

## **INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA**

### **1.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA:**

SonoVue

### **2.- DENOMINACIÓN GENÉRICA:**

Hexafluoruro de azufre

### **3.-FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:**

F.F. Polvo liofilizado para dispersión inyectable

Fórmula:

#### **SonoVue**

Composición:

Cada vial contiene

Polvo liofilizado 25 mg

Hexafluoruro de Azufre cs 1 atm

Vehículo cbp ..... 5 ml

Una vez reconstituido el producto:

1 ml de la dispersión contiene 8 µl de hexafluoruro de azufre en microburbujas, equivalentes a 45 microgramos

SonoVue® se utiliza para mejorar la imagen por ultrasonidos mejorando la ecogenicidad sanguínea y aumentando el contraste entre la sangre y el tejido que lo rodea.

Sonovue® es una dispersión que contiene pequeñas burbujas (microburbujas). Estas burbujas tienen un tamaño similar a la de un glóbulo rojo. Las burbujas actúan como un reflector del haz de ultrasonidos y proporcionan una mejor eco que el de los tejidos.

Sonovue® es un agente de contraste que refleja las ondas de ultrasonidos de manera diferente a partir de los tejidos del cuerpo y mejora la imagen de la exploración. Esto ayuda al médico a identificar la parte del cuerpo o vasos sanguíneos y diagnosticar Anomalías. SonoVue® se puede utilizar para las exploraciones de las cámaras del corazón, escaneos de los vasos sanguíneos y para evaluar las lesiones de mama y en el hígado.

### **4.- INDICACIONES:**

#### **INDICACIONES:**

Este producto es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de Contraste de Ultrasonido:

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 en pacientes en los que un estudio sin 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 cardíacas 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-ruído del Doppler.

SonoVue® aumenta la calidad de la imagen del Doppler de flujo 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.

## **5.- FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.**

Grupo farmacoterapéutico: Medio de contraste para ultrasonido

Código ATC: VO8DA

La incorporación de la solución de cloruro de sodio (0.9% w/v) para inyección al polvo liofilizado seguida de una agitación vigorosa resulta en la producción de microburbujas que contienen hexafluoruro de azufre. Las microburbujas tienen un diámetro medio de alrededor de 2.5 µm, con el 90% presentando un diámetro de menos de 8 µm y el 99% con un diámetro menor a 11 µm. Cada mililitro de SONOVUE contiene 8 µL de hexafluoruro de azufre dispersado en las microburbujas.

La interconexión entre la burbuja de hexafluoruro de azufre y el medio acuoso actúa como un reflector del haz de ultrasonido mejorando así la ecogenicidad de la sangre e incrementando el contraste entre la sangre y los tejidos circundantes.

La intensidad de la señal reflejada depende de la concentración de las microburbujas y de la frecuencia del haz de ultrasonido.

A las dosis clínicas propuestas, se ha demostrado que SONOVUE proporciona un marcado aumento en la intensidad de la señal de más de 2 minutos para la obtención de imágenes de modo B en la ecocardiografía y de 3 a 8 minutos para la obtención de imágenes con Doppler de los vasos y de las lesiones focales.

El hexafluoruro de azufre es un gas inocuo e inerte, escasamente soluble en soluciones acuosas.

El hexafluoruro de azufre [SF<sub>6</sub>], el componente activo en las microburbujas de SONOVUE, se disuelve en la sangre y posteriormente es exhalado.

Voluntarios adultos sanos de ambos géneros recibieron una única inyección intravenosa en bolo de 0.03 mL/kg y 0.3 mL/kg de SONOVUE, que corresponden aproximadamente a 1 y 10 veces las dosis recomendadas para el uso diagnóstico. Las concentraciones de SF<sub>6</sub> en la sangre alcanzaron su nivel máximo dentro de uno o dos minutos después de la inyección intravenosa de SONOVUE y después cayó muy

rápidamente. La vida media terminal del SF<sub>6</sub> en la sangre promedió aproximadamente 10 minutos para la dosis de 0.3 mL/kg. El área bajo la curva de SF<sub>6</sub> fue proporcional a la dosis a lo largo del rango de dosis que se estudió.

Distribución: En voluntarios sanos, los valores medios para el volumen de distribución aparente en estado estacionario de SF<sub>6</sub> fueron 341  $\mu$ L y 710  $\mu$ L para las dosis de SONOVUE de 0.03 mL/kg y 0.3 mL/kg, respectivamente. Es probable que estos valores excedan el verdadero volumen de distribución debido a la influencia de la extracción de primer paso por los pulmones (ver Eliminación).

No se ha estudiado la unión del SF<sub>6</sub> a las proteínas plasmáticas y la división en las células sanguíneas.

Metabolismo: El SF<sub>6</sub> no experimenta biotransformación.

Eliminación: El SF<sub>6</sub> contenido en SONOVUE es eliminado por medio de los pulmones. Veinte minutos después de la inyección, la recuperación acumulativa media del SF<sub>6</sub> en el aire espirado fue de 82%  $\pm$  20% (media  $\pm$  desviación estándar) en la dosis de 0.03 mL/kg y de 88%  $\pm$  26% (media  $\pm$  desviación estándar) en la dosis de 0.3 mL/kg. El SF<sub>6</sub> experimenta un grado substancial de eliminación de primer paso dentro de la circulación pulmonar; aproximadamente 40-50% del contenido de SF<sub>6</sub> fue eliminado en el aire espirado durante el primer minuto tras la inyección de SONOVUE. Los valores para la depuración corporal total aparente fueron altos (media > 8,000 L/hr para cada nivel de dosis), lo que fue consistente con la ávida extracción pulmonar de primer paso y con la muy rápida eliminación de SF<sub>6</sub> del cuerpo.

#### Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Disfunción Pulmonar: En los pacientes con disfunción pulmonar, las concentraciones en sangre de SF<sub>6</sub> llegaron a su nivel máximo en 1 a 4 minutos después de la administración de SONOVUE. La recuperación acumulativa de SF<sub>6</sub> en el aire espirado fue de 102%  $\pm$  18% (media  $\pm$  desviación estándar), y la vida media terminal del SF<sub>6</sub> en la sangre fue similar a la registrada en voluntarios sanos. Además, los cálculos de la depuración corporal total aparente fueron similares en los pacientes con la disfunción pulmonar más severa comparados con los voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de SONOVUE por razones de seguridad en pacientes con disfunción pulmonar.

Género: No se observaron diferencias consistentes o clínicamente significativas entre hombres y mujeres respecto a los parámetros de la farmacocinética del SF<sub>6</sub> en sujetos sanos.

Edad, Raza: No se ha evaluado el efecto de la edad o de la raza sobre la farmacocinética de SONOVUE.

Disfunción Renal o Hepática: Debido a que el SF<sub>6</sub> es eliminado a través de los pulmones, no se han realizado estudios de la farmacocinética del SF<sub>6</sub> en pacientes con disfunción renal o hepática.

Población Pediátrica: No se estudió la farmacocinética del SF<sub>6</sub> en pacientes pediátricos.

Pacientes de la Tercera Edad: No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los sujetos de la tercera edad y los sujetos más jóvenes en estudios clínicos. El resto de la experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de la tercera edad

y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una sensibilidad mayor de algunos de los individuos de más edad.

## **6.- CONTRAINDICACIONES**

Pregunte al paciente, si ha tenido una reacción alérgica en el pasado a SonoVue o cualquier otro agente de contraste de ultrasonido.

SonoVue no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad al hexafluoruro de azufre o a alguno de los excipientes.

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.

## **7.- PRECAUCIONES GENERALES:**

Se debe monitorear 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 un monitoreo del ECG y de la presión arterial durante la ecocardiografía realizada con SonoVue con estrés farmacológico (e.j. con dobutamina).

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 debe administrarse únicamente a estos pacientes tras una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo.

Se debe tener disponibilidad inmediata de un equipo de emergencia y personal entrenado para su uso.

En el caso de una reacción anafiláctica, los beta bloqueadores (incluyendo preparaciones oculares) pueden agravar la reacción. Los pacientes podrían no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones alérgicas.

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.

## **8.- PRECAUCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO.**

### **Embarazo**

Se tiene limitada información para el uso de hexafluoruro de azufre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de SonoVue durante e embarazo.

### **Lactancia**

Se desconoce si el hexafluoruro de azufre/metabolitos se excreta en la leche materna. Un riesgo en recién nacidos/infantes no puede ser excluido. SonoVue no debe usarse durante el periodo de lactancia.

## **9.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.**

Los efectos indeseables reportados con SonoVue son en general no serios, transitorios y se resolvieron espontáneamente sin efectos residuales.

En pruebas clínicas, las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron: dolor de cabeza (1.0%, reacción en sitio de inyección (0.8%) y náusea (0.5 %).

Ensayos clínicos realizados con las indicaciones aprobadas incluyeron 5878 sujetos adultos (5750 pacientes) en 65 ensayos clínicos.

La siguiente tabla contiene los reportes de reacción adversas procedentes de ensayos clínicos realizados con las indicaciones aprobadas.

El término más apropiado MedDRA (versión 17.0 ) se utiliza para describir una determinada reacción, sus síntomas y condiciones relacionadas.

\*ya que las reacciones no se observaron durante los ensayos clínicos con 5,878 sujetos, la mejor estimación es que su incidencia relativa es rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )

\*\*Casos insinuantes con la hipersensibilidad pueden incluir: eritema cutáneo, bradicardia, hipotensión, disnea, pérdida de conciencia, paro cardiorrespiratorio o shock anafiláctico

\*\*\*En algunos de los casos de hipersensibilidad, principalmente en pacientes con enfermedad subyacente de la arteria coronaria, isquemia de miocardio y / o infartos de miocardio también fueron reportados,

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacciones adversas			
	Ensayos clínicos en indicaciones aprobadas			Vigilancia post-marketing
	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco común (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)	Frecuencia no conocida*
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad **	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos, Parestesia, Disgeusia		Presincope
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos cardíacos				Infarto de miocardio *** Isquemia miocárdica ***
Trastornos vasculares		Rubor (enrojecimiento)	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náusea Dolor abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash	Prurito	
Musculoesquelético			Dolor de espalda	
Desordenes del tejido conectivo y ósea				
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Molestias en el pecho Reacción en el sitio de inyección Sensación de calor	Dolor en el pecho Dolor Fatiga	

El término más apropiado MedDRA (versión 17.0 ) se utiliza para describir una determinada reacción, sus síntomas y condiciones relacionadas.

\*ya que las reacciones no se observaron durante los ensayos clínicos con 5,878 sujetos, la mejor estimación es que su incidencia relativa es rara (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)

\*\*Casos insinuantes con la hipersensibilidad pueden incluir: eritema cutáneo, bradicardia, hipotensión, disnea, pérdida de conciencia, paro cardiorrespiratoria o shock anafiláctico

\*\*\*En algunos de los casos de hipersensibilidad, principalmente en pacientes con enfermedad subyacente de la arteria coronaria, isquemia de miocardio y / o infartos de miocardio también fueron reportados,

Análisis de electrocardiograma con utilización continua de 12 derivaciones de ECG para monitorear el uso de diferentes dosis de SonoVue, incluyendo un alto índice mecánico, no mostraron ningún efecto perjudicial sobre la electrofisiología cardíaca o sobre el patrón QTc.

No se observó una tendencia entre los eventos adversos y la dosis, la edad, el sexo, la formulación, o medicaciones concomitantes. La incidencia de eventos adversos fue similar en los pacientes con enfermedades cardíacas, anomalías vasculares, lesiones benignas o malignas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar intersticial difusa a la población en su conjunto. Durante la experiencia de vigilancia posterior a la comercialización, en casos muy raros, se han notificado desenlaces fatales, existiendo una asociación temporal con la utilización de SonoVue. La mayoría de estos pacientes tenían un riesgo subyacente elevado de complicaciones cardíacas mayores, lo que pudo contribuir al desenlace fatal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del producto. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a la empresa.

## **10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO.**

No se han realizado estudios de interacción específicos en humanos.

No se observaron interacciones con otros medicamentos en los estudios pre-clínicos cuando SONOVUE fue administrado en ratas junto con medicamentos antihipertensivos como nifedipina, propranolol y con medicamentos cardiovasculares como dinitrato de isosorbida y digoxina.

No se observó ninguna interacción en la actividad anticoagulante de la heparina cuando SONOVUE se administró concurrentemente en ratas, ni en la actividad antiplaquetaria de la aspirina sobre el plasma in vitro enriquecido con plaquetas.

No hubo una relación aparente respecto a la incidencia de eventos adversos en los estudios clínicos para pacientes recibiendo varias categorías de los medicamentos concomitantes más comunes, tales como terapia cardiovascular (incluyendo agentes beta-bloqueadores, diuréticos y otros antihipertensivos, agentes antitrombóticos y agentes que disminuyen el nivel de los lípidos en suero), agentes estresantes farmacológicos tales como arbutamina o dobutamina, terapia antiasmática y antidiabética, analgésicos, productos antiinflamatorios/ antirreumáticos, psicodélicos y psicoanalépticos.

## **11.- ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO.**

No se realizaron estudios de interacción entre medicamentos y pruebas de laboratorio específicos.

No se observaron interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio en los estudios clínicos que no pudieran ser explicados por las condiciones clínicas de los pacientes

## **12.- PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.**

Se encontró que SONOVUE es bien tolerado hasta en dosis altas en ratas y monos tanto en los estudios toxicológicos de una sola dosis como en los estudios toxicológicos de dosis repetidas.

Las lesiones cecales observadas en algunos estudios de dosis repetidas con ratas, pero no en monos, no son relevantes para los humanos bajo las condiciones normales de administración.

**Carcinogénesis**

No se realizaron estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de SONOVUE.

**Mutagénesis**

Las diversas pruebas in vitro e in vivo realizadas en organismos procarióticos, animales y linfocitos humanos cultivados con SONOVUE no revelaron ningún problema o problema potencial respecto a mutagénesis o daño cromosómico.

**Deterioro de la Fertilidad**

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis diarias de hasta al menos 17 veces y 35 veces la exposición humana diaria, respectivamente, con base en el área de la superficie corporal, y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño a los fetos debido a SONOVUE.

## **13.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.**

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

**Posología**

Las dosis recomendadas de SonoVue 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 dosificación también son aplicables a pacientes de edad avanzada.

**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.

**Forma de administración**

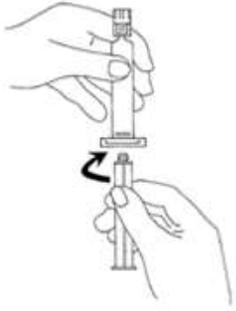
La dispersión de microburbujas se prepara antes de su utilización inyectando 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) al contenido del vial. Posteriormente el vial es agitado fuertemente durante unos 20 segundos hasta que el liofilizado esté completamente disuelto. El volumen deseado de esta dispersión puede entonces retirarse a una jeringa en cualquier momento hasta seis horas después de la reconstitución. Justo antes de aspirarlo a la jeringa se agitará el vial para resuspender las microburbujas. SonoVue deberá administrarse inmediatamente después de aspirarlo

a la jeringa para inyectarlo en una vena periférica. Cada inyección deberá ser seguida de una descarga de 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%)

Pasos para la reconstitución:

- Antes de la reconstitución de SonoVue, inspeccionar el equipo y sus componentes para detectar signos de daños. No utilice el kit si las tapas protectoras del vial y la jeringa precargada no están intactos o si el kit de muestra señales de daños.
- Llevar a cabo todas las medidas de reconstitución de SonoVue en condiciones asépticas.
- SonoVue se reconstituye mediante la inyección de los contenidos de jeringa precargada (5 ml Cloruro de Sodio 0.9% Inyección, USP) en el vial SonoVue utilizando los siguientes pasos ilustrados

Método de preparación



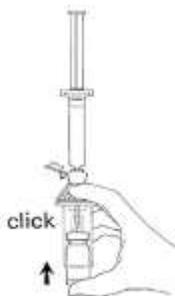
1. Conectar el émbolo a la jeringa, enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj.



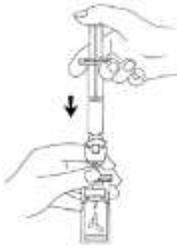
2. Abrir el blister del sistema de transferencia MiniSpike y extraer el tapón de la jeringa.



3. Abrir el tapón del sistema de transferencia y conectar la jeringa enroscándola en el sentido de las agujas del reloj.



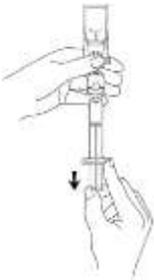
4. Retirar el disco protector del vial. Deslizar el vial en la lámina transparente del sistema de transferencia y presionar firmemente para ajustar el vial en su sitio.



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 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 jeringa. 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 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.

#### **14.-SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL.**

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

#### **15.- PRESENTACION.**

- SonoVue es un kit que incluye:

1 vial incoloro de vidrio Tipo I con cierre elastomérico conteniendo 25 mg de polvo liofilizado en una atmósfera de hexafluoruro de azufre

1 jeringa prellenada de vidrio Tipo I con 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ ml (0.9%)

1 sistema de transferencia MiniSpike.

- Caja múltiple con 10 kits de SonoVue

#### **16.- RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:**

Precauciones especiales de conservación

El producto sin reconstituir (Kit SonoVue) debe conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco no requiere condiciones especiales de conservación.

#### **17.- LEYENDAS DE PROTECCION.**

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento:

Una vez reconstituido SonoVue, la estabilidad química y física perdura durante 6 horas. Desde el punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, será responsabilidad del usuario los tiempos y condiciones de almacenamiento.

El vial es sólo para una única exploración. La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **18.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.**

Fabricado por:

Fabricado en Suiza por:

Bracco Suisse. S.A. Route de la Galaise 31, 1228 Plan-les-Ouates, Suiza

Importado y/o Distribuido en México por: JUSTESA IMAGEN MEXICANA, S.A. DE C.V.

Rancho 4 milpas, Km 1 Módulo 10 Carretera Tepetzotlán.

La Aurora MDC. Fase II, Sección H, Col. Exhacienda de San Miguel.

Cuautitlán Izcalli, Edo. De México, México.

#### **19.- N° de REGISTRO DEL MEDIO DE CONTRASTE (AGENTE DE DIAGNOSTICO) ANTE LA SECRETARIA**

Reg. N° \_\_\_\_\_

## INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

### 1.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

SonoVue

### 2.- DENOMINACIÓN GENERICA:

Hexafluoruro de azufre

### 3.-FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

F.F. Polvo liofilizado para dispersión inyectable

Fórmula:

#### **SonoVue**

Composición:

Cada vial contiene

Polvo liofilizado	25 mg
Hexafluoruro de Azufre	cs 1 atm
Vehículo cbp .....	5 ml

Una vez reconstituido el producto:

1 ml de la dispersión contiene 8 µl de hexafluoruro de azufre en microburbujas, equivalentes a 45 microgramos

SonoVue® se utiliza para mejorar la imagen por ultrasonidos mejorando la ecogenicidad sanguínea y aumentando el contraste entre la sangre y el tejido que lo rodea.

Sonovue® es una dispersión que contiene pequeñas burbujas (microburbujas). Estas burbujas tienen un tamaño similar a la de un glóbulo rojo. Las burbujas actúan como un reflector del haz de ultrasonidos y proporcionan una mejor eco que el de los tejidos.

Sonovue® es un agente de contraste que refleja las ondas de ultrasonidos de manera diferente a partir de los tejidos del cuerpo y mejora la imagen de la exploración. Esto ayuda al médico a identificar la parte del cuerpo o vasos sanguíneos y diagnosticar Anomalías. SonoVue® se puede utilizar para las exploraciones de las cámaras del corazón, escaneos de los vasos sanguíneos y para evaluar las lesiones de mama y en el hígado.

Vía de administración: Intravenosa

### 4.- INDICACIONES:

Este producto es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de Contraste de Ultrasonido:

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 en pacientes en los que un estudio sin 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 cardíacas 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 de flujo 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.

## **5.- CONTRAINDICACIONES.**

Pregunte al paciente, si ha tenido una reacción alérgica en el pasado a SonoVue o cualquier otro agente de contraste de ultrasonido.

SonoVue no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad al hexafluoruro de azufre o a alguno de los excipientes.

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.

## **6.- PRECAUCIONES GENERALES:**

Se debe monitorear 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 un monitoreo del ECG y de la presión arterial durante la ecocardiografía realizada con SonoVue con estrés farmacológico (e.j. con dobutamina).

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 cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca clase III/IV, o trastornos graves del ritmo cardiaco dado que en estos pacientes, las reacciones alérgicas y/o vasodilatadoras pueden llegar a ser potencialmente mortales. SonoVue debe administrarse únicamente a estos pacientes tras una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo.

Se debe tener disponibilidad inmediata de un equipo de emergencia y personal entrenado para su uso.

En el caso de una reacción anafiláctica, los beta bloqueadores (incluyendo preparaciones oculares) pueden agravar la reacción. Los pacientes podrían no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones alérgicas.

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.

## **7.- PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.**

### **Embarazo**

Se tiene limitada información para el uso de hexafluoruro de azufre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de SonoVue durante el embarazo.

### **Lactancia**

Se desconoce si el hexafluoruro de azufre/metabolitos se excreta en la leche materna. Un riesgo en recién nacidos/infantes no puede ser excluido. SonoVue no debe usarse durante el periodo de lactancia.

## **8.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.**

Los efectos indeseables reportados con SonoVue son en general no serios, transitorios y se resolvieron espontáneamente sin efectos residuales.

En pruebas clínicas, las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron: dolor de cabeza (1.0%), reacción en sitio de inyección (0.8%) y náusea (0.5%).

Ensayos clínicos realizados con las indicaciones aprobadas incluyeron 5878 sujetos adultos (5750 pacientes) en 65 ensayos clínicos.

La siguiente tabla contiene los reportes de reacción adversas procedentes de ensayos clínicos realizados con las indicaciones aprobadas.

El término más apropiado MedDRA (versión 17.0) se utiliza para describir una determinada reacción, sus síntomas y condiciones relacionadas.

\*ya que las reacciones no se observaron durante los ensayos clínicos con 5,878 sujetos, la mejor estimación es que su incidencia relativa es rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )

\*\*Casos insinuantes con la hipersensibilidad pueden incluir: eritema cutáneo, bradicardia, hipotensión, disnea, pérdida de conciencia, paro cardiorrespiratorio o shock anafiláctico

\*\*\*En algunos de los casos de hipersensibilidad, principalmente en pacientes con enfermedad subyacente de la arteria coronaria, isquemia de miocardio y / o infartos de miocardio también fueron reportados,

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacciones adversas			
	Ensayos clínicos en indicaciones aprobadas			Vigilancia post-marketing
	Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco común ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )	Frecuencia no conocida*
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad **	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos, Parestesia, Disgeusia		Presincope
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos cardíacos				Infarto de miocardio *** Isquemia miocárdica ***
Trastornos vasculares		Rubor (enrojecimiento)	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náusea Dolor abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash	Prurito	
Musculoesquelético			Dolor de espalda	
Desordenes del tejido conectivo y ósea				
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Molestias en el pecho Reacción en el sitio de inyección Sensación de calor	Dolor en el pecho Dolor Fatiga	

El término más apropiado MedDRA (versión 17.0 ) se utiliza para describir una determinada reacción, sus síntomas y condiciones relacionadas.

\*ya que las reacciones no se observaron durante los ensayos clínicos con 5,878 sujetos, la mejor estimación es que su incidencia relativa es rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )

\*\*Casos insinuantes con la hipersensibilidad pueden incluir: eritema cutáneo, bradicardia, hipotensión, disnea, pérdida de conciencia, paro cardiorrespiratoria o shock anafiláctico

\*\*\*En algunos de los casos de hipersensibilidad, principalmente en pacientes con enfermedad subyacente de la arteria coronaria, isquemia de miocardio y / o infartos de miocardio también fueron reportados,

Análisis de electrocardiograma con utilización continua de 12 derivaciones de ECG para monitorear el uso de diferentes dosis de SonoVue, incluyendo un alto índice mecánico, no mostraron ningún efecto perjudicial sobre la electrofisiología cardíaca o sobre el patrón QTc.

No se observó una tendencia entre los eventos adversos y la dosis, la edad, el sexo, la formulación, o medicaciones concomitantes. La incidencia de eventos adversos fue similar en los pacientes con enfermedades cardíacas, anomalías vasculares, lesiones benignas o malignas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar intersticial difusa a la población en su conjunto.

Durante la experiencia de vigilancia posterior a la comercialización, en casos muy raros, se han notificado desenlaces fatales, existiendo una asociación temporal con la utilización de SonoVue. La mayoría de estos pacientes tenían un riesgo subyacente elevado de complicaciones cardíacas mayores, lo que pudo contribuir al desenlace fatal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del producto. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a la empresa.

## **9.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.**

No se han realizado estudios de interacción específicos en humanos.

No se observaron interacciones con otros medicamentos en los estudios pre-clínicos cuando SONOVUE fue administrado en ratas junto con medicamentos antihipertensivos como nifedipina, propranolol y con medicamentos cardiovasculares como dinitrato de isosorbida y digoxina.

No se observó ninguna interacción en la actividad anticoagulante de la heparina cuando SONOVUE se administró concurrentemente en ratas, ni en la actividad antiplaquetaria de la aspirina sobre el plasma in vitro enriquecido con plaquetas.

No hubo una relación aparente respecto a la incidencia de eventos adversos en los estudios clínicos para pacientes recibiendo varias categorías de los medicamentos concomitantes más comunes, tales como terapia cardiovascular (incluyendo agentes beta-bloqueadores, diuréticos y otros antihipertensivos, agentes antitrombóticos y

agentes que disminuyen el nivel de los lípidos en suero), agentes estresantes farmacológicos tales como arbutamina o dobutamina, terapia antiasmática y antidiabética, analgésicos, productos antiinflamatorios/ antirreumáticos, psicodélicos y psicoanalépticos.

## **10.-PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.**

Se encontró que SONOVUE es bien tolerado hasta en dosis altas en ratas y monos tanto en los estudios toxicológicos de una sola dosis como en los estudios toxicológicos de dosis repetidas.

Las lesiones cecales observadas en algunos estudios de dosis repetidas con ratas, pero no en monos, no son relevantes para los humanos bajo las condiciones normales de administración.

### **Carcinogénesis**

No se realizaron estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de SONOVUE.

### **Mutagénesis**

Las diversas pruebas in vitro e in vivo realizadas en organismos procarióticos, animales y linfocitos humanos cultivados con SONOVUE no revelaron ningún problema o problema potencial respecto a mutagénesis o daño cromosómico.

### **Deterioro de la Fertilidad**

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis diarias de hasta al menos 17 veces y 35 veces la exposición humana diaria, respectivamente, con base en el área de la superficie corporal, y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño a los fetos debido a SONOVUE.

## **11.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.**

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

### **Posología**

Las dosis recomendadas de SonoVue 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 dosificación también son aplicables a pacientes de edad avanzada.

### **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.

### **Forma de administración**

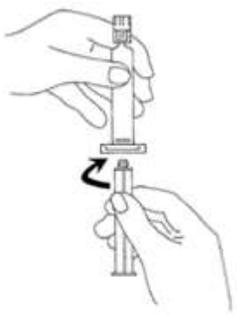
La dispersión de microburbujas se prepara antes de su utilización inyectando 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) al contenido del vial.

Posteriormente el vial es agitado fuertemente durante unos 20 segundos hasta que el liofilizado esté completamente disuelto. El volumen deseado de esta dispersión puede entonces retirarse a una jeringa en cualquier momento hasta seis horas después de la reconstitución. Justo antes de aspirarlo a la jeringa se agitará el vial para resuspender las microburbujas. SonoVue deberá administrarse inmediatamente después de aspirarlo a la jeringa para inyectarlo en una vena periférica. Cada inyección deberá ser seguida de una descarga de 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%)

Pasos para la reconstitución:

- Antes de la reconstitución de SonoVue, inspeccionar el equipo y sus componentes para detectar signos de daños. No utilice el kit si las tapas protectoras del vial y la jeringa precargada no están intactos o si el kit de muestra señales de daños.
- Llevar a cabo todas las medidas de reconstitución de SonoVue en condiciones asépticas.
- SonoVue se reconstituye mediante la inyección de los contenidos de jeringa precargada (5 ml Cloruro de Sodio 0.9% Inyección, USP) en el vial SonoVue utilizando los siguientes pasos ilustrados

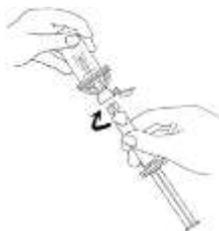
Método de preparación



1. Conectar el émbolo a la jeringa, enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj.



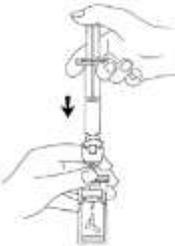
2. Abrir el blister del sistema de transferencia MiniSpike y extraer el tapón de la jeringa



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 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 jeringa. 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 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.

## **12.-SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL.**

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

## **13.- PRESENTACION.**

- SonoVue es un kit que incluye:

1 vial incoloro de vidrio Tipo I con cierre elastomérico conteniendo 25 mg de polvo liofilizado en una atmósfera de hexafluoruro de azufre

1 jeringa prellenada de vidrio Tipo I con 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ ml (0.9%)

1 sistema de transferencia MiniSpike.

- Caja múltiple con 10 kits de SonoVue

## **14.- RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:**

Precauciones especiales de conservación

El producto sin reconstituir (Kit SonoVue) debe conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco no requiere condiciones especiales de conservación.

## **15.- LEYENDAS DE PROTECCION.**

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento:

Una vez reconstituido SonoVue, la estabilidad química y física perdura durante 6 horas.

Desde el punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, será responsabilidad del usuario los tiempos y condiciones de almacenamiento.

El vial es sólo para una única exploración. La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **16.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.**

Fabricado por:

Fabricado en Suiza por:

Bracco Suisse. S.A. Route de la Galaise 31, 1228 Plan-les-Ouates, Suiza

Importado y/o Distribuido en México por: JUSTESA IMAGEN MEXICANA, S.A. DE C.V.

Rancho 4 milpas, Km 1 Módulo 10 Carretera Tepetzotlán.

La Aurora MDC. Fase II, Sección H, Col. Exhacienda de San Miguel.

Cuautitlán Izcalli, Edo. De México, México.

## **17.- N° de REGISTRO SANITARIO DEL PRODUCTO ANTE LA SECRETARIA**

---