

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SonoVue, 8 mikroliter pr. mL, pulver og solvens til injektionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver mL af dispersionen indeholder 8 µL sulphurhexafluorid mikrobobler, svarende til 45 mikrogram.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, dispersion.

Hvidt pulver.

Klar, farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

SonoVue bruges i forbindelse med ultralyd scanning for at accentuere ekko fra blod eller fra væske i urinvejene, hvilket giver et bedre signal støjforhold.

SonoVue bør kun anvendes til patienter, hvor undersøgelse uden forstærkning ved hjælp af kontrast er inkonklusiv.

Ekkokardiografi

SonoVue er et transpulmonært ekkokardiografisk kontrastmiddel til voksne patienter med formodet eller kendt kardiovaskulær sygdom for at give ekkografisk skygge af hjertekamrene og forstærke aftegningen af venstre ventrikels endokardie.

Makrovaskular Doppler

SonoVue øger nøjagtigheden, hvormed man kan detektere eller udelukke abnormiteter i hjernens blodkar og ekstrakraniel carotis eller perifere arterier hos voksne patienter ved at accentuere Doppler signal støjforholdet.

SonoVue øger kvaliteten af Doppler scanning og varigheden af en klinisk anvendelig forstærkning af signalet ved undersøgelser af vena portae hos voksne patienter.

Mikrovaskular Doppler

SonoVue forbedrer fremstilling af vaskularisering af lever og bryst læsioner under Doppler sonografi hos voksne patienter, hvilket fører til en mere specifik karakterisering af læsioner.

Ultralydsscanning af nyrer og urinveje

SonoVue er indiceret til anvendelse ved ultralydsscanning af nyrer og urinveje hos pædiatriske patienter i alderen nyfødt til 18 år til detektion af vesikoureteral reflux. For oplysninger om begrænsninger ved fortolkning af negativ ultralydsscanning af urinvejene, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dette produkt bør kun anvendes af læger med erfaring i diagnostisk ultralyd scanning. Genoplivningsudstyr og personale der er trænet i brug af dette skal være tilgængelig.

Dosering

Intravenøs anvendelse

De anbefalede doser af SonoVue til voksne er:

- B-mode scanning af hjertekamre, i hvile eller med stress: 2 mL.
- Vaskular Doppler scanning: 2,4 mL.

Under en enkelt undersøgelse kan der gives endnu en injektion af den anbefalede dosis ske, hvis lægen skønner, at dette er nødvendigt.

Ældre patienter

Dosisanbefalingerne for intravenøs administration gælder også ældre patienter.

Pædiatrisk population

SonoVues sikkerhed og virkning hos patienter i alderen under 18 år er ikke klarlagt for intravenøs administration og anvendelse i forbindelse med ekkokardiografi og Doppler vaskular scanning.

Intravesikal anvendelse

- Til pædiatriske patienter er den anbefalede dosis af SonoVue 1 mL.

Administration

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Intravenøs anvendelse

SonoVue bør indgives umiddelbart efter, det er trukket op i sprøjten, i en perifer vene. Hver injektion bør efterfølges af en skyllestrøm med 5 mL natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske.

Intravesikal anvendelse

Efter anlæggelse af et sterilt 6F-8F blærekateter i blæren under sterile betingelser tømmes blæren for urin og fyldes derefter med saltvand (normal steril 0,9% natriumchloridopløsning) til cirka en tredjedel eller halvdelen af det forventede totalvolumen $[(\text{alder i år} + 2) \times 30]$ i mL. SonoVue administreres dernæst gennem blærekateteret. Efter administration af SonoVue fyldes blæren helt op med saltvand, indtil patienten får vandladningstrang, eller det første svage tegn på modtryk mod infusionen viser sig. Ultralydscanning af blæren og nyrerne udføres under fyldning og tømning af blæren. Umiddelbart efter den første tømning kan blæren fyldes med saltvand igen for at udføre endnu en cyklus med tømning og scanning uden behov for endnu en administration af SonoVue. Der anbefales et lavt mekanisk indeks ($\leq 0,4$) til scanning af blære, ureter og nyrer under ultralydsundersøgelse af urinvejene med kontrastmiddel.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Intravenøs anvendelse af SonoVue er kontraindiceret til patienter som har højre-til-venstre shunt, svær pulmonal hypertension (pulmonalt arteriestryk > 90 mmHg), ukontrolleret systemisk hypertension og til patienter med adult respiratorisk distress syndrom.

SonoVue må ikke anvendes i kombination med dobutamin hos patienter med tilstande, der tyder på kardiovaskulær ustabilitet, hvor dobutamin er kontraindiceret.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner er blevet observeret under eller kort efter administration af SonoVue hos patienter der ikke tidligere har været eksponeret for produkter med sulphurhexafluorid mikrobobler, herunder patienter med tidligere overfølsomhedsreaktion(er) over for macrogol, også kendt som polyethylen glycol (PEG) (se pkt. 4.8).

SonoVue indeholder PEG (se pkt. 6.1). Der kan være forhøjet risiko for alvorlige reaktioner hos patienter med tidligere overfølsomhedsreaktion(er) over for PEG.

Det anbefales at holde alle patienter under tæt medicinsk monitorering under og i mindst 30 minutter efter administrationen af SonoVue for at overvåge risikoen for alvorlige overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.2).

Vær forsigtig ved behandling af anafylaksi med epinephrin hos patienter som modtager behandling med beta-blokkere, da respons kan være dårlig eller fremme uønskede alfa-adrenerge og vagotoniske virkninger (hypertension, bradykardi).

Intravenøs anvendelse

Patienter med ustabil kardiopulmonær status

EKG-monitorering bør kun udføres i høj risiko patienter på klinisk indikation og en tæt medicinsk monitorering anbefales.

Udvis yderste forsigtighed, når det overvejes at give SonoVue til patienter med nyligt akut koronarsyndrom eller klinisk ustabil iskæmisk hjertesygdom, inklusive udvikling af eller igangværende myokardieinfarkt, typisk angina i hvile, indenfor de seneste 7 dage, signifikant forværring af hjertesymptomer indenfor de seneste 7 dage, nylig koronararterie-intervention eller andre faktorer, der tyder på klinisk ustabilitet (f.eks. nylig forværring i EKG, laboratoriemæssige eller kliniske fund), akut hjertesvigt, klasse III/IV-hjertesvigt eller alvorlige rytmeforstyrrelser, da allergilignende og/eller vasodilatoriske reaktioner kan føre til livstruende tilstande hos disse patienter. SonoVue må kun gives til sådanne patienter efter omhyggelig vurdering af benefit/risk-forholdet, og der skal foretages tæt monitorering af vitale tegn under og efter administrationen.

Det bør understreges, at stressekkokardiografi, ikke kun kan fremkalde en iskæmisk tilstand, men også stressorerne kan fremkalde forudsigelige dosisafhængige effekter på det kardiovaskulære system (fx stigning i hjerterefrekvens, blodtryk og ventrikulær ektopisk aktivitet for dobutamin eller nedsat blodtryk for adenosin og dipyridamol) samt uforudsigelige overfølsomhedsreaktioner. Derfor, hvis SonoVue skal bruges i forbindelse med stressekkokardiografi, skal patienten være stabil, verificeret ved ingen bryst smerter eller EKG-ændringer de to foregående dage. Desuden skal EKG og blodtryk kontrolleres under SonoVue-forstærket ekkokardiografi med samtidig brug af en farmakologisk stressor (for eksempel dobutamin).

Andre samtidige sygdomme

Der tilrådes forsigtighed, når præparatet gives til patienter med: akut endocarditis, kunstige hjerteklapper, akut systemisk inflammation og/eller sepsis, hyperaktiv koagulations tilstand og/eller nylig thromboemboli og slut stadie af renal eller hepatisk sygdom, idet kun et begrænset antal patienter med disse tilstande har været eksponeret for SonoVue i de kliniske studier.

Fortolkning af ultralydsscanning af urinvejene med SonoVue efter tømning og begrænsninger heraf

Der kan forekomme falske negative resultater ved ultralydsscanning af nyrer og urinveje med SonoVue efter tømning, og disse er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Teknisk anbefaling

Ved anvendelsen af ekko-kontraststoffer i dyrestudier afsløres biologiske bivirkninger (f.eks. skade på endothel celler, kapillær ruptur) ved interaktion med ultralyds bølger. Skønt disse biologiske bivirkninger ikke er blevet rapporteret i mennesker, anbefales det at anvende lavt mekanisk index.

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført kliniske studier med gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist skadelige virkninger i forbindelse med graviditet, embryonal udvikling/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se punkt 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata). For en sikkerheds skyld bør SonoVue undgås under graviditeten.

Amning

Det vides ikke, om sulphurhexafluorid udskilles i human mælk. Baseret på den hurtige udskillelse fra kroppen gennem udåndingsluften antages det dog, at amning kan genoptages to-tre timer efter administration af SonoVue.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

SonoVue påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne – intravenøs anvendelse

SonoVues sikkerhed efter intravenøs administration blev evalueret hos 4.653 voksne patienter, som indgik i 58 kliniske studier. De bivirkninger, der er indberettet ved brug af SonoVue efter intravenøs administration, var generelt set ikke alvorlige, forbigående og svandt spontant uden sequelae. I kliniske studier er de mest almindelige bivirkninger efter intravenøs administration: hovedpine, reaktioner på injektionsstedet og kvalme.

Bivirkningerne er klassificeret efter systemorganklasse og hyppighed efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Systemorganklasser	Bivirkninger		
	Hyppighed		
	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt, (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Immunsystemet		Overfølsomhed*	
Nervesystemet	Hovedpine, paræstesi, svimmelhed, dysgeusi		Vasovagal reaktion
Øjne		Sløret syn	
Vaskulære sygdomme	Flushing	Hypotension	
Hjerte			Myokardieinfarkt** Myokardieiskæmi** Kounis syndrom***
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, abdominal smerte		Opkastning
Hud og subkutane væv	Hududslæt	Kløe	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmarter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ubehag i brystet, reaktioner på injektionsstedet, varmekølelse	Smarter i brystet, smerter, træthed	

* Tilfælde, der tyder på overfølsomhed, kan omfatte: huderythema, bradykardi, hypotension, dyspnø, bevidsthedstab, hjerte/hjerte-lungestop, anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock.

** I nogle tilfælde af overfølsomhed, hos patienter med underliggende koronar-arteriesygdom, blev der også rapporteret om myokardieiskæmi og/eller myokardieinfarkt.

*** Allergisk akut koronart syndrom

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret dødsfald i tidsmæssig sammenhæng med anvendelse af SonoVue. Alle disse patienter havde en høj underliggende risiko for alvorlige kardiale komplikationer, som kan have været årsag til dødsfaldene.

Pædiatrisk population – intravesikal anvendelse

SonoVues sikkerhed efter intravesikal administration er baseret på en evaluering af publiceret litteratur, som dækkede anvendelse af SonoVue til over 6.000 pædiatriske patienter (i alderen 2 dage til 18 år). Der er ikke indberettet nogen bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Da der på nuværende tidspunkt ikke er indberettet tilfælde af overdosering, er der hverken blevet identificeret tegn på eller symptomer på overdosering. I et fase I-studie blev der givet op til 52 mL SonoVue til raske forsøgspersoner, uden at der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger. I tilfælde af

overdosering bør patienten observeres og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ultralydskontrastmiddel

ATC-kode: V08DA05

Sulphurhexafluorid er en inaktiv, uskadelig gas, svært opløselig i vandige opløsninger. Faglitteraturen indeholder rapporter om brug af gassen i studier af respirationsfysiologi og pneumatisk retinopexi. Tilsætning af natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning til det frysetørrede pulver efterfulgt af kraftig rystning resulterer i dannelse af mikrobobler bestående af sulphurhexafluorid. Mikroboblerne har en gennemsnitlig diameter på ca. 2,5 µm; 90% af boblerne har en diameter under 6 µm og 99% af boblerne har en diameter under 11 µm. 1 mL SonoVue indeholder 8 µL mikrobobler. Refleksstyrken er afhængig af koncentrationen af mikroboblerne og frekvensen af ultralydbølgen. Grænseoverfladen mellem boblen af sulphurhexafluorid og det vandige medie virker som reflektor for ultralydbølgen. Dermed forstærkes ekkot fra blod og kontrasten mellem blodet og de omgivne væv øges.

Intravenøs anvendelse

Ved de foreslåede kliniske doser til intravenøs anvendelse har SonoVue vist en markant stigning i signalintensiteten på mere end 2 minutter for B-mode scanning for ekkokardiografi og på 3 til 8 minutter for Doppler makrovaskular og mikrovaskular scanning.

Intravesikal anvendelse

Til ultralydsundersøgelse af nyrer og urinveje hos pædiatriske patienter efter intravesikal administration øger SonoVue signalstyrken for væsker i uretra, blæren, uretere og pelvis og muliggør detektion af refluks af væske fra blæren ind i uretere.

SonoVues virkning ved detektion/udelukkelse af vesikoureteral refluks blev studeret i to publicerede, åbne enkeltcenterstudier. Tilstedeværelse eller fravær af vesikoureteral refluks med SonoVue ultralyd blev sammenlignet med en radiografisk referencestandard. I ét studie, der omfattede 183 patienter (366 nyre-ureter-enheder) var SonoVue ultralyd korrekt positiv i 89 ud af 103 enheder med refluks og korrekt negativ i 226 ud af 263 enheder uden refluks. I det andet studie, som omfattede 228 patienter (463 nyre-ureter-enheder) var SonoVue ultralyd korrekt positiv i 57 ud af 71 enheder med refluks og korrekt negativ i 302 ud af 392 enheder uden refluks.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den totale mængde af sulphurhexafluorid givet i en klinisk dosis er ekstremt lille (i en 2 mL dosis indeholder mikroboblerne 16 µL gas). Sulphurhexafluorid opløses i blodet, hvorefter det udåndes.

Efter en enkelt intravenøs injektion på 0,03 eller 0,3 mL SonoVue/kg (cirka 1 og 10 gange den maksimale kliniske dosis) til forsøgspersoner, var sulphurhexafluorid hurtigt udskilt fra kroppen. Den gennemsnitlige terminale halveringstid var på 12 minutter (2-33 minutter). Mere end 80% af det indgivne sulphurhexafluorid blev genfundet i udåndingsluften inden for 2 minutter efter injektionen og næsten 100% efter 15 minutter.

I patienter med diffus interstitiel pulmonal fibrose var procenten af dosen, som blev genfundet i udåndingsluften, 100% og den terminale halveringstid svarede til den, som blev målt på raske forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Der blev fundet coecum læsioner i nogle rottestudier med gentagne doser, men ikke hos aber, og disse fund har ingen betydning ved normal anvendelse hos mennesker.

Intravesikal lokal tolerance for SonoVue blev også vurderet. Et studie af enkeltdosis og et studie af gentagne doser, begge efterfulgt af en behandlingsfri periode, blev udført hos hunrotter, og lokal toksicitet blev evalueret gennem makroskopisk og histopatologiske undersøgelser af begge nyrer, ureter, urinblære og uretra. Dette afslørede ikke nogen testenhedsrelaterede læsioner i nogen af de undersøgte organer, især i urinblæren, hverken i studiet af enkeltdoser eller studiet af gentagne doser. Det blev derfor konkluderet, at SonoVue er veltolereret i urinvejene hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver:

Macrogol 4000

Distearoylphosphatidylcholin

Dipalmitoylphosphatidylglycerolnatrium

Palmitinsyre

Solvens:

Natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstitution er den kemiske og fysiske stabilitet dokumenteret i 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet bruges med det samme. Hvis ikke præparatet bruges med det samme, er opbevaringstiden og betingelserne brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst hætteglas af type I glas med 25 mg tørt, frysetørret pulver i en atmosfære af sulphurhexafluorid med en grå butylgummiprop med en krympeforsegling af aluminium med en afrivningshætte.

Et overføringssystem (MiniSpike).

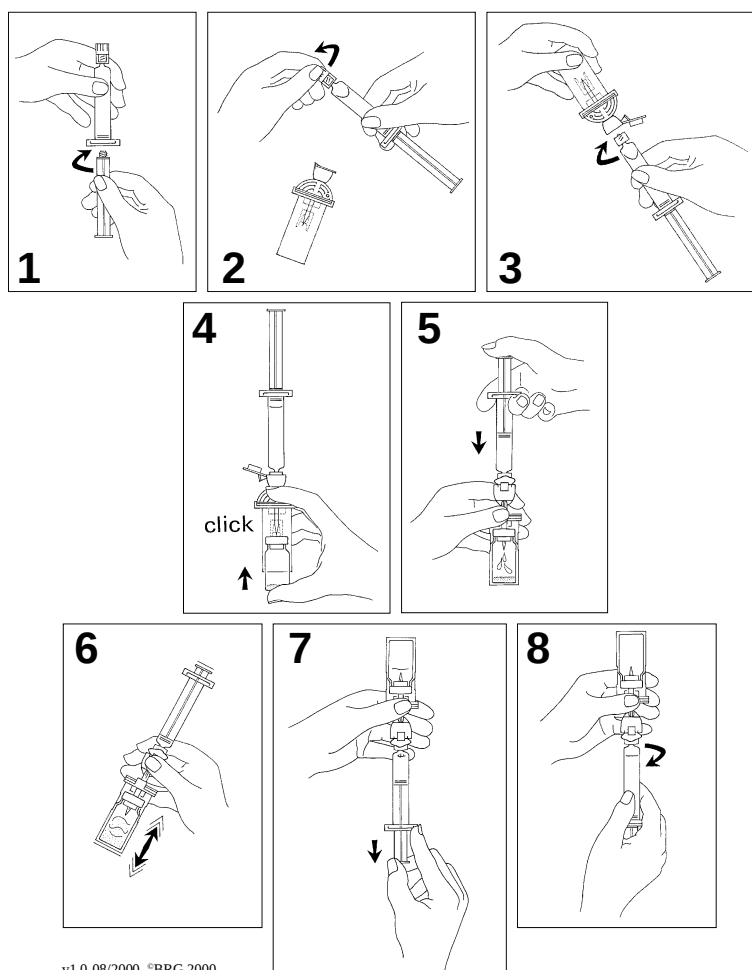
En fyldt injektionssprøjte af gennemsigtigt type I glas, indeholdende 5 mL natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning.

6.6 Regler for bortskaffelse

Præparatet skal undersøges før brug for at sikre, at beholder og lukke ikke er skadet.

SonoVue skal fremstilles før brug ved at tilsætte 5 mL af natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning til indholdet i hætteglasset ved injektion gennem membranen. Hætteglasset

rystes herefter kraftigt i 20 sekunder, hvorefter det ønskede volumen af dispersionen kan trækkes op i en injektionssprøjte på følgende måde:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Sæt stempelstangen på ved at skrue den – med uret – på injektionssprøjten.
2. Åben blisteren med MiniSpike overføringssystemet og fjern beskyttelseshætten på spidsen af sprøjten.
3. Åben hættten på overføringssystemet og forbind sprøjten med overføringssystemet ved at skrue den på – med uret.
4. Fjern beskyttelsesskiven fra hætteglasset. Lad hætteglasset glide ind i den gennemsigtige slæde i overføringssystemet og pres med et fast tryk for at sætte hætteglasset på plads.
5. Tøm indholdet af sprøjten ned i hætteglasset ved at trykke på stempelstangen.
6. Ryst kraftigt i 20 sekunder for at blande hele indholdet i hætteglasset, således at der fremkommer en hvid, mælkeagtig homogen væske.
7. Vend systemet om og træk forsigtigt SonoVue tilbage i sprøjten.
8. Skru sprøjten af overføringssystemet.

Må ikke anvendes, hvis den fremkomne væske er klar og/eller hvis der ses partikler fra det frysetørrede pulver i suspensionen.

SonoVue skal injiceres umiddelbart i en perifer vene ved anvendelse til ekkokardiografi og ved Doppler vaskular scanning hos voksne eller ved intravesikal administration til anvendelse ved ultralydsundersøgelse af nyrer og urinveje hos pædiatriske patienter.

Hvis SonoVue ikke bruges umiddelbart efter rekonstitution bør mikroboble dispersionen rystes igen, før den trækkes op i en injektionssprøjte. Mikroboble dispersionens kemiske og fysiske stabilitet er bevist i 6 timer.

Hætteglasset er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL - 1077 ZX Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/177/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. marts 2001
Dato for seneste fornyelse: 24. april 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

24. juni 2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.