 pacientes pediátricos (rango de edades de 2 días a 18 años). No se notificaron reacciones adversas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Habida cuenta de que hasta la fecha no se han comunicado casos de sobredosis, no se han identificado signos ni síntomas de sobredosis. En un estudio en Fase I se administró a voluntarios sanos dosis de hasta 52 ml de SonoVue sin que apareciesen acontecimientos adversos graves. En el caso de sobredosis, 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: V08DA05.

El hexafluoruro de azufre es un gas inerte e inocuo, poco soluble en soluciones acuosas. Existen informes bibliográficos sobre el uso del gas en el estudio de la fisiología respiratoria y en la retinopexia respiratoria. La adición de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) 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 reflectividad es dependiente de la concentración de microburbujas y de la frecuencia de la onda ultrasónica. 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.

Uso intravenoso

A las dosis clínicas propuestas para administración intravenosa, 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.

Uso intravesical

Para la ultrasonografía del tracto urinario excretor en pacientes pediátricos, tras la administración intravesical, SonoVue aumenta la intensidad de la señal de los fluidos dentro de la uretra, vejiga, uréteres y pelvis renal, y facilita la detección del reflujo de fluidos desde la vejiga hacia los uréteres. La eficacia de SonoVue para la detección/exclusión del reflujo vesicoureteral se estableció en dos estudios abiertos de centro único publicados. La presencia o ausencia de reflujo vesicoureteral con ultrasonido con SonoVue se comparó con el estándar de referencia radiográfico. En uno de los estudios que incluían 183 pacientes (366 unidades riñón-uréter), el ultrasonido con SonoVue fue verdaderamente positivo en 89 de 103 unidades con reflujo y verdaderamente negativo en 226 de 263 unidades sin reflujo. En el segundo estudio que incluía 228 pacientes (463 unidades riñón-uréter), el ultrasonido con SonoVue fue verdaderamente positivo en 57 de 71 unidades con reflujo y verdaderamente negativo en 302 de 392 unidades sin reflujo.

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 humanos, 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% y la semivida terminal fue similar a la medida en voluntarios sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, 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.

Se estudió también la tolerancia intravesical local de SonoVue. Se realizó un estudio de dosis única y otro de dosis repetida, ambos seguidos de un período sin tratamiento, en ratas hembra en donde se evaluó la toxicidad local a través de exámenes macroscópicos e histopatológicos de ambos riñones, uréteres, vejiga urinaria y uretra. No se observó ninguna lesión asociada al estudio en ninguno de los órganos examinados, especialmente en la vejiga urinaria, tanto para el estudio de dosis única como de dosis repetida. Por lo tanto, se concluyó que SonoVue es bien tolerado por el tracto urinario de la rata.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Macrogol 4000

Distearoilfosfatidilcolina

Dipalmitoilfosfatidilglicerol de sodio

Ácido Palmítico

Disolvente:

Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

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 medicamento se debe utilizar inmediatamente. De no ser así, serán responsabilidad del usuario los tiempos y condiciones de almacenamiento.

6.4 Precauciones especiales de conservación

El medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de vidrio incoloro Tipo I que contiene 25 mg de polvo seco, liofilizado en una atmósfera de hexafluoruro de azufre cerrado con un tapón gris de goma butílica y sellado con una cápsula de

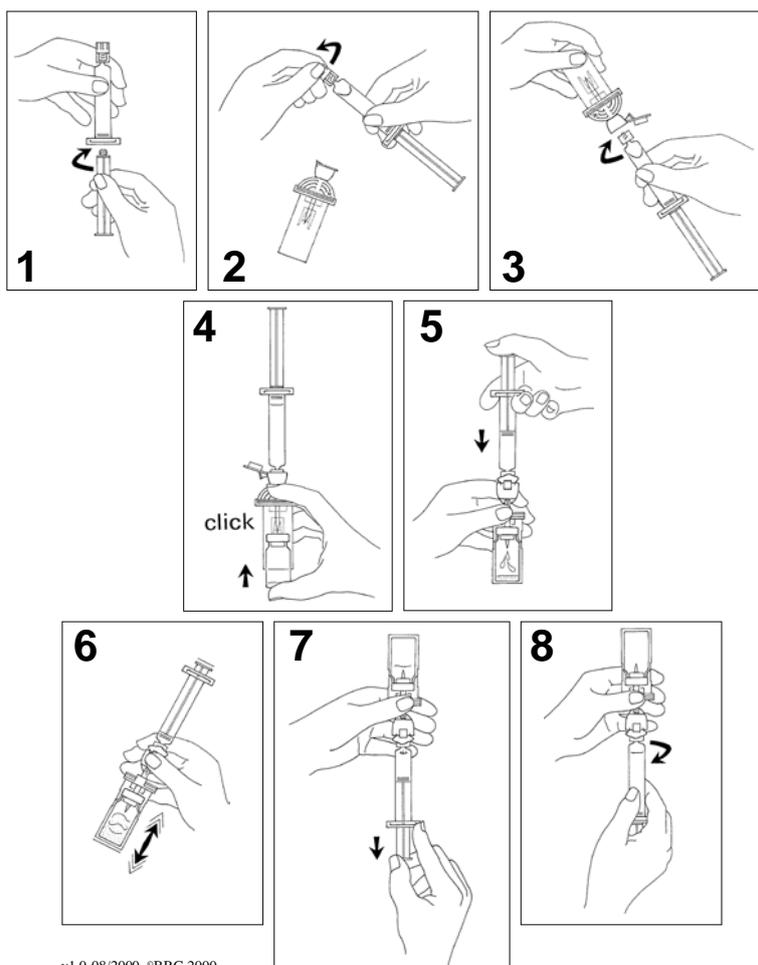
aluminio con disco flip-off. Un sistema de transferencia (MiniSpike).

Jeringa precargada de vidrio Tipo I transparente con 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

SonoVue se debe preparar antes de su empleo inyectando a través del septo 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) 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 jeringa como se detalla a continuación:



1. Conectar el émbolo a la jeringa, enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj.
2. Abrir el blíster del sistema de transferencia MiniSpike y extraer el tapón de la jeringa.
3. Abrir el tapón del sistema de transferencia y conectar la jeringa enroscándola en el sentido de las agujas del reloj.
4. Retirar el disco 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 jeringa en el vial, empujando el émbolo.
6. Agitar vigorosamente durante 20 segundos para mezclar los contenidos del vial para obtener un líquido lechoso homogéneo.
7. Invertir el sistema y extraer cuidadosamente SonoVue en la jeringa.
8. Desenroscar la jeringa del sistema de transferencia.

No utilizar si el líquido obtenido es transparente y/o si se observan partes sólidas del liofilizado en la suspensión.

SonoVue se debe administrar inmediatamente mediante inyección en una vena periférica para su uso en electrocardiografía y en imágenes vasculares Doppler en adultos o por administración intravesical para uso en ultrasonografía del tracto urinario excretor en pacientes pediátricos.

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

El vial es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/177/002

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

Fecha de la primera autorización: 26 de marzo de 2001.

Fecha de la última renovación: 24 de abril de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EUDR) prevista en el artículo 107ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SonoVue 8 microlitros/ml polvo y disolvente para dispersión inyectable hexafluoruro de azufre

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de la dispersión contiene 8 µl de microburbujas de hexafluoruro de azufre, equivalente a 45 microgramos.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Macrogol 4000, distearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol de sodio, ácido palmítico.
Disolvente: cloruro de sodio 9 mg/ml.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo, 1 jeringa precargada de disolvente, 1 sistema de transferencia.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o intravesical
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/177/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

SonoVue 8 microlitros/ml de polvo para dispersión inyectable
hexafluoruro de azufre

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa o intravesical

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 mg de polvo

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml
Disolvente para SonoVue

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

SonoVue 8 microlitros/ml polvo y disolvente para dispersión inyectable

hexafluoruro de azufre

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es SonoVue y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SonoVue
3. Cómo usar SonoVue
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SonoVue
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SonoVue y para qué se utiliza

SonoVue está indicado únicamente para uso diagnóstico.

SonoVue es un agente de contraste para ecografías que contiene microburbujas rellenas de un gas denominado hexafluoruro de azufre.

Si usted es un adulto, SonoVue le ayuda a obtener ecografías más nítidas del corazón, de vasos sanguíneos y/o de tejidos del hígado y la mama.

SonoVue ayuda a obtener imágenes más claras del tracto urinario en niños.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SonoVue

No use SonoVue:

- Si es alérgico a hexafluoruro de azufre o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si el médico le ha dicho que tiene una derivación cardíaca de derecha a izquierda.
- Si padece hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar > 90 mm Hg).
- Si padece hipertensión no controlada.
- Si padece un síndrome de *distress* respiratorio del adulto (una enfermedad grave que se caracteriza por una inflamación diseminada en los pulmones).
- Si le han indicado que no tome dobutamina (un medicamento que estimula el corazón) debido a la enfermedad cardíaca grave que padece.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si en los últimos 2 días ha padecido:

- episodios de angina o dolor en el pecho (torácico) frecuentes y/o repetidos, especialmente si usted tiene una historia de enfermedad cardíaca,
- cambios recientes en su electrocardiograma.

Consulte a su médico antes de que le administren SonoVue si:

- ha padecido recientemente un infarto de miocardio o se ha sometido recientemente a una intervención coronaria,
- padece angina de pecho, dolor en el pecho o cardiopatía grave,
- padece trastornos graves del ritmo cardíaco,
- la cardiopatía que padece ha empeorado últimamente,
- padece una inflamación cardíaca aguda de la membrana del corazón (endocarditis),
- tiene implantadas válvulas cardíacas artificiales,
- padece una inflamación o infección generalizadas agudas,
- tiene problemas conocidos de coagulación de la sangre,
- padece una enfermedad renal o hepática graves,

Si le administran SonoVue de forma conjunta con un medicamento, un ejercicio o un dispositivo que estimulen el corazón para visualizar su actividad en situación de esfuerzo, monitorizarán su actividad cardíaca, tensión arterial y ritmo cardíaco.

SonoVue contiene macrogol, un ingrediente también conocido como polietilenglicol (PEG). Se han notificado casos de reacciones alérgicas graves. Puede haber un mayor riesgo de reacciones graves en pacientes con reacciones alérgicas previas a la PEG. Informe a su médico si ha tenido reacciones alérgicas previas a productos que contienen PEG.

Para controlar el riesgo de reacciones alérgicas graves, es necesaria una estrecha supervisión médica durante al menos 30 minutos después de la administración de SonoVue.

Niños y adolescentes

Para pacientes menores de 18 años, SonoVue solo puede utilizarse para ultrasonido del tracto urinario.

Uso de SonoVue con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En concreto, informe a su médico si está tomando beta bloqueantes (medicamentos para tratar las cardiopatías y la hipertensión o que se administran en forma de colirios para tratar el glaucoma).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si SonoVue pasa a la leche materna. No obstante, se debe interrumpir la lactancia durante dos o tres horas después de la ecocardiografía.

Conducción y uso de máquinas

SonoVue no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

SonoVue contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar SonoVue

SonoVue se lo administrará el personal médico o sanitario debidamente cualificado en este tipo de exploraciones.

Para la ecografía del corazón o de sus vasos sanguíneos y/o los tejidos del hígado y la mama en adultos: la dosis que se administrará en una vena se calculará en función de la parte del cuerpo que le vayan a examinar. La dosis recomendada es de 2 o 2,4 ml por paciente. Esta dosis puede repetirse en caso necesario hasta un máximo de 4,8 ml.

Para la ecografía del tracto urinario en niños: la dosis recomendada es de 1 ml por paciente, para administrarse en la vejiga como se indica a continuación:

Tras el vaciado de su vejiga, se introducirá una solución salina dentro de su vejiga a través de un tubo delgado. A continuación, SonoVue se administrará a través del tubo delgado y seguidamente se administrará la solución salina para continuar llenando la vejiga. El llenado y vaciado de la vejiga con solución salina puede repetirse si es necesario.

Si usted padece un problema pulmonar o cardíaco serio, el personal médico le vigilará estrechamente durante la inyección de SonoVue y durante al menos 30 minutos después de esta.

Si usa más SonoVue del que debe

Es improbable que se produzca una sobredosis, puesto que SonoVue lo administra el facultativo médico. En caso de que se produzca una sobredosis, el médico tomará las medidas adecuadas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos secundarios de SonoVue son raros y no suelen ser graves. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos graves y pueden necesitar tratamiento.

Informe a su médico inmediatamente si aprecia cualquiera de los siguientes efectos adversos, porque podría necesitar tratamiento médico: hinchazón de cara, labios, boca o garganta que pueda dificultar tragar o respirar; erupción cutánea; urticaria; hinchazón de las manos, pies o tobillos.

A continuación, se indican los efectos adversos que se han comunicado con el uso de SonoVue:

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Dolor de cabeza,
- Entumecimiento,
- Mareos,
- Extraño sabor en la boca,
- Enrojecimiento,
- Malestar en el pecho,
- Sensación de malestar (náuseas),
- Dolor abdominal,
- Erupción cutánea,
- Sensación de calor,
- Reacciones locales donde se aplicó la inyección, tales como: dolor o una sensación inusual en el lugar de la inyección.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Visión borrosa,

- Disminución de la presión arterial,
- Prurito,
- Dolor de espalda,
- Dolor en general,
- Dolor en el pecho,
- Fatiga,
- Reacciones alérgicas graves y menos graves (incluyendo enrojecimiento de la piel, disminución de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, falta de aire, pérdida de consciencia, paro cardíaco/cardio-respiratorio o reacción más grave acompañada de dificultad para respirar y mareo).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dolor de pecho, que se extiende hasta el cuello o al brazo izquierdo, ya que podría ser síntoma de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis.
- Desmayo,
- En alguno de los casos de reacciones alérgicas en pacientes con angiocardopatía se han comunicado casos de falta de aporte de oxígeno al corazón o parada cardíaca,
- Vómitos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SonoVue

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

La dispersión de SonoVue se le debe administrar en 6 horas desde su preparación.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de SonoVue

- El principio activo es hexafluoruro de azufre en forma de microburbujas.
- Los demás componentes son: macrogol 4000, distearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol de sodio, ácido palmítico.

La jeringa de vidrio contiene una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

Aspecto del producto y tamaño del envase

SonoVue es un kit que incluye un vial de vidrio con polvo blanco, una jeringa de vidrio que contiene el disolvente y un sistema de transferencia.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

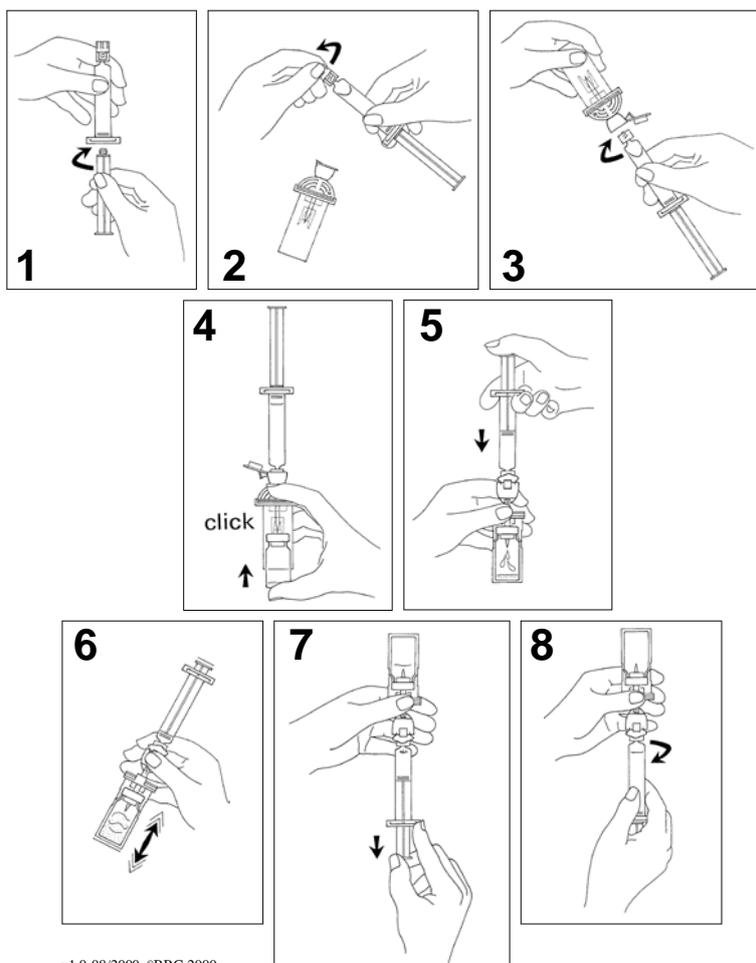
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Si no se usa de inmediato SonoVue tras su reconstitución, la dispersión se agitará de nuevo antes de extraerla con la jeringa.

El medicamento es únicamente para una sola exploración. Todo volumen restante sin usar al final de una exploración se debe desechar.

Instrucciones de reconstitución:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Conectar el émbolo a la jeringa, enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj.
2. Abrir el blíster del sistema de transferencia MiniSpike y extraer el tapón de la jeringa.
3. Abrir el tapón del sistema de transferencia y conectar la jeringa enroscándola en el sentido de las agujas del reloj.
4. Retirar el disco 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 jeringa en el vial, empujando el émbolo.
6. Agitar vigorosamente durante 20 segundos para mezclar los contenidos del vial para obtener un líquido lechoso homogéneo.
7. Invertir el sistema y extraer cuidadosamente SonoVue en la jeringa.
8. Desenroscar la jeringa del sistema de transferencia.

Después de la reconstitución, SonoVue es una dispersión homogénea de color blanco lechoso.

No utilizar si el líquido obtenido es transparente y/o si se observan partes sólidas del liofilizado en la suspensión.

La dispersión inyectable SonoVue se debe administrar en las seis horas posteriores a su preparación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.