

SONOVUE[®]

hexafluoreto de enxofre

Pó liofilizado e diluente para dispersão injetável
Microbolhas de hexafluoreto de enxofre 8 µL/mL

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SonoVue®

hexafluoreto de enxofre

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para dispersão injetável

Microbolhas de hexafluoreto de enxofre 8 µL/mL

SonoVue® é composto por um Kit que inclui:

1 frasco ampola com 25 mg de pó liofilizado em uma atmosfera de hexafluoreto de enxofre

1 seringa preenchida com 5 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%)

1 sistema de transferência Mini Spike Plus 6/8 R

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de SonoVue® contém:

microbolhas de hexafluoreto de enxofre.....8 µL

Uma vez reconstituído, conforme as instruções, 1 mL da dispersão resultante da reconstituição contém 8 µL de hexafluoreto de enxofre em microbolhas, equivalente a 45 µg.

Excipientes: macrogol 4000, diestearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol sódico e ácido palmítico.

Cada mL de diluente contém:

cloreto de sódio.....9 mg

Excipiente: água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado apenas para uso em diagnóstico.

SonoVue® é utilizado para melhorar a imagem por ultrassons da ecogenicidade do sangue, resultando numa melhoria da proporção sinal ruído.

SonoVue® deve ser utilizado em pacientes nos quais o estudo sem aumento do contraste não é conclusivo.

Ecocardiografia

SonoVue® é um meio de contraste ecocardiográfico transpulmonar utilizado em pacientes 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 detecção ou exclusão de anormalidades nas artérias cerebrais e carótida extracraniana ou artérias periféricas, 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.

Doppler de microvasculatura

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ecocardiografia

Em três estudos principais, a eficácia de SonoVue® foi comparada com a de outro meio de contraste ou a injeções salinas em um total de 317 pacientes com suspeita de doença cardíaca e

delimitação das bordas do endocárdio sub ótimas em ecocardiografia em repouso sem uso de contraste. Em todos esses estudos, a administração de SonoVue[®] resultou em aumentos significativamente maiores no resultado da delimitação da borda ventricular esquerda do endocárdio relativo às imagens iniciais sem contraste como resultou a administração de meios de contraste. Em todos os três estudos, o grau de opacificação ventricular esquerda e a duração de contraste útil foi maior com a administração de SonoVue[®] do que com a administração de agentes de controle.

Doppler da macrovasculatura

Dois estudos examinaram o efeito de SonoVue[®] em um total de 359 pacientes com suspeita de doença vascular que não obtiveram um diagnóstico completo no exame Doppler sem o uso de contraste. Geralmente a administração de SonoVue[®] resulta em aumentos significativos do ponto de partida em qualidade global de resultado de exame de Doppler para todas as leituras fora do local em todas as doses e em todas as áreas anatômicas. A administração de SonoVue[®] melhorou a exatidão diagnóstica de avaliações de Doppler, isto é, aumentou o índice de concordância entre o diagnóstico de Doppler e o diagnóstico de uma modalidade de imagem de referência.

Doppler de microvasculatura

Um estudo multicêntrico examinou a eficácia de SonoVue[®] para produzir realce clinicamente útil de sinais de Doppler em exames da vascularização de lesões focais em órgãos diferentes, em 212 pacientes que apresentaram um exame de ecografia modo B com lesão parenquimal focal. Neste estudo a mudança do ponto de partida na qualidade global do exame de Doppler foi estatisticamente significativa na mama e no fígado.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: meios de contraste para ultrassonografia.

Código ATC: VO8DA

A adição de uma solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ao pó liofilizado seguida de agitação vigorosa resulta na 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 mL de SonoVue[®] contém 8 µL de microbolhas. 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.

A intensidade do sinal refletido depende da concentração de microbolhas e da frequência da onda ultrassônica. Com a dose clínica proposta, 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.

O hexafluoreto de enxofre é um gás inerte, inócuo e pouco solúvel em soluções aquosas. Existem informações publicadas em literatura sobre a utilização do gás no estudo da fisiologia respiratória e na retinopexia respiratória.

Propriedades farmacocinéticas

A quantidade total de hexafluoreto de enxofre administrada em uma dose clínica é extremamente pequena (em uma dose de 2 mL, as microbolhas contém 16 µL de gás). O hexafluoreto de enxofre se dissolve 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) em voluntários saudáveis, o hexafluoreto de enxofre foi eliminado rapidamente. A meia-vida de eliminação média foi de 12 minutos (entre 2 a 33 minutos). Mais de 80% do hexafluoreto de enxofre administrado foi recuperado do ar expirado 2 minutos após a injeção e quase 100% após 15 minutos.

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

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 fêmea, mas não em macacos, não são relevantes no homem em condições normais de administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SonoVue[®] é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao hexafluoreto de enxofre ou a qualquer um dos seus componentes.

SonoVue[®] é contraindicado em pacientes com síndrome coronária aguda recente ou doença isquêmica cardíaca clinicamente instável, incluindo: enfarte do miocárdio que tenha ocorrido ou que esteja a ocorrer, angina de repouso típica nos últimos 7 dias, agravamento significativo dos sintomas cardíacos nos últimos 7 dias, intervenção arterial coronária recente ou outros fatores sugestivos de instabilidade clínica (por exemplo: alteração recente do ECG e dos resultados dos exames laboratoriais ou clínicos), insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca de classe III e IV ou alterações graves do ritmo cardíaco.

SonoVue[®] também é contraindicado para uso por pacientes com desvios direita esquerda conhecidos, hipertensão pulmonar grave (pressão sistólica na artéria pulmonar > 90 mmHg), hipertensão sistêmica não controlada e síndrome de dificuldade respiratória do adulto.

Como não foi estabelecida a segurança e a eficácia da administração de SonoVue[®] na gravidez e na lactação, SonoVue[®] não deve ser administrado a mulheres grávidas ou em amamentação (ver “Advertências e Precauções - Gravidez e lactação”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se efetuar uma cuidadosa monitorização do ECG em pacientes com risco elevado de doença cardíaca.

Deve-se enfatizar que a ecocardiografia de stress, a qual pode imitar um episódio isquêmico, pode potencialmente aumentar o risco da utilização de SonoVue[®]. Assim, se for necessário utilizar SonoVue[®] em associação com a ecocardiografia de stress, os pacientes devem estar numa situação estável verificada pela ausência de dor torácica ou alterações no ECG durante os dois dias anteriores ao exame.

Além disto, deve-se efetuar uma cuidadosa monitorização do ECG e da tensão arterial durante uma ecocardiografia realçada com SonoVue[®] com um stress farmacológico (por exemplo: dobutamina).

É recomendável cuidado especial em pacientes portadores de doença cardíaca isquêmica pois podem ocorrer reações do tipo alérgica ou vasodilatadoras nestes pacientes que podem colocar a vida em risco.

Devem estar disponíveis tanto equipamento de emergência como pessoal treinado. É aconselhável cuidado especial quando SonoVue[®] for administrado a pacientes com insuficiência pulmonar clinicamente significativa, incluindo insuficiência pulmonar obstrutiva crônica grave.

É recomendável que os pacientes permaneçam sob vigilância médica rigorosa durante a administração e durante pelo menos 30 minutos após a administração de SonoVue[®].

Devido ao limitado número de pacientes que foram expostos ao SonoVue[®] em ensaios clínicos, é aconselhável cuidado especial na administração de SonoVue[®] a pacientes com: endocardite aguda, válvulas prostéticas, inflamações sistêmicas agudas e/ou sepsias, estados hiperativos de coagulação e/ou tromboembolia recente e doença hepática ou renal avançada.

SonoVue[®] não está indicado para utilização em pacientes com ventilação respiratória assistida e pacientes com doença neurológica instável.

Em estudos com animais, a utilização de meio de contraste ecográfico revelou efeitos adversos biológicos (por exemplo: danificação da célula endotelial e ruptura capilar) por interação com a transmissão dos ultrassons. Embora estes efeitos adversos não tenham sido reportados no homem, é recomendável a utilização de um índice mecânico baixo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

De acordo com os perfis farmacodinâmico e farmacocinético, os efeitos do SonoVue[®] na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas são nulos ou quase desprezíveis.

Gravidez e lactação

SonoVue® não foi estudado em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais não indicam efeitos prejudiciais no que diz respeito a gestação, desenvolvimento embrionário/fetal, desenvolvimento do parto ou pós-natal (ver “Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica”). É necessário ter precaução quando se prescreve o produto a mulheres grávidas.

Não é conhecido se o hexafluoreto de enxofre é excretado no leite materno. Portanto, é necessário ter precaução quando o SonoVue® é administrado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas. Não existe relação aparente no que se diz respeito à ocorrência de eventos adversos nos estudos clínicos com pacientes aos quais foram administradas as terapêuticas concomitantes mais comuns. Nenhum estudo de interação específico, com plantas medicinais, álcool, nicotina, doença ou alimentos foi realizado em humanos.

Interação medicamento-exame laboratorial

Nenhum estudo específico de interação medicamento-exame laboratorial foi realizado.

Nenhuma interação medicamento-exame laboratorial foi observada em estudos clínicos que não pudesse ser explicada pelas condições clínicas dos pacientes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C).

Desde que respeitadas os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 15 meses a contar da data de sua fabricação.

SonoVue® é composto por um Kit que inclui um frasco ampola com 25 mg de pó liofilizado branco em uma atmosfera de hexafluoreto de enxofre, uma seringa preenchida com 5 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) e um sistema de transferência Mini Spike Plus 6/8 R.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, a dispersão de SonoVue® pode ser administrada por até seis horas.

Após preparo, manter a dispersão de SonoVue® em temperatura ambiente por até seis horas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve de ser utilizado somente por médicos ou profissionais de saúde com experiência em diagnóstico por imagem com ultrassom.

Via de administração: intravenosa.

As doses recomendadas de SonoVue® 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 considerar necessário, pode-se administrar uma segunda injeção da dose recomendada.

Limite máximo diário de administração: 4,8 mL.

Idosos

As doses recomendadas também são aplicáveis a pacientes idosos.

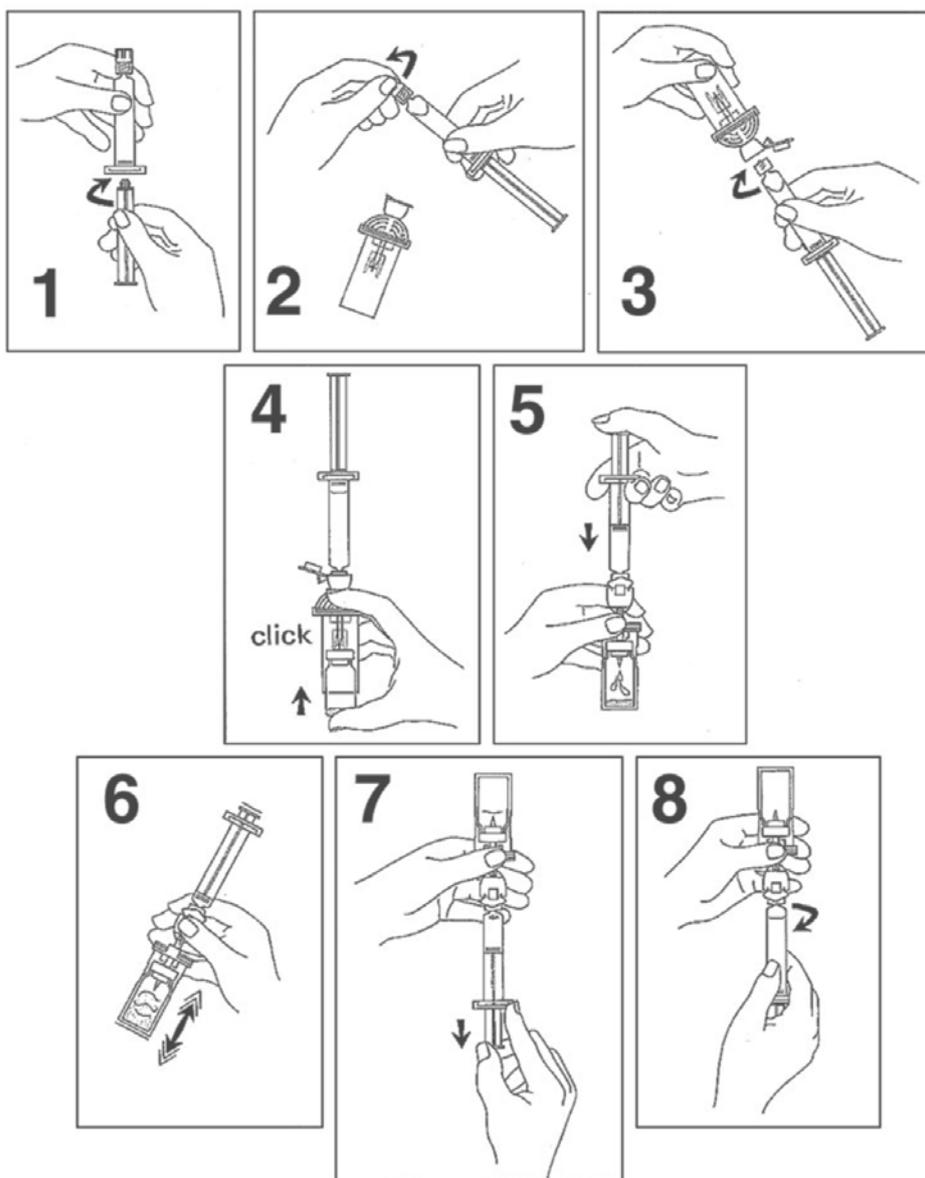
Crianças

Ainda não foi estabelecida a segurança e a eficácia da administração de SonoVue® a pacientes com idade inferior a 18 anos. Portanto, SonoVue® não deverá ser administrado em pacientes desta faixa etária.

Modo de usar

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

A dispersão de microbolhas deve ser preparada antes da sua utilização injetando através do sistema de transferência 5 mL da solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) no conteúdo do frasco. O frasco deve ser submetido a uma agitação vigorosa durante pelo menos vinte segundos para misturar todo o conteúdo do frasco; posteriormente, o volume desejado de dispersão pode ser aspirado pela seringa, da seguinte forma:



1. Introduzir o êmbolo na seringa rodando no sentido dos ponteiros do relógio.
2. Abrir a embalagem do sistema de transferência Mini Spike e remover a tampa da seringa.
3. Abrir a tampa do sistema de transferência e introduzir a seringa no sistema de transferência rodando no sentido dos ponteiros do relógio.
4. Remover o disco protetor de vidro Flipcap do frasco. Deslizar o frasco na folha transparente do sistema de transferência e pressionar firmemente para assentar o frasco.
5. Esvaziar o conteúdo da seringa no frasco empurrando o êmbolo.

6. Agitar vigorosamente durante 20 segundos para misturar todo o conteúdo do frasco (líquido branco leitoso).
7. Inverter o sistema e, com precaução, introduzir SonoVue® na seringa.
8. Retirar a seringa do sistema de transferência.

Após a reconstituição, SonoVue® é uma dispersão branca leitosa e homogênea. Quando for observada a presença de partículas sólidas ou a dispersão não estiver homogênea, o produto deve ser rejeitado.

Uma vez reconstituído, conforme as instruções, 1 mL da dispersão resultante da reconstituição contém 8 µL de hexafluoreto de enxofre em microbolhas, equivalente a 45 µg.

Após a reconstituição, a dispersão de SonoVue® deve ser administrada por até seis horas.

Se SonoVue® não for utilizado imediatamente após a reconstituição, a dispersão de microbolhas deve ser novamente agitada antes da sua aspiração pela seringa.

Cada injeção deve ser seguida por um fluxo de 5 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

O paciente deve ser monitorado durante pelo menos 30 minutos após a administração de SonoVue®.

O frasco é destinado para um único exame. No final do exame, qualquer dispersão remanescente não utilizada deve ser descartada.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, SonoVue® não deve ser misturado com outro medicamento, exceto com o diluente apropriado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis reportados com SonoVue® são ligeiros e transitórios, tendo sido resolvidos espontaneamente sem efeitos residuais.

Em estudos clínicos, as reações reportadas com maior frequência são cefaleias (2,3%), reações no local da injeção, incluindo contusão, ardor e parestesia (1,7%) e dor no local da injeção (1,4%).

Foram reportadas alterações no ECG, pressão arterial e em alguns parâmetros laboratoriais avaliados, não tendo sido classificados como sendo clinicamente significativos.

As reações adversas observadas em mais de 1.788 pacientes adultos em estudos clínicos foram:

Classe do sistema de órgãos	Reações comuns (>1/100, <1/10)	Reações incomuns (>1/1.000- <1/100)
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hiperglicemia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Parestesia, tontura, insônia e alteração do paladar
Distúrbios da visão		Visão nebulosa
Distúrbios vasculares		Vasodilatação
Distúrbios torácicos e mediastinais		Faringite e dor nasal
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Dor abdominal
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo		Prurido e <i>rash</i> eritematoso
Distúrbios músculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Dor lombar
Distúrbios gerais e reações no local da injeção	Reações no local da injeção, incluindo contusão, ardor e parestesia e dor no local da injeção,	Dor torácica, dor não especificada e astenia

Foi reportado um caso de paresia sensorial motora.

Pós-comercialização:

Foram reportados, após a administração de SonoVue[®], casos raros que sugerem hipersensibilidade, que podem incluir: eritema da pele, bradicardia, hipotensão ou choque anafilático. Em alguns destes casos, os pacientes sofriam de doença coronária arterial subjacente, bradicardia e hipotensão, acompanhadas por isquemia e/ou enfartes do miocárdio.

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Considerando que até a presente 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 sadios doses de 56 mL de SonoVue[®] sem que aparecessem eventos adversos graves.

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.8037.0006

Farmacêutico Responsável: Dra. Nátaí Cristiane Antoniazzi - CRF-SP nº 34.418

Importado por:

Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.

Praça Oswaldo Cruz, 47 - CJ 63

São Paulo - SP

CNPJ 10.742.412/0001-50

Fabricado por:

Bracco Suisse SA

Plan-les-Ouates - Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada em 27/02/2015.

SAC: 0800 710 2100



Anexo B

Histórico de alteração para a bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ₂ ²	Apresentações relacionadas ²³
27/02/2015	0179801/15-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Início da comercialização do medicamento	VP e VPS	Pó liofilizado e diluente para dispersão injetável Microbolhas de hexafluoreto de enxofre 8 µL/mL SonoVue [®] é composto por um Kit que inclui: 1 frasco ampola com 25 mg de pó liofilizado em uma atmosfera de hexafluoreto de enxofre 1 seringa preenchida com 5 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) 1 sistema de transferência Mini Spike Plus 6/8 R
27/02/2015	Não se aplica	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Revisão geral do texto de bula e Dizeres legais	VP e VPS	Pó liofilizado e diluente para dispersão injetável Microbolhas de hexafluoreto de enxofre 8 µL/mL SonoVue [®] é composto por um Kit

									que inclui: 1 frasco ampola com 25 mg de pó liofilizado em uma atmosfera de hexafluoreto de enxofre 1 seringa preenchida com 5 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) 1 sistema de transferência Mini Spike Plus 6/8 R
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---