SONOVUE®
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
SonoVue®, 8 µl/ ml, polvere e solvente per dispersione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni mL della dispersione contiene 8 µl di esafluoruro di zolfo nelle microbolle, equivalenti a 45 microgrammi. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere e solvente per dispersione iniettabile. Polvere bianca. Solvente limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche Medicinale solo per uso diagnostico. SonoVue® è indicato per l'uso in ultrasonografia allo scopo di incrementare l'ecogenicità del sangue, o dei fluidi nel tratto urinario che a sua volta comporta un miglioramento del rapporto segnale/rumore. SonoVue® deve essere somministrato a pazienti per i quali l'esame senza mezzo di contrasto non è decisivo. **Ecocardiografia** SonoVue® è un mezzo di contrasto ecocardiografico in grado di attraversare il circolo polmonare, indicato nei pazienti adulti con sospetta o accertata patologia cardiovascolare in grado di opacizzare le camere cardiache e migliorare la definizione del bordo endocardico ventricolare sinistro. **Doppler dei grandi vasi** SonoVue® migliora l'accuratezza diagnostica nella individuazione oppure esclusione di anomalie a carico delle arterie cerebrali, delle carotidi extracraniche oppure delle arterie periferiche in pazienti adulti, grazie ad un miglioramento del rapporto segnale Doppler rumore. Nello studio del circolo portale in pazienti adulti, SonoVue® migliora la qualità dell'immagine Doppler del flusso e la durata clinicamente utile dell'incremento del segnale. **Doppler del microcircolo** Durante l'esame eco Doppler in pazienti adulti, SonoVue® migliora la visualizzazione della vascolarizzazione delle lesioni del fegato e della mammella, consentendo una più specifica caratterizzazione della lesione. **Ecografia delle vie escretrici urinarie** SonoVue® è indicato per l'uso in ecografia delle vie escretrici urinarie in pazienti pediatrici, dalla nascita a 18 anni, per rilevare la presenza di reflusso vescico ureterale. Per limitazioni nella interpretazione di esami ecografici dell'apparato escretore negativi si rimanda alle sezioni 4.4 e 5.1. - **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Questo prodotto deve essere utilizzato esclusivamente da personale medico esperto nella diagnostica ecografica. Apparecchiature di emergenza e personale specializzato devono essere immediatamente disponibili. Posologia *Uso endovenoso* Le dosi raccomandate di SonoVue® negli adulti sono: Ecocardiografia B mode, a riposo o da sforzo: 2 mL. Doppler vascolare: 2,4 mL. Nel corso di ogni singolo accertamento diagnostico, quando ritenuto utile dal medico, è possibile effettuare una seconda iniezione alla dose raccomandata. **Pazienti anziani** Le dosi raccomandate per la somministrazione endovenosa sono indicate anche nei pazienti anziani. **Pazienti pediatrici** L'efficacia e la sicurezza dell'uso di SonoVue® in soggetti di età inferiore ai 18 anni non sono state valutate per la somministrazione endovenosa e per l'uso in ecocardiografia e Doppler vascolare. *Uso endovescicale* In pazienti pediatrici la dose raccomandata di SonoVue® è 1 mL. Modo di somministrazione Per le istruzioni di ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere la sezione 6.6. *Uso endovenoso* Una volta aspirato nella siringa, SonoVue® deve essere iniettato immediatamente in una vena periferica. Ogni iniezione di SonoVue® deve essere seguita dalla somministrazione di 5 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). *Uso endovescicale* Dopo inserimento in vescica, in condizioni di sterilità, di un catetere sterile di tipo 6F-8F, la vescica viene svuotata dell'urina presente e poi riempita con soluzione fisiologica (soluzione sterile di cloruro di sodio 0,9%) approssimativamente per un terzo o per metà del volume totale stimato [(anni di età + 2) x 30] mL. SonoVue® è poi somministrato attraverso un catetere vescicale. La somministrazione di SonoVue® è seguita dal riempimento completo della vescica con soluzione fisiologica fino a quando il paziente non avverte lo stimolo alla minzione o l'operatore avverte il primo segno di resistenza alla somministrazione. L'ultrasonografia di vescica e reni viene eseguita durante il riempimento e lo svuotamento della vescica. Subito dopo il primo svuotamento, la vescica può essere riempita di nuovo con soluzione fisiologica per un secondo ciclo di svuotamento e imaging, senza il bisogno di una seconda somministrazione di SonoVue®. Si raccomanda un indice meccanico basso (≤0,4) per l'imaging di vescica, ureteri, e reni durante l'esame ecografico con contrasto. - **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi eccipiente elencato nella sezione 6.1. L'uso endovenoso di SonoVue® è controindicato in pazienti con noti shunts destro - sinistro, nei pazienti affetti da ipertensione polmonare severa (pressione in arteria polmonare > 90 mmHg), da ipertensione sistemica non controllata e nei pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio dell'adulto. SonoVue® non deve essere somministrato in associazione a dobutamina in pazienti con un quadro clinico di sospetta instabilità cardiovascolare in cui la Dobutamina è controindicata. **- 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** *Reazioni da ipersensibilità* Gravi reazioni di ipersensibilità sono state osservate durante o poco dopo la somministrazione di SonoVue in pazienti senza una precedente esposizione a prodotti a base di microbolle di esafluoruro di zolfo, inclusi pazienti con precedenti reazioni di ipersensibilità al macrogol, noto anche come polietilenglicole (PEG) (vedere paragrafo 4.8). SonoVue contiene PEG (vedere paragrafo 6.1). Ci può essere un aumento del rischio di reazioni gravi in pazienti con precedenti reazioni di ipersensibilità al PEG. Si raccomanda di tenere tutti i pazienti sotto stretto controllo medico durante e per almeno 30 minuti dopo la somministrazione di SonoVue per monitorare il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.2). E' necessario porre attenzione nel trattamento dell'anafilassi con epinefrina in pazienti in terapia con farmaci beta bloccanti dal momento che la risposta può essere scarsa o si possono verificare effetti indesiderabili alfa-adrenergici o vagotonici (ipertensione, bradicardia). *Uso endovenoso* **Pazienti con quadro cardiopolmonare instabile** Nei pazienti ad alto rischio per i quali esiste l'indicazione clinica deve essere effettuato il monitoraggio elettrocardiografico e si raccomanda un'attenta supervisione medica. È necessario porre particolare attenzione quando si somministra SonoVue® in pazienti con sindrome coronarica acuta di recente evoluzione o con ischemia cardiaca clinicamente instabile, che includono: infarto del miocardio in corso o in evoluzione; angina tipica a riposo nei 7 giorni precedenti l'esame; peggioramenti significativi della sintomatologia cardiaca nei 7 giorni che precedono l'esame; interventi chirurgici recenti a livello delle arterie coronariche o altri fattori che suggeriscono instabilità clinica (per esempio recenti alterazioni del tracciato ECG, o alterazioni di carattere clinico o dei dati di laboratorio); insufficienza cardiaca acuta, insufficienza cardiaca di classe III, IV o aritmie di grado severo perchè reazioni avverse di tipo allergico e/o di tipo vasodilatatorio possono porre questi pazienti in pericolo di vita. In questi pazienti SonoVue® deve essere somministrato dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e i segni vitali devono essere attentamente monitorati durante e dopo la somministrazione. È necessario sottolineare che gli effetti dell'ecocardiografia sotto stress non solo possono indurre un episodio ischemico ma anche che gli stessi fattori di stress possono indurre effetti prevedibili, dose dipendenti sul sistema cardiovascolare (per esempio aumento della frequenza cardiaca, della pressione ed attività ventricolare ectopica per la dobutamina, o diminuzione della pressione per l'adenosina e dipiridamolo) così come delle reazioni da ipersensibilità non prevedibili. Pertanto, se SonoVue deve essere usato per esami di ecocardiografia sotto stress, i pazienti devono essere in condizioni stabili, verificate tramite l'assenza di dolore toracico o di cambiamenti del tracciato ECG nei due giorni precedenti l'esame. Inoltre l'ECG e la pressione sanguigna devono essere monitorati durante ecocardiografia con SonoVue in associazione con stress farmacologico (ad esempio con dobutamina). **Altre patologie concomitanti** Prestare attenzione quando si somministra il prodotto a pazienti con: endocardite acuta, protesi valvolari cardiache, flogosi sistemica acuta e/o sepsi, stati ipercoagulativi e/o malattia tromboembolica recente e con nefropatia oppure epatopatia in fase terminale, poiché durante gli studi clinici, il numero di pazienti, affetti da queste patologie, trattati con SonoVue® è stato limitato. **Interpretazione dell'urosonografia minzionale con SonoVue® e limitazioni di impiego** Casi di falso negativo possono essere osservati con urosonografia minzionale con SonoVue® e non sono stati chiariti (vedere la sezione 5.1). **Raccomandazioni tecniche** Studi sugli animali hanno indicato che l'utilizzo di alcuni mezzi di contrasto per ecografia può portare a delle reazioni avverse biologiche (danni endoteliali, rottura dei capillari), per interazione con il segnale ecografico. Sebbene questi effetti biologici non siano stati osservati nell'uomo, si raccomanda l'utilizzo di un basso indice meccanico. **Eccipienti** Questo medicinale presenta un contenuto in sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) per dose ed e' pertanto classificabile 'senza sodio'. **- 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica. **- 4.6 Gravidanza ed allattamento e fertilità** Gravidanza: Non sono disponibili dati clinici relativi all'impiego di SonoVue® in gravidanza. Studi animali non dimostrano effetti dannosi durante la gravidanza, lo sviluppo embrio fetale, il parto oppure nello sviluppo postnatale (vedere la sezione 5.3 per i dati preclinici di sicurezza). Come misura cautelativa, è preferibile evitare l'uso di SonoVue® durante la gravidanza. Allattamento Non è noto se l'esafluoruro di zolfo viene escreto nel latte materno. Tuttavia, grazie alla sua rapida eliminazione dall'organismo durante la fase espiratoria, si ritiene che l'allattamento possa essere ripreso due o tre ore dopo la somministrazione di SonoVue®. Fertilità Non sono disponibili studi clinici. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti dannosi sulla fertilità. **- 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine** SonoVue® ha effetto nullo o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **- 4.8 Effetti indesiderati** Soggetti adulti - Uso endovenoso La sicurezza di SonoVue® dopo somministrazione endovenosa è stata valutata in 4653 pazienti adulti che hanno partecipato a 58 studi clinici. Di solito gli effetti indesiderati dopo somministrazione endovenosa di SonoVue® sono stati transitori e si sono risolti in modo spontaneo

Classificazione sistemica Organica	Reazioni avverse		
	Frequenza		
	Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)	Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)	Non conosciuto. Non può essere valutato dai dati disponibili
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità*	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, parestesia, capogiro, alterazione del gusto		Reazione vasovagale
Patologie dell'occhio		Visione sfocata	
Patologie cardiache			Infarto miocardico** Ischemia miocardica** Sindrome di Kounis***
Patologie vascolari	Vasodilatazione	Ipotensione	
Patologie gastrointestinali	Nausea, Dolore addominale		Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere al torace, reazioni al sito di iniezione, sensazione di caldo	Dolore al torace, dolore, fatica	

* Casi indicativi di ipersensibilità possono includere: eritema cutaneo, bradicardia, ipotensione, dispnea, perdita di coscienza, arresto cardiaco/cardiorespiratorio, anafilassi, shock anafilattico.
** In alcuni casi di ipersensibilità, in pazienti con preesistente patologia coronarica, sono stati anche segnalati ischemia miocardica e/o infarto del miocardio.
***Sindrome coronarica acuta di natura allergica

senza effetti residui. Negli studi clinici, le reazioni avverse riportate più frequentemente sono: cefalea, reazione al sito di iniezione e nausea. Le reazioni avverse sono classificate sulla base della classificazione sistemica organica e della frequenza, usando la convenzione seguente: Molto comune (≥ 1/10), Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), Non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), Raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1000), Molto raro (< 1/10.000), Non conosciuto (non può essere valutato dai dati disponibili).

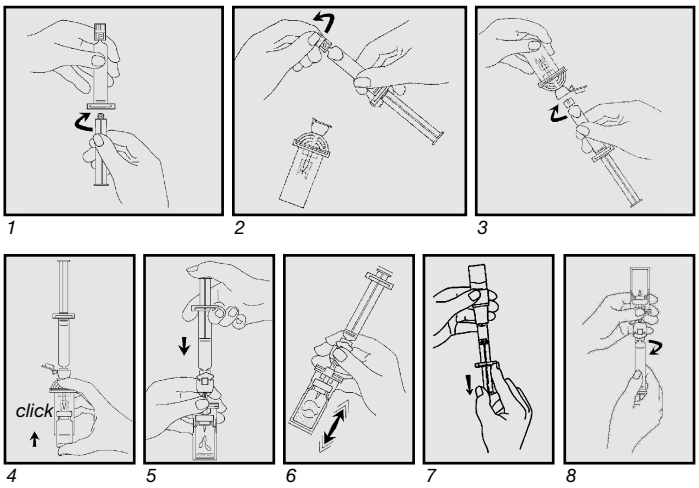
In casi molto rari sono stati riportati eventi fatali in associazione temporale all'uso di SonoVue. In tutti questi casi i pazienti erano già ad elevato rischio per gravi complicanze cardiache, che potrebbero essere state di per sè la causa del decesso. **Popolazione pediatrica - Uso endovescicale** La sicurezza di SonoVue dopo somministrazione endovescicale si è basata sulla valutazione della letteratura che comprende l'utilizzo di Sono Vue in oltre 6000 pazienti pediatrici (età compresa fra 2 giorni e 18 anni). Non si sono evidenziate reazioni avverse. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle rezioni avverse sospette che si verficano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo: https://aifa.gov.it/content/segnlazioni-reazioni-avverse
4.9 Sovradosaggio Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio e non è quindi stato possibile identificarne i segni e i sintomi. In uno studio di Fase I nel volontario sano, sono state somministrate dosi fino a 52 ml, senza registrare alcuna manifestazione di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione e sottoposto a trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto ecografico, codice ATC: V08DA05
L'esafluoruro di zolfo è un gas inerte, innocuo, scarsamente solubile in soluzione acquosa. Esistono dati di letteratura relativi all'impiego di questo gas nello studio della fisiologia respiratoria e della retinopessia pneumatica. L'aggiunta di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in soluzione iniettabile alla polvere di liofilizzato associata ad una forte agitazione comporta la produzione di microbolle di esafluoruro di zolfo. Le microbolle hanno un diametro medio di circa 2,5 µm, il 90% ha un diametro inferiore a 6 µm ed il 99% ha un diametro inferiore a 11 µm. Ogni millilitro di SonoVue® contiene 8 µl di microbolle. L'intensità del segnale di ritorno è dipendente dalla concentrazione delle microbolle e dalla frequenza dell'onda ultrasonora. L'interfaccia tra la bolla di esafuoruro di zolfo ed il mezzo acquoso agisce da riflettore dell'onda ultrasonora incrementando così la ecogenicità del sangue ed il contrasto tra il sangue ed i tessuti circostanti. Alla dose clinica consigliata per la somministrazione endovenosa, SonoVue® ha dimostrato di migliorare significativamente l'intensità del segnale per piu' di 2 minuti in ecocardiografia B mode e da 3 a 8 minuti nella diagnostica Doppler dei grandi vasi e del microcircolo. **Uso endovescicale** Per l'ultrasonografia del tratto escretore urinario nei pazienti pediatrici, dopo somministrazione endovescicale, SonoVue® aumenta l'intensità di segnale dei fluidi in uretra, vescica, ureteri, e pelvi renale, e facilita il rilevamento del reflusso di fluidi dalla vescica nell'uretere. L'efficacia di SonoVue® per l'identificazione/esclusione del reflusso vescicouretrale è stata stabilita in due studi pubblicati monocentrici, in aperto. La presenza o l'assenza del reflusso vescicouretrale con ultranosografia con SonoVue® è stata confrontata con lo standard radiografico di riferimento. In uno studio di 183 pazienti (366 unità rene-uretere), l'ultrasonografia con SonoVue® è risultata correttamente positiva in 89 su 103 unità con reflusso e correttamente negativa in 226 su 263 unità senza reflusso. In un secondo studio di 228 pazienti (463 unità rene-uretere), l'ultrasonografia con SonoVue® è risultata correttamente positiva in 57 su 71 unità con reflusso e correttamente negativa in 302 su 392 unità senza reflusso. **- 5.2 Proprietà farmacocinetiche** Il quantitativo totale di esafluoruro di zolfo somministrato a scopo diagnostico è minimo (in una dose da 2 ml le microbolle contengono 16 µl di gas). L'esafluoruro di zolfo si scioglie nel sangue e viene successivamente eliminato con l'aria espirata. Dopo somministrazione intravenosa nel volontario sano di dosi singole di SonoVue® da 0,03 e 0,3 ml/Kg (circa 1 e 10 volte la dose massima prevista), l'esafluoruro di zolfo è stato rapidamente eliminato. La emivita terminale media è stata di 12 minuti (da 2 a 33 minuti). Oltre l'80% della dose somministrata di esafluoruro di zolfo è stata rilevata con l'aria espirata entro 2 minuti dopo la somministrazione e quasi il 100% dopo 15 minuti. In pazienti affetti da fibrosi polmonare interstiziale diffusa, la percentuale della dose di gas misurata nell'aria espirata ha raggiunto il 100% e l'emivita terminale è risultata simile a quella registrata nei volontari sani. **- 5.3 Dati preclinici di sicurezza** Sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e dell'esame della riproduzione, i dati preclinici non dimostrano alcun rischio particolare per l'uomo. Le lesioni ciecali, osservate in alcuni studi di tossicità per somministrazioni ripetute nei ratti ma non nelle scimmie, non rivestono alcuna rilevanza per l'uomo ai dosaggi e modalità di somministrazione consigliati. La tollerabilità locale endovescicale di SonoVue® e' stata valutata. In uno studio a dose singola ed uno studio a dose ripetuta, entrambi seguiti da un periodo di sospensione dal trattamento, in ratti femmina; la tossicità locale e' stata valutata mediante esame macroscopico e istopatologico di entrambi i reni, ureteri, vescica urinaria e uretra. Non si è evidenziata alcuna lesione correlata al mezzo di contrasto in alcun organo esaminato, in particolare vescica urinaria, sia nello studio a dose singola che ripetuta. Si è quindi concluso che SonoVue® è ben tollerato nel tratto urinario del ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti *Polvere*: Macrogol 4000 - Distearoilfosfatidilcolina - Dipalmitoilfosfatidilglicerolo sodico - Acido palmitico. *Solvente***:** Cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in soluzione iniettabile. **- 6.2 Incompatibilità** Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci ad eccezione di quelli elencati nella sezione 6.6. **- 6.3 Periodo di validità** 2 anni. Dopo ricostituzione, il prodotto è stabile fino a 6 ore. Al fine di garantirne la sterilità, il prodotto medicinale deve essere usato immediatamente. In caso contrario, ogni responsabilità riguardo alle condizioni ed i tempi di conservazione è a carico di chi ne fa uso. **- 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna speciale precauzione per la conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere la sezione 6.3. **- 6.5 Natura e contenuto del contenitore** Flaconcino di vetro incolore di tipo I contenente 25 mg di polvere secca di liofilizzato in un'atmosfera di esafluoruro di zolfo chiusa da un tappo di gomma grigio in butile e sigillato con una guarnizione di alluminio a disco. Sistema di trasferimento MiniSpike. Siringa pre-riempita di vetro incolore Tipo I contenente 5 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in soluzione iniettabile. **- 6.6 Precauzioni particolari per l'impiego e lo smaltimento** Prima dell'uso, controllare che il tappo ed il contenitore siano integri. Prima dell'uso, SonoVue® deve essere ricostituito iniettando 5 ml di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in soluzione iniettabile all'interno del flaconcino attraverso il tappo. Il flaconcino deve essere poi agitato energicamente per 20 secondi ed il volume di dispersione desiderato può essere quindi aspirato in una siringa come segue:



1. Connettere lo stantuffo avvitandolo nella siringa in senso orario.
2. Aprire la confezione del sistema di trasferimento MiniSpike e rimuovere il tappo dell'ago della siringa.
3. Aprire il tappo del sistema di trasferimento e connettere la siringa al sistema di trasferimento avvitandola in senso orario.
4. Rimuovere il disco protettivo dal flaconcino. Inserire il flaconcino nel manicotto trasparente del sistema di trasferimento e premere con decisione per bloccare il flaconcino nella sua sede.
5. Svuotare il contenuto della siringa nel flaconcino premendo sullo stantuffo.
6. Agitare energicamente per 20 secondi per miscelare tutto il contenuto del flaconcino (per ottenere un liquido bianco latteo omogeneo).
7. Invertire il sistema ed aspirare cautamente SonoVue® nella siringa.
8. Svitare la siringa dal sistema di trasferimento.

Non utilizzare se il liquido ottenuto è limpido e/o se nella sospensione si notano delle particelle solide di liofilizzato.
SonoVue® deve essere iniettato immediatamente utilizzando una vena periferica per l'uso in ecocardiografia e nel doppler vascolare in adulti o mediante somministrazione endovescicale per l'uso in ultrasonografia dell'apparato urinario nei pazienti pediatrici. In caso SonoVue® non venga utilizzato immediatamente dopo ricostituzione, la dispersione di microbolle va nuovamente agitata prima di essere aspirata nella siringa. La stabilità chimica e fisica della dispersione di microbolle è stata dimostrata fino a 6 ore. Ogni flaconcino è solo per uso singolo. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL 1077 ZX Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/177/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 26 marzo 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 24 aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

24 Giugno 2021
Le informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito dell'Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu

Classificazione ai fini di fornitura: USO OSPEDALIERO (OSP)
Classe di rimborsabilità: C
Prezzo al pubblico: € 101,27

BRACCO
LIFE FROM INSIDE

PX1065