

## **SonoVue® 8 µL/mL**

### **Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen.

*Hilfsstoffe:* Pulver: Macrogol 4000, Distearoylphosphatidylcholin,  
Dipalmitoylphosphatidylglycerol-Natrium, Palmitinsäure.

*Lösungsmittel:* 0.9 % w/v Kochsalzlösung zur Injektion.

### **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Dispersion zur Injektion.

Nach Rekonstitution gemäss Anleitung enthält 1 mL der fertigen Dispersion 8 µL (45 µg) Schwefelhexafluorid in den Mikrobläschen.

### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Nur zur diagnostischen Anwendung.

SonoVue ist zur Anwendung bei Ultraschalluntersuchungen bestimmt, um die Echogenität des Blutes zu erhöhen. Dadurch wird ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis erreicht.

SonoVue soll nur bei Patienten angewendet werden, bei denen die Untersuchung ohne Kontrastmittel nicht aussagekräftig ist.

#### *Echokardiographie*

SonoVue ist ein transpulmonales Echokontrastmittel zur Anwendung bei Patienten mit vermuteter oder bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, um die Sichtbarkeit der Herzkammern sowie die Abgrenzung der links ventrikulären Endokardgrenzen zu verbessern.

#### *Doppler im Makrogefässsystem*

SonoVue erhöht die Nachweis- oder Ausschlussgenauigkeit für Abnormalitäten in zerebralen Arterien und der extrakraniellen Carotis sowie in peripheren Arterien, indem es das Doppler Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert.

SonoVue erhöht die Qualität der Doppler Fluss Darstellung und die Zeitdauer der klinisch nutzbaren Signalverstärkung bei der Beurteilung der Portalvene.

#### *Doppler im Mikrogefässsystem*

SonoVue verbessert die Darstellung der Vaskularisierung von Läsionen der Leber und der Brust im Rahmen der Dopplersonographie und führt zu einer spezifischeren Charakterisierung der Läsion.

### **Dosierung/Anwendung**

Dieses Produkt soll nur von Ärzten mit Erfahrung im diagnostischen Ultraschall angewendet werden.

Die empfohlene Dosierung von SonoVue beträgt:

B-Mode-Untersuchung der Herzkammern in Ruhe oder unter Stress: 2 mL.

Doppleruntersuchung der Gefässe: 2.4 mL.

Während einer einzelnen Untersuchung kann eine zweite Injektion gegeben werden, wenn dies vom Arzt für notwendig erachtet wird.

#### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

##### *Ältere Patienten*

Die Dosisempfehlung gilt auch für ältere Patienten.

##### *Pädiatrische Patienten*

Die Sicherheit und Unbedenklichkeit von SonoVue bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher nicht belegt worden. Das Produkt sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

Die Mikrobläschendisersion wird vor der Anwendung hergestellt, indem 5 mL 0.9% w/v Kochsalzlösung zur Injektion durch den Gummistopfen in den Inhalt der Durchstechflasche injiziert werden. Anschliessend wird die Durchstechflasche für einige Sekunden kräftig geschüttelt bis das Lyophilisat vollständig aufgelöst ist. Die gewünschte Menge der Dispersion kann jederzeit bis zu sechs Stunden nach Rekonstitution in eine Spritze aufgezogen werden. Unmittelbar vor Aufziehen in eine Spritze sollte die Durchstechflasche nochmals geschüttelt werden, um die Mikrobläschen erneut zu dispergieren. SonoVue sollte unmittelbar nach Aufziehen in die Spritze durch Injektion in eine periphere Vene verabreicht werden. Nach jeder Injektion sollte mit 5 mL 0.9% w/v Kochsalzlösung zur Injektion gespült werden.

Für die Anweisung zur Zubereitung: siehe „Hinweise für die Handhabung“.

### **Kontraindikationen**

SonoVue darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Schwefelhexafluorid oder einen der sonstigen Bestandteile von SonoVue angewendet werden.

SonoVue ist kontraindiziert bei Patienten mit frischem akutem Koronarsyndrom oder klinisch instabiler ischämischer Herzkrankheit inklusive: sich entwickelnder oder bestehender Myokardinfarkt, typische Angina im Ruhezustand innerhalb der vorangegangenen 7 Tage, signifikante Verschlechterung von kardialen Symptomen in den letzten sieben Tagen, kürzlich durchgeführte Interventionen an den Koronararterien oder sonstige Faktoren, die auf eine klinische Instabilität hindeuten (wie beispielsweise kürzlich eingetretene Verschlechterung des EKG, der Laborresultate oder der klinischen Befunde), akutes Herzversagen, Herzinsuffizienz Klasse III/IV oder schweren Rhythmusstörungen.

SonoVue ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit bekannten Rechts-Links Shunts, schwerer pulmonaler Hypertonie (pulmonalarterieller Druck >90 mmHg), unkontrollierter systemischer Hypertonie oder bei Patienten mit Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS). Grund dafür ist, dass allergieähnliche und/oder gefässerweiternde Reaktionen bei solchen Patienten zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen führen können. Einzelne Todesfälle sind bei Risikopatienten unter der Anwendung von SonoVue aufgetreten (siehe auch „Unerwünschte Wirkungen“).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SonoVue bei schwangeren und stillenden Frauen wurde nicht belegt. Deshalb sollte SonoVue nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Eine EKG Überwachung sollte auch bei Hochrisikopatienten durchgeführt werden soweit klinisch erforderlich.

Es muss betont werden, dass eine Stress-Echokardiographie potentiell das Risiko von Komplikationen bei der Anwendung von SonoVue erhöhen kann, da die Stress-Echokardiographie ischämische Episoden imitieren kann. Deshalb darf SonoVue im Zusammenhang mit einer Stress-Echographie nur bei Patienten angewandt werden, deren klinische Situation stabil ist und bei denen in den letzten zwei Tagen keine Brustschmerzen und keine EKG-Veränderungen aufgetreten sind.

Ausserdem sollten SonoVue-verstärkte echokardiographische Untersuchungen unter pharmakologischem Stress (z.B. mit Dobutamin) unter EKG-Überwachung und Blutdruck-Kontrolle erfolgen.

Bei jeder Anwendung von SonoVue muss für eine jederzeit einsatzbereite Notfallausrüstung sowie für entsprechend geschultes Personal gesorgt werden. Während und über einen

Zeitraum von mindestens 30 Minuten nach der Anwendung von SonoVue wird eine sorgfältige ärztliche Überwachung des Patienten empfohlen.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit ist besondere Vorsicht geboten, da allergieähnliche und/oder gefässerweiternde Reaktionen bei solchen Patienten zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können.

Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion kann die Gabe von Betablockern (einschliesslich Augentropfenpräparaten) die Reaktion verstärken. Patienten sprechen möglicherweise nicht auf übliche Dosis von Adrenalin an, die zur Behandlung der allergischen Reaktionen verabreicht wird.

Die Anwendung von SonoVue sollte bei Patienten mit klinisch signifikanter Lungenerkrankung, einschliesslich schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, vorsichtig erfolgen.

Bei Patienten mit den nachfolgend aufgeführten Erkrankungen liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von SonoVue vor und deshalb ist Vorsicht bei der Anwendung des Produktes bei Patienten mit folgenden Erkrankungen geboten: akute Endokarditis, künstliche Herzklappen, akute systemische Entzündung und/oder Sepsis, überaktiver Koagulationsstatus und/oder kürzliche Thromboembolie sowie Nieren- oder Lebererkrankungen im Endstadium.

SonoVue ist nicht geeignet zur Verwendung bei beatmeten Patienten oder in Patienten mit instabilen neurologischen Erkrankungen.

In Tierversuchen führte die Anwendung von Echokontrastmitteln zu biologischen Schäden (zum Beispiel zu Läsionen der Endothelzellen und zur Ruptur von Kapillaren) als Folge von Interaktionen mit den Ultraschall-Strahlen. Diese biologische unerwünschte Wirkung wurde beim Menschen nicht beobachtet, trotzdem wird die Anwendung eines niedrigen mechanischen Index empfohlen.

### **Interaktionen**

Es wurden keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Für Patienten, welche verschiedene Gruppen der häufigsten Begleitmedikamente erhielten, wurde in den klinischen Studien keine auffällige Beziehung im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet. In den präklinischen Studien wurden keine Interaktionen beobachtet, wenn SonoVue an Ratten verabreicht wurde, denen man auch Nifedipin, Propranolol und Captopril sowie Isosorbid-Dinitrat und Digoxin verabreicht hatte.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Im Tierversuch wurden keine schädlichen Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung gefunden (siehe

„Präklinische Daten“). Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit SonoVue während der Schwangerschaft vor. Deshalb sollte SonoVue während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Schwefelhexafluorid in die Muttermilch ausgeschieden wird. SonoVue sollte deshalb während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe „Kontraindikationen“).

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Auf der Basis der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften ist im Zusammenhang mit der Anwendung von SonoVue kein oder nur ein vernachlässigbarer Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten. Die Grundkrankheit sowie die allfälligen unerwünschten Wirkungen sind zu berücksichtigen.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Folgende unerwünschten Wirkungen wurden in klinischen Studien mit 4653 erwachsenen Patienten beobachtet. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $< 1/10$ ,  $\geq 1/100$ ); gelegentlich ( $< 1/100$ ,  $\geq 1/1'000$ ); selten ( $< 1/1'000$ ,  $\geq 1/10'000$ ); sehr selten ( $< 1/10'000$ ).

#### *Psychiatrische Störungen*

Selten: Insomnia.

#### *Nervensystem*

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörung.

Selten: Druck im Sinus, sensomotorische Parese\*, Schläfrigkeit.

#### *Augen*

Selten: Verschwommenes Sehen, erhöhter Tränenfluss.

#### *Herz*

Selten: Bradykardie, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie.

#### *Gefässe*

Gelegentlich: Flushing.

Selten: Hypotonie.

#### *Atmungsorgane*

Gelegentlich: Pharyngitis.

Selten: Dyspnoe.

### *Gastrointestinale Störungen*

Gelegentlich: Übelkeit.

Selten: Bauchschmerzen.

### *Haut*

Gelegentlich: Pruritus, Hautausschlag.

### *Muskelskelettsystem*

Gelegentlich: Rückenschmerzen.

### *Nieren und Harnwege*

Selten: Nierenversagen\*\*.

### *Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle*

Gelegentlich: Brustschmerz, Beschwerden in der Brust, Schmerzen, Müdigkeit, Hitzegefühl, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Selten: Pyrexie.

### *Untersuchungen*

Gelegentlich: erhöhte Blutglucosewerte.

Selten: EKG ST-Segmentsenkung, Hypoproteinämie.

\* Ein Fall von senso-motorischer Parese wurde berichtet, welche vermutlich durch vorhandene cerebral-arterielle Stenose bewirkt wurde.

\*\* Ein Fall von leichtem Nierenversagen, das keine Behandlung benötigte, wurde berichtet. Eine solche Reaktion könnte Teil der natürlichen Geschichte des bestehenden Patientenzustandes sein.

### *Post-Marketing*

Nach der Injektion von SonoVue wurden seltene Fälle gemeldet, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hindeuten, darunter Hauterythem, Bradykardie, Blutdruckabfall, Dyspnoe, Bewusstlosigkeit, Herz- /Herzatemstillstand oder anaphylaktischer Schock. In manchen Fällen, vor allem bei Patienten mit zugrundeliegenden Koronararterienerkrankungen, wurden auch Myokardischämie und/oder Myokardinfarkt berichtet.

In sehr seltenen Fällen wurde über Reaktionen mit tödlichem Ausgang berichtet, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von SonoVue standen. Die meisten dieser Patienten hatten ein hohes Grundrisiko schwerer kardialer Komplikationen, auf das der tödliche Ausgang zurückzuführen sein könnte.

### **Überdosierung**

Da bis heute keine Fälle von Überdosierung berichtet wurden, sind weder Anzeichen noch Symptome von Überdosierung bekannt. In einer Phase-I-Studie wurde gesunden Probanden bis zu 56 mL SonoVue verabreicht, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet wurden. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet und symptomatisch behandelt werden.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: V08DA05

#### *Wirkungsmechanismus*

Die Zugabe von 0.9% w/v Kochsalzlösung zur Injektion zu dem lyophilisierten Pulver gefolgt von kräftigem Schütteln führt zur Bildung der Mikrobläschen aus Schwefelhexafluorid. Die Mikrobläschen haben einen mittleren Durchmesser von etwa 2.5 µm, wobei 90 % einen Durchmesser <6 µm und 99 % einen Durchmesser <11 µm haben. Jeder Milliliter SonoVue enthält 8 µL der Mikrobläschen. Die Grenzfläche zwischen dem Schwefelhexafluoridbläschen und dem wässrigen Medium wirkt als Reflektor des Ultraschallstrahls und führt so zu einer Verstärkung der Blutechogenität und erhöht den Kontrast zwischen dem Blut und dem umgebenden Gewebe.

#### *Pharmakodynamik*

Der Reflexionsgrad hängt von der Konzentration der Mikrobläschen und der Frequenz des Ultraschallstrahls ab. Es konnte gezeigt werden, dass SonoVue in den vorgeschlagenen klinischen Dosierungen zu einer ausgeprägten Erhöhung der Signalintensität führt mit einer Dauer von mehr als 2 Minuten bei der B-Mode-Untersuchung in der Echokardiographie und von 3 bis 8 Minuten bei der Doppleruntersuchung der Makrogefässe sowie des Mikrogefässsystems. Schwefelhexafluorid ist ein inertes, ungiftiges Gas, welches in wässriger Lösung schwer löslich ist. In der Literatur wird die Verwendung dieses Gases zur Untersuchung der Atemfunktion und zur pneumatischen Retinopexie beschrieben.

### **Pharmakokinetik**

Die mit einer klinischen Dosis verabreichte Gesamtmenge an Schwefelhexafluorid ist äusserst gering (die in einer Dosis von 2 mL verabreichten Mikrobläschen enthalten 16 µL Gas). Schwefelhexafluorid löst sich im Blut und wird anschliessend abgeatmet. Nach intravenöser Einzelinjektion von 0.03 bzw. 0.3 mL SonoVue pro kg (etwa das Ein- bzw. Zehnfache der maximalen klinischen Dosis) an gesunde Probanden wurde das Schwefelhexafluorid rasch wieder ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit betrug 12 Minuten (Bereich 2 bis 33 Minuten). Mehr als 80 % des verabreichten Schwefelhexafluorids wurde innerhalb von 2 Minuten und annähernd 100 % innerhalb von 15 Minuten nach Injektion in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden. Bei Patienten mit diffuser interstitieller pulmonaler Fibrose wurde bis 100 % der verabreichten Dosis in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden und die Halbwertszeit war ähnlich wie bei den gesunden Probanden.

### **Präklinische Daten**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die in Ratten beobachteten Blinddarmschäden in Mehrfachverabreichungsstudien wurden in Affen nicht festgestellt und werden für den Menschen unter normalen Bedingungen als nicht relevant betrachtet.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Inkompatibilitäten*

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf SonoVue nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme der mitgelieferten Kochsalzlösung.

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Nach Rekonstitution wurde eine chemische und physikalische Stabilität für 6 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt die Verantwortung für die Lagerzeit während der Anwendung und die Lagerbedingungen vor der Anwendung beim Anwender.

#### *Lagerungshinweise*

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

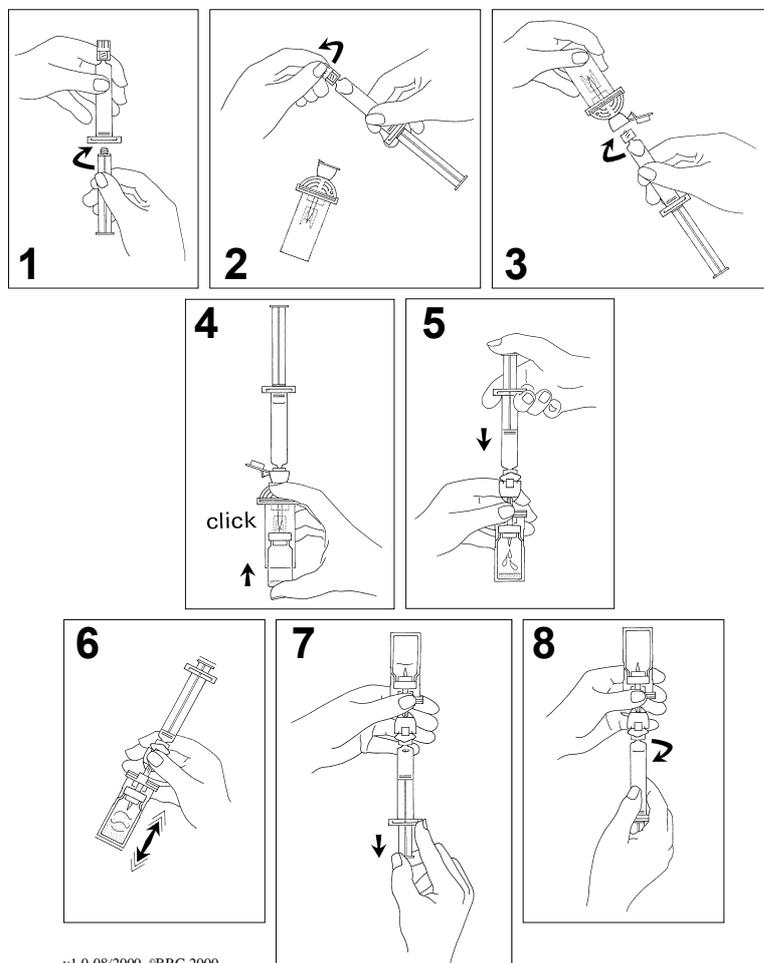
Bei Raumtemperatur (15-25°C) lagern.

### *Hinweise für die Handhabung*

Vor der Anwendung sollte das Produkt untersucht werden, um sicherzustellen, dass der Behälter und der Verschluss nicht beschädigt sind.

SonoVue muss vor der Verwendung rekonstituiert werden, indem 5 mL 0.9% w/v Kochsalzlösung durch den Gummistopfen zum Inhalt der Durchstechflasche injiziert werden. Die Durchstechflasche muss dann 20 Sekunden kräftig geschüttelt werden. Anschliessend kann das gewünschte Volumen der Dispersion, wie nachfolgend beschrieben, in eine Spritze aufgezogen werden.

### *Anwendung des Mini-Spike Transfersystems*



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Die Kolbenstange an die Spritze durch Einschrauben im Uhrzeigersinn befestigen.
2. Den Blister des Mini-Spike Transfersystems öffnen und die Spitzenabdeckung der Spritze entfernen.

3. Die Abdeckung des Transfersystems entfernen und Spritze und Transfersystem durch Einschrauben im Uhrzeigersinn verbinden.
4. Die Schutzkappe von der Durchstechflasche entfernen. Die Durchstechflasche in die durchsichtige Hülle des Transfersystems einführen und beide Teile fest zusammendrücken.
5. Den Inhalt der Spritze durch Herunterdrücken der Kolbenstange in die Durchstechflasche entleeren.
6. 20 Sekunden lang kräftig schütteln, um den Inhalt der Durchstechflasche zu mischen, damit eine milchige, weisse, homogene Lösung entsteht.
7. Das System auf den Kopf drehen und SonoVue vorsichtig in die Spritze aufziehen.
8. Die Spritze vom Transfersystem abschrauben.

SonoVue sollte sofort mittels Injektion in eine periphere Vene verabreicht werden. Nicht verwenden, falls die entstandene Lösung klar ist und/oder feste Partikel des Lyophilisats zu erkennen sind.

Falls SonoVue nicht sofort nach Rekonstitution verwendet wird, sollte die Mikrobläschendispersion vor dem Aufziehen in die Spritze nochmals geschüttelt werden. Die chemische und physikalische Stabilität der Mikrobläschendispersion wurde für einen Zeitraum von 6 Stunden belegt.

Die Durchstechflasche ist nur für eine Untersuchung vorgesehen.

Nach der Untersuchung verbleibende Lösung ist zu verwerfen.

### **Zulassungsnummer**

56032 (Swissmedic).

### **Packungen**

1 Packung enthält:

1 Durchstechflasche Sonovue, Pulver zur Herstellung einer Dispersion zur Injektion

1 Fertigspritze mit 5 mL Lösungsmittel (0.9% Kochsalzlösung zur Injektion)

1 Mini-Spike Plus 6/8 Transfersystem

[B]

### **Zulassungsinhaberin**

Bracco Suisse SA, Manno

### **Stand der Information**

Januar 2014

