

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

SonoVue 8 microlitros/ml pó e veículo para dispersão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da dispersão contém 8 µl de microbolhas de hexafluoreto de enxofre, equivalente a 45 microgramas.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para dispersão injetável.

Pó branco

Veículo límpido e incolor

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

SonoVue é utilizado para melhorar a imagem por ultrassons da ecogenicidade do sangue ou dos fluidos no trato urinário, resultando numa melhoria da proporção sinal-ruído.

SonoVue deve utilizar-se em doentes nos quais o estudo sem aumento do contraste não é conclusivo.

Ecocardiografia

SonoVue é um meio de contraste ecocardiográfico transpulmonar utilizado em doentes adultos com suspeita ou doença cardiovascular estabelecida para produzir opacificação das câmaras cardíacas e realçar a delimitação da margem endocárdica ventricular esquerda.

Doppler da macrovasculatura

SonoVue aumenta a exatidão na deteção ou exclusão de anormalidades nas artérias cerebrais e carótida extracraniana ou artérias periféricas em doentes adultos, melhorando a proporção sinal-ruído do Doppler.

SonoVue aumenta a qualidade da imagem do Doppler por fluxo e a duração do sinal melhorado e clinicamente útil na avaliação da veia porta em doentes adultos.

Doppler de microvasculatura

SonoVue melhora a visualização da vascularização das lesões do fígado e da mama durante a sonografia Doppler em doentes adultos, proporcionando uma caracterização mais específica da lesão.

Ultrassonografia do trato urinário excretor

SonoVue é indicado para utilização em ultrassonografia do trato excretor em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos para detetar refluxo vesicoureteral. Para a limitação da interpretação de uma urosonografia negativa, ver secção 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Este produto deve ser utilizado exclusivamente por médicos com experiência em diagnóstico de

imagens com ultrassons.

Têm de estar prontamente disponíveis equipamento de emergência e pessoal treinado na sua utilização.

Posologia

Via intravenosa

As doses recomendadas de SonoVue em adultos são:

- Imagens em modo-B das câmaras cardíacas, em repouso ou em *stress*: 2 ml.
- Imagens vasculares Doppler: 2,4 ml.

Durante um exame único e quando o médico o considerar necessário, pode administrar-se uma segunda injeção da dose recomendada.

Idosos

A dose recomendada para administração intravenosa também é aplicável a doentes idosos.

População pediátrica

Ainda não foi estabelecida a segurança e a eficácia da administração intravenosa de SonoVue e o seu uso em ecocardiografia e em imagem de Doppler vascular em doentes com idade inferior a 18 anos.

Via intravesical

- Em doentes pediátricos a dose recomendada de SonoVue é de 1 ml.

Modo de administração

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Via intravenosa

SonoVue deverá ser administrado imediatamente depois de aspirado pela seringa por injeção numa veia periférica. Cada injeção deverá ser seguida por um fluxo de 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Via intravesical

Após introdução, em condições estéreis, de um cateter urinário estéril 6F-8F na bexiga, esta é esvaziada de urina e preenchida com solução salina (solução estéril de cloreto de sódio 0,9%) até aproximadamente um terço ou metade do volume total previsto [(idade em anos + 2) x 30] ml. SonoVue é posteriormente administrado através do cateter urinário. A administração de SonoVue é seguida do preenchimento total da bexiga com a solução salina até que o doente sinta urgência em urinar ou se existir um primeiro sinal de ligeira pressão contrária à perfusão. A imagem de ultrassom da bexiga e dos rins é efetuada durante o enchimento e esvaziamento da bexiga. Imediatamente após o primeiro esvaziamento, a bexiga poderá ser novamente enchida com solução salina para um segundo ciclo de esvaziamento e imagem, sem a necessidade de uma segunda administração de SonoVue. É recomendado um baixo índice mecânico ($\leq 0,4$) para imagens da bexiga, ureteres e rins durante ultrassonografia com contraste do trato urinário.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

SonoVue administrado por via intravenosa está contraindicado em doentes com desvios direita - esquerda conhecidos, hipertensão pulmonar grave (pressão na artéria pulmonar > 90 mmHg), hipertensão sistémica não controlada, e em doentes com síndrome de dificuldade respiratória do adulto. SonoVue não pode ser utilizado em associação com dobutamina em doentes com condições que sugerem instabilidade cardiovascular onde a dobutamina é contraindicada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade graves durante ou imediatamente após a administração de SonoVue em doentes sem exposição prévia a produtos de microbolhas de hexafluoreto de enxofre, incluindo doentes com reação(ões) de hipersensibilidade prévias ao macrogol, também conhecido como polietilenoglicol (PEG) (ver secção 4.8).

SonoVue contém PEG (ver secção 6.1). Pode existir um risco acrescido de reações graves em doentes com reação(ões) de hipersensibilidade ao PEG.

É recomendado que os doentes permaneçam sob vigilância médica atenta durante, e pelo menos 30 minutos após a administração de SonoVue, de forma a monitorizar o risco de reações de hipersensibilidade graves (ver secção 4.2).

Tome cuidado ao tratar anafilaxia com epinefrina em doentes a tomar beta-bloqueadores, uma vez que a resposta pode ser pobre ou promover efeitos indesejáveis alfa-adrenérgicos e vagotónicos (hipertensão, bradicardia).

Via intravenosa

Doentes com estado cardiopulmonar instável

Deve-se efetuar uma monitorização do ECG em doentes com elevado risco dado que está clinicamente indicado e é recomendada uma vigilância médica atenta.

Recomenda-se especial precaução ao considerar a administração de SonoVue em doentes com síndrome coronário agudo recente ou doença isquémica cardíaca clinicamente instável, incluindo: enfarte do miocárdio que tenha ocorrido ou que esteja a decorrer, angina de peito de repouso típica pelo menos nos últimos 7 dias, agravamento significativo dos sintomas cardíacos pelo menos nos últimos 7 dias, intervenção arterial coronária recente ou outros fatores sugestivos de instabilidade clínica (por exemplo, deterioração recente do ECG, dos resultados das análises laboratoriais ou clínicas), insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca de classe III e IV, ou alterações graves do ritmo cardíaco devido ao facto de que nestes doentes podem ocorrer reações do tipo alérgica e/ou vasodilatadoras que podem colocar a vida em risco. SonoVue só deve ser administrado a estes doentes após uma avaliação cuidadosa do benefício-risco e deverá realizar-se uma monitorização meticulosa dos sinais vitais durante e após a administração.

Deve-se enfatizar que a ecocardiografia de *stress*, não só pode induzir um episódio isquémico, mas - também os fatores de stress podem induzir efeitos dependentes da dose previsíveis no sistema cardiovascular (por exemplo, aumento da frequência cardíaca, pressão sanguínea e atividade ectópica ventricular para dobutamina ou diminuição da pressão sanguínea para adenosina e dipiridamol) bem como reações de hipersensibilidade imprevisíveis. Assim, caso haja necessidade de utilizar SonoVue em associação com a ecocardiografia de *stress*, os doentes devem estar numa situação estável verificada pela ausência de dor torácica ou modificações no ECG durante os dois dias precedentes. Deve-se ainda, efetuar uma monitorização do ECG e da pressão arterial durante uma ecocardiografia realçada com SonoVue com *stress* farmacológico (por ex. com dobutamina).

Outras doenças concomitantes

Aconselha-se precaução na administração do SonoVue a doentes com: endocardite aguda, válvulas prostéticas, inflamações sistémicas agudas e/ou sepsias, estados hiperativos da coagulação e/ou tromboembolia recente, e doença terminal hepática ou renal, uma vez que o número de doentes com estas condições que foram expostos a SonoVue em ensaios clínicos foi limitado.

Interpretação da urosonografia de micção com SonoVue e limitações de uso

Caso de falso negativo pode ocorrer com ultrassonografia de micção com SonoVue e não foi esclarecido (ver secção 5.1).

Recomendação técnica

Em estudos em animais, a aplicação dos agentes de contraste ecográfico revelou reações adversas biológicas (por ex., danificação da célula endotelial, rutura capilar) por interação com a transmissão dos ultrassons. Embora estes efeitos adversos não tenham sido reportados no homem, é recomendada a utilização de um índice mecânico baixo.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Gravidez, aleitamento e fertilidade

Gravidez

Não existem dados clínicos de gravidezes expostas disponíveis. Os estudos realizados em animais não indicam efeitos prejudiciais no que respeita à gestação, desenvolvimento embrionário/fetal, desenvolvimento do parto ou pós-natal (ver secção 5.3, Dados de segurança pré-clínica). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de SonoVue durante a gravidez.

Amamentação

Não é conhecido se o hexafluoreto de enxofre é excretado no leite materno. Contudo, com base na sua rápida eliminação do corpo através do ar expirado, considera-se que a amamentação pode ser retomada duas a três horas após administração de SonoVue.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de SonoVue sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Adultos – Via intravenosa

A segurança de SonoVue após administração intravenosa foi avaliada em 4653 doentes adultos que participaram em 58 ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis notificados após a administração intravenosa de SonoVue foram, em geral, não graves, transitórios e resolveram-se espontaneamente sem efeitos residuais. As reações adversas mais comuns que foram reportadas nos ensaios clínicos, após administração intravenosa foram: cefaleias, reação no local de administração e náuseas.

As reações adversas são classificadas por Classes de Sistemas de Órgãos e frequência, utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas		
	Frequência		
	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Desconhecido Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade*	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, parestesias, tonturas, disgeusia		Reação vasovagal
Afeções oculares		Visão turva	
Cardiopatias			Enfarte do miocárdio**, isquemia do miocárdio**, síndrome de Kounis***
Vasculopatias	Rubor	Hipotensão	
Doenças gastrointestinais	Náuseas, dor abdominal		Vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Prurido	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor lombar	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconforto torácico, reação no local da injeção, sensação de calor	Dor torácica, dor, fadiga	

* Casos sugestivos de hipersensibilidade podem incluir: eritema cutâneo, bradicardia, hipotensão, dispneia, perda de consciência, paragem cardíaca/cardiorrespiratória, reação anafilática, choque anafilático.

** Em alguns dos casos de hipersensibilidade, em doentes com doença coronária arterial subjacente, foram também reportados isquemia e/ou enfartes do miocárdio.

*** Síndrome coronária alérgica aguda

Em casos muito raros foram reportadas mortes temporalmente associadas com a utilização do SonoVue. Em todos os casos, os doentes possuíam um elevado risco subjacente de complicações cardíacas *major*, as quais podem ter originado a morte.

População pediátrica – Via intravesical

A segurança de SonoVue após administração intravesical baseou-se na avaliação da literatura publicada envolvendo o uso de SonoVue em mais de 6000 doentes pediátricos (idades entre os 2 dias e os 18 anos). Não foram reportadas reações adversas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Considerando que até à data não foram comunicados casos de sobredosagem, os sinais e sintomas de uma sobredosagem ainda não foram identificados. Num estudo de Fase I foram administrados a voluntários saudáveis doses de 52 ml de SonoVue sem que aparecessem eventos adversos graves. Em

caso de sobredosagem o doente deve ser observado e tratado de forma sintomática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Meios de contraste para ultrassonografia.

Código ATC: VO8DA05.

O hexafluoreto de enxofre é um gás inerte, inócuo e pouco solúvel em soluções aquosas. Existem relatos na literatura sobre a utilização do gás no estudo da fisiologia respiratória e na retinopexia pneumática. A adição de uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ao pó liofilizado seguido de agitação forte origina a produção de microbolhas de hexafluoreto de enxofre. As microbolhas têm um diâmetro médio de 2,5 µm, sendo que 90% possui um diâmetro inferior a 6 µm e 99% possui um diâmetro inferior a 11 µm. Cada mililitro de SonoVue contém 8 µl de microbolhas. A intensidade do sinal refletido depende da concentração das microbolhas e da frequência do feixe de ultrassons. A interface entre a microbolha de hexafluoreto de enxofre e o meio aquoso atua como um refletor da onda ultrassônica alterando tanto a ecogenicidade sanguínea como aumentando o contraste entre o sangue e o tecido que o rodeia.

Via intravenosa

Com a dose clínica proposta para administração intravenosa, SonoVue demonstrou originar um aumento significativo da intensidade do sinal em mais de 2 minutos para a imagem da ecocardiografia em modo-B e em 3 a 8 minutos para a imagem Doppler da macrovasculatura e da microvasculatura.

Via intravesical

Para ultrassonografia do trato urinário em doentes pediátricos, após administração intravesical, SonoVue aumenta a intensidade do sinal dos fluidos no interior da uretra, bexiga, ureteres e pélvis renal, e facilita a detecção do refluxo de fluidos da bexiga para os ureteres.

A eficácia de SonoVue para detecção/exclusão do refluxo vesicoureteral foi estabelecida em dois estudos abertos de centro único publicados. A presença ou ausência de refluxo vesicoureteral de SonoVue com ultrassom foi comparado ao padrão de referência radiográfica. Num estudo incluindo 183 doentes (366 unidades de rim-ureter), o ultrassom de SonoVue foi verdadeiramente positivo em 89 das 103 unidades com refluxo e verdadeiramente negativo em 226 das 263 unidades sem refluxo. Num segundo estudo incluindo 228 doentes (463 unidades de rim-ureter), o ultrassom de SonoVue foi verdadeiramente positivo em 57 das 71 unidades com refluxo e verdadeiramente negativo em 302 das 392 unidades sem refluxo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A quantidade total de hexafluoreto de enxofre administrada numa dose clínica é extremamente pequena, (uma dose de 2 ml, as microbolhas contém 16 µl de gás). O hexafluoreto de enxofre dissolve-se no sangue e é expirado posteriormente.

Após a administração de uma injeção intravenosa única de 0,03 ou 0,3 ml de SonoVue/kg (1 e 10 vezes a dose clínica máxima, aproximadamente) a voluntários humanos, o hexafluoreto de enxofre foi eliminado rapidamente. A semi-vida de eliminação média foi de 12 minutos (intervalo de 2 a 33 minutos). Mais de 80% do hexafluoreto de enxofre administrado foi recuperado do ar expirado 2 minutos após a injeção e quase em 100% após 15 minutos.

Em doentes com fibrose pulmonar intersticial difusa a percentagem de dosagem recuperada no ar expirado foi em média de 100% e a semi-vida de eliminação foi semelhante à encontrada em voluntários saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução. As lesões cecais observadas em alguns estudos de dose repetida em ratos fêmeas, mas não em macacos, não são relevantes no homem em condições normais de administração.

A tolerância local do uso intravesical de SonoVue foi também avaliada. Estudos de dose única e dose repetida, ambos seguidos de um período sem tratamento, foram executados em ratos fêmea com toxicidade local avaliada através de exame macroscópico e histopatológico dos rins, ureteres, bexiga urinária e uretra. Em ambos os estudos de dose única e dose repetida não foi revelada nenhuma lesão relacionada com o parâmetro de teste em nenhum dos órgãos examinados, particularmente, na bexiga urinária. Concluiu-se assim que o SonoVue é bem tolerado no trato urinário do rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Macrogol 4000

Distearoilfosfatidilcolina

Dipalmitoilfosfatidilglicerol de sódio

Ácido palmítico

Veículo:

Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Uma vez reconstituído, foi demonstrada estabilidade química e física de 6 horas.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se o mesmo não for utilizado de imediato, o tempo e as condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro incolor Tipo I contendo 25 mg de pó seco, liofilizado numa atmosfera de hexafluoreto de enxofre fechado com uma rolha cinzenta de borracha butílica e selado com uma cápsula de alumínio com um disco flip-off.

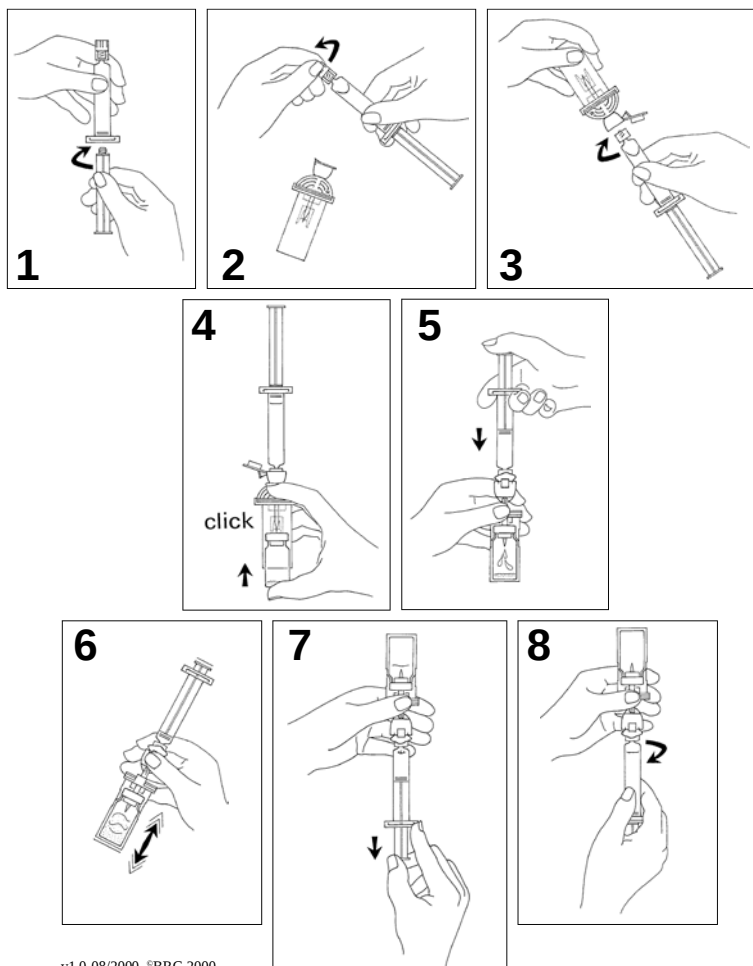
Sistema de transferência (MiniSpike).

Seringa pré-cheia de vidro Tipo I transparente contendo 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Antes da utilização, o medicamento deve ser examinado para garantir que tanto a embalagem como o fecho não foram violados.

SonoVue deverá ser preparado antes da sua utilização injetando através do septo 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) no conteúdo do frasco. O frasco é sujeito a uma agitação vigorosa durante vinte segundos; posteriormente pode ser aspirado o volume desejado da dispersão pela seringa, da seguinte forma:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Introduza o êmbolo na seringa rodando no sentido dos ponteiros do relógio.
2. Abra o blister do sistema de transferência MiniSpike e remova a extremidade da cápsula de fecho da seringa.
3. Abra a cápsula de fecho do sistema de transferência e introduza a seringa no sistema de transferência rodando no sentido dos ponteiros do relógio.
4. Remova o disco protetor do frasco. Deslize o frasco na folha transparente do sistema de transferência e pressione firmemente para trancar o frasco no local.
5. Esvazie o conteúdo da seringa no frasco empurrando o êmbolo.
6. Agite vigorosamente durante 20 segundos para misturar todos os conteúdos do frasco para obter um líquido branco, leitoso e homogêneo.
7. Inverta o sistema e, com precaução, introduza o SonoVue na seringa.
8. Retire a seringa do sistema de transferência.

Não utilize se o líquido obtido é transparente e/ou se partículas sólidas do liofilizado são vistas na suspensão.

SonoVue deve ser administrado imediatamente por injeção numa veia periférica para utilização em

ecocardiografia e em imagem de Doppler vascular em adultos ou por administração intravesical para uso em ultrassonografia do trato urinário em doentes pediátricos.

Em caso de não utilizar de imediato após a reconstituição a dispersão de microbolhas deve ser novamente agitada antes da sua aspiração pela seringa. Tem-se demonstrado que a estabilidade química e física da dispersão de microbolhas é de 6 horas.

O frasco destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL - 1077 ZX Amesterdão
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/177/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de março de 2001

Data da última renovação: 24 de abril de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Atualização do Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

SonoVue 8 microlitros/ml Pó e veículo para dispersão injetável
Hexafluoreto de enxofre

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada ml da dispersão contém 8 µl de microbolhas de hexafluoreto de enxofre equivalente a 45 microgramas.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Macrogol 4000, distearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol de sódio, ácido palmítico.
Veículo: cloreto de sódio 9 mg/ml.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco contendo pó, 1 seringa pré-cheia de veículo, 1 sistema de transferência

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa ou intravesical
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bracco International B.V.,
Strawinskylaan 3051,
NL - 1077 ZX Amesterdão,
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/177/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Justificação para a não inclusão de Braille aceite.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO
--

SonoVue 8 microlitros/ml, pó para dispersão injetável
Hexafluoreto de enxofre

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa ou intravesical

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

25 mg de pó

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO
--

Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml
Veículo para SonoVue

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

SonoVue 8 microlitros/ml pó e veículo para dispersão injetável Hexafluoreto de enxofre

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é SonoVue e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado SonoVue
3. Como SonoVue lhe será administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar SonoVue
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SonoVue e para que é utilizado

SonoVue é apenas para uso em diagnóstico.

SonoVue é um agente de contraste de ecografia que contém bolhas minúsculas cheias de um gás chamado hexafluoreto de enxofre.

Se é um adulto, SonoVue ajuda a obter imagens ecográficas mais claras do seu coração, dos vasos sanguíneos e/ou dos tecidos do fígado e da mama.

SonoVue ajuda a obter imagens mais claras do trato urinário em crianças.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado SonoVue

Não utilize SonoVue:

- Se tem alergia ao hexafluoreto de enxofre ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se lhe disseram que tem um desvio direita-esquerda no coração.
- Se tem hipertensão pulmonar grave (tensão da artéria pulmonar >90 mmHg).
- Se tem hipertensão descontrolada.
- Se tem síndrome de dificuldade respiratória no adulto (uma condição médica grave, caracterizada por uma inflamação generalizada nos pulmões).
- Se lhe disseram para não tomar dobutamina (um medicamento que estimula o coração), devido à sua doença do coração grave.

Advertências e precauções

Avise o seu médico se, nos últimos 2 dias, teve:

- episódios de angina repetida e/ou frequente ou dor no peito, especialmente se tiver história de doença cardíaca,
- alterações eletrocardiográficas recentes.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado SonoVue, se:

- teve um recente enfarte do miocárdio ou uma recente intervenção cirúrgica nas suas artérias coronárias,
- se sofre de angina ou dor no peito, ou doença cardíaca grave,
- se sofre de distúrbios graves do ritmo cardíaco,
- se a sua doença cardíaca se agravou recentemente,
- se tem uma inflamação aguda do músculo cardíaco (endocardite),
- se tem válvulas cardíacas artificiais,
- se tem uma inflamação geral aguda ou infeção,
- se tem um conhecido problema de coagulação,
- se tem uma doença de rins ou de fígado grave,

Se lhe for administrado SonoVue juntamente com um medicamento, a prática de exercício físico ou um dispositivo que estimula o coração, de modo a visualizar o seu coração sob esforço, a sua atividade cardíaca, a tensão arterial e o ritmo cardíaco serão monitorizados.

SonoVue contém macrogol, um componente também conhecido como polietilenoglicol (PEG). Foram notificados casos de reações alérgicas graves. Pode existir um risco acrescido de reações graves em doentes com reação(ões) alérgicas anteriores ao PEG. Informe o seu médico se já teve reações alérgicas anteriores a produtos que contêm PEG.

É necessária uma vigilância médica atenta durante pelo menos 30 minutos após a administração de SonoVue de forma a monitorizar o risco de reações alérgicas graves.

Crianças e adolescentes

Para doentes com idade inferior a 18 anos SonoVue apenas poderá ser utilizado para ultrassom do trato urinário.

Outros medicamentos e SonoVue

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar beta-bloqueadores (medicamentos para doenças cardíacas e hipertensão ou para o glaucoma sob a forma de colírio).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Não se sabe se o SonoVue passa para o leite materno. Contudo, tem de interromper a amamentação por duas a três horas após o seu exame por ultrassons.

Condução de veículos e utilização de máquinas

SonoVue não afeta a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

SonoVue contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

3. Como SonoVue lhe será administrado

SonoVue ser-lhe-á administrado por médicos ou profissionais de saúde com experiência neste tipo de exame.

Para ultrassom do coração ou dos vasos sanguíneos e/ou tecidos do fígado e mama em adultos, a dose a ser administrada na veia será calculada dependendo da parte de corpo a ser examinada. A dose recomendada é de 2 ou 2,4 ml por doente. Esta dose pode ser repetida, se necessário, até aos 4,8 ml.

A dose recomendada para ultrassom do trato urinário em crianças é de 1 ml por doente a ser administrada na bexiga do seguinte modo:

Após esvaziamento da bexiga, uma solução salina será introduzida na bexiga através de um tubo fino. SonoVue será então administrado através desse tubo e seguido de administração da solução salina de modo a continuar a preencher a bexiga. O enchimento e esvaziamento da bexiga com a solução salina poderão ser repetidos caso necessário.

Se tem uma doença pulmonar ou cardíaca grave, você ficará sob atenta supervisão médica durante e pelo menos 30 minutos após a injeção de SonoVue.

Se lhe for administrado mais SonoVue do que deveria

A sobredosagem não é provável, uma vez que SonoVue é administrado por um médico. Em caso de sobredosagem, o médico tomará as medidas adequadas.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários de SonoVue é rara e geralmente não é grave. No entanto, alguns doentes podem apresentar efeitos secundários graves e podem necessitar de tratamento.

Informe o seu médico imediatamente se notar algum dos seguintes efeitos secundários, uma vez que pode necessitar de tratamento médico urgente: inchaço da face, lábios, boca ou garganta o que pode tornar difícil engolir ou respirar; erupções na pele; urticária; inchaço das mãos, pés ou tornozelos.

Foram notificados os seguintes efeitos secundários com SonoVue:

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Dor de cabeça,
- Dormência,
- Tonturas,
- Sabor estranho na boca,
- Vermelhidão,
- Desconforto no peito,
- Sensação de enjoo (náusea),
- Dor abdominal,
- Erupção na pele,
- Sensação de calor,
- Reações locais onde a injeção é dada, tais como: dor ou uma sensação não comum no local da injeção.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Visão nebulosa,
- Diminuição da pressão arterial,
- Prurido,
- Dor lombar,

- Dor em geral,
- Dor no peito,
- Fadiga,
- Reações alérgicas graves e menos graves, (incluindo vermelhidão da pele, diminuição da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial, falta de ar, perda de consciência, paragem cardíaca/cardiorrespiratória ou reações mais graves com dificuldades em respirar e tonturas).

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Dor no peito, que irradia para o pescoço ou para o braço esquerdo, podendo ser um sinal de uma potencial reação alérgica grave chamada de Síndrome de Kounis,
- Desmaio,
- Em alguns dos casos de reações alérgicas, em doentes com problemas a nível de vasos sanguíneos cardíacos, foi notificada falta de fornecimento de oxigénio ao coração ou paragem cardíaca,
- Vômitos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar SonoVue

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia domês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

SonoVue dispersão deverá ser-lhe administrado dentro de seis horas após a sua preparação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de SonoVue

- A substância ativa é hexafluoreto de enxofre na forma de microbolhas.
- Os outros componentes são: macrogol 4000, distearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol de sódio, ácido palmítico.

Seringa de vidro contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Qual o aspeto de SonoVue e conteúdo da embalagem

SonoVue é um *Kit* que inclui um frasco de vidro contendo pó branco, uma seringa de vidro que contém o veículo e um sistema de transferência.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL - 1077 ZX Amesterdão
Holanda

Fabricante:

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

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

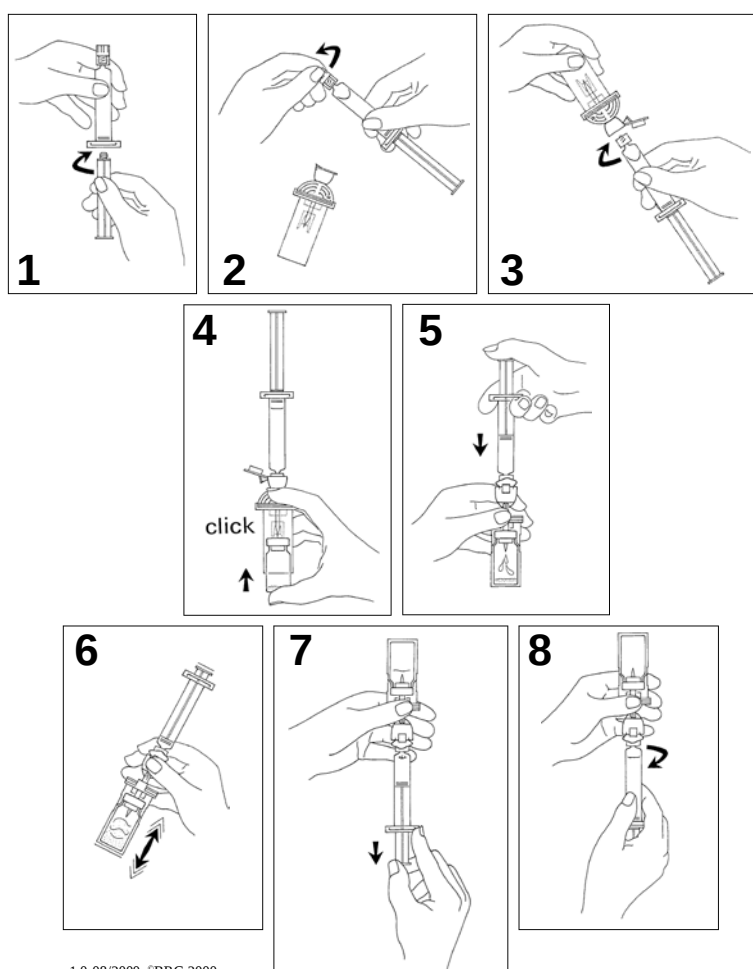
Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Se SonoVue não for utilizado imediatamente após a reconstituição, a dispersão terá de ser agitada mais uma vez antes de ser retirada com uma seringa.

O produto é apenas para a realização de um único exame. Qualquer líquido não utilizado, que reste no fim de um exame, deve ser eliminado.

Instruções de reconstituição:

1. Introduza o êmbolo na seringa rodando no sentido dos ponteiros do relógio.
2. Abra o blister do sistema de transferência MiniSpike e remova a extremidade da cápsula de

- fecho da seringa.
3. Abra a cápsula de fecho do sistema de transferência e introduza a seringa no sistema de transferência rodando no sentido dos ponteiros do relógio.
 4. Remova o disco protetor do frasco. Deslize o frasco na folha transparente do sistema de transferência e pressione firmemente para trancar o frasco no local.
 5. Esvazie os conteúdos da seringa no frasco empurrando o êmbolo.
 6. Agite vigorosamente durante 20 segundos para misturar todos os conteúdos do frasco para obter um líquido branco, leitoso e homogêneo.
 7. Inverta o sistema e, com precaução, introduza SonoVue na seringa.
 8. Retire a seringa do sistema de transferência.

Após a reconstituição, SonoVue é uma dispersão branca, leitosa e homogênea.

Não utilize se o líquido obtido é transparente e/ou se partículas sólidas do liofilizado são vistas na suspensão.

A dispersão de SonoVue deve ser administrada no prazo de seis horas desde a sua preparação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.