

1. LEGEMIDLETS NAVN

SonoVue, 8 mikroliter/ml, pulver og væske til injeksjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver milliliter av dispersjonen inneholder 8 mikroliter svovelheksafluorid mikrobobler, tilsvarende 45 mikrogram.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, dispersjon.

Hvitt pulver.

Klar, fargeløs oppløsningsvæske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

SonoVue brukes ved ultralydundersøkelser for å forsterke ekkogenisitet av blodet, eller av væske i urinveiene, og derved gi øket kontrastvirkning.

SonoVue bør bare brukes når ultralydundersøkelse uten kontrastmiddel ikke er konklusiv.

Ekkokardiografi

SonoVue er et transpulmonalt ekkokardiografisk kontrastmiddel som brukes hos voksne pasienter med mistenkt eller fastslått kardiovaskulær sykdom for å gi kontrasteffekt i hjertekamrene og øke kontrasten i avbildningen av venstre ventrikkels endokard.

Makrovaskulær dopplerundersøkelse

SonoVue forbedrer muligheten for å oppdage eller utelukke patologiske endringer i hjernens kar, karotider eller perifere arterier hos voksne pasienter ved å forsterke signalamplituden.

SonoVue forbedrer kvaliteten på doppleranalysen og varigheten av den klinisk betydningsfulle signalforsterkningen ved undersøkelse av vena porta hos voksne pasienter.

Mikrovaskulær dopplerundersøkelse

SonoVue forbedrer visualiseringen av vaskulariseringen av lever- og brystforandringer ved dopplerundersøkelse hos voksne pasienter, hvilket medfører en mer spesifikk karakterisering.

Ultralyd av urinveiene

SonoVue er indisert for bruk ved ultralyd av urinveiene hos pediatriske pasienter, fra nyfødt til 18 år, for påvisning av vesikoureteral refluks. For begrensninger ved tolkning av negativ ultralyd, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Preparatet skal bare brukes av lege med erfaring fra diagnostiske ultralydundersøkelser.

Akuttutstyr og personale som er utdannet for bruk av dette må være tilgjengelig.

Dosering

Intravenøs bruk

Anbefalte doser av SonoVue til voksne er:

- B-mode ekkokardiografi av kamrene i hvile eller under stresstest: 2 ml.
- Dopplerskanning av blodkar: 2,4 ml.

Under en undersøkelse kan en andre injeksjon med den anbefalte dosen gis hvis legen bedømmer dette som nødvendig.

Eldre

Doseringsanbefalingene ved intravenøs administrasjon er de samme til eldre pasienter.

Barn

Sikkerhet og effekt av SonoVue er ikke fastslått hos pasienter under 18 år ved intravenøs administrasjon og bruk i ekkokardiografi og vaskulær dopplerundersøkelse.

Intravesikal bruk

- Hos pediatrike pasienter er den anbefalte dosen av SonoVue 1 ml.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Intravenøs bruk

SonoVue skal administreres umiddelbart ved injisering i en perifer vene. Hver injeksjon skal følges av en gjennomspyling med 5 ml natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9%).

Intravesikal bruk

Etter introduksjon av et sterilt, 6F-8F kateter inn i urinblæren under sterile forhold, tømmes blæren for urin og fylles deretter med saltoppløsning (vanlig, steril 0,9 % natriumkloridoppløsning) til cirka en tredjedel eller halvparten av blærens estimerte volum [(alder i år + 2) x 30] ml. SonoVue administreres deretter gjennom kateteret. Etter administrering av SonoVue, fylles blæren opp med saltoppløsning til pasienten føler behov for å urinere, eller ved første svake tegn på trykk i motsatt retning av infusjonen. Ultralyd av blæren og nyrene utføres under fylling og tømning av blæren. Umiddelbart etter første uttømming kan blæren igjen fylles med saltoppløsning for en ny runde med uttømming og bildediagnostikk, uten at det er nødvendig å administrere SonoVue på nytt. En lav mekanisk indeks (≤ 0.4) anbefales ved bildediagnostikk av blære, urinledere og nyrer ved ultralyd av urinveiene med kontrast.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Intravenøs bruk av SonoVue er kontraindisert til pasienter som har høyre-venstreshunt, alvorlig pulmonal hypertensjon (lungearterietrykk > 90 mm Hg), ukontrollert hypertoni og til pasienter med ARDS (adult respiratory distress syndrome).

SonoVue skal ikke brukes i kombinasjon med dobutamin hos pasienter med tilstander som tyder på kardiovaskulær ustabilitet der dobutamin er kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er sett under eller kort tid etter administrering av SonoVue hos pasienter som ikke tidligere er eksponert for legemidler som inneholder svovelheksafluorid mikrobobler, inkludert pasienter med tidligere overfølsomhetsreaksjon(er) overfor makrogol, også kjent som polyetylen glykol (PEG) (se pkt. 4.8).

SonoVue inneholder PEG (se pkt. 6.1). Pasienter med tidligere overfølsomhetsreaksjon(er) overfor PEG kan ha økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det anbefales å holde pasienten under nøye medisinsk overvåkning under og i minst 30 minutter etter administrering av SonoVue, for å overvåke risikoen for alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.2).

Vis forsiktighet ved anafylaktisk behandling med epinefrin hos pasienter som bruker betablokkere, da responsen kan være dårlig eller fremme uønskede alfa-adrenerge og vagotone effekter (hypertensjon, bradykardi).

Intravenøs bruk

Pasienter med ustabil hjerte-lunge-tilstand

Overvåking med EKG skal gjøres hos høyrisikopasienter når det er klinisk indisert, og nøye medisinsk overvåkning anbefales.

Ved administrasjon av SonoVue skal ekstrem forsiktighet utvises hos pasienter med nylig akutt koronarsyndrom eller klinisk ustabil iskemisk hjertesykdom inkludert: hjerteinfarkt som er under utvikling eller pågående hjerteinfarkt, angina ved hvile i løpet av siste 7 dager, signifikant forverring av hjertesymptomer i løpet av siste 7 dager, nylig utført kirurgi på kransarterier, eller andre faktorer som indikerer ustabil klinisk tilstand (f.eks. nylig forverring av EKG, laboratorie- eller kliniske funn), akutt hjertesvikt, hjertesvikt klasse III/IV, eller alvorlige rytmeforstyrrelser, da allergilignende og/eller vasodilaterende reaksjoner kan føre til livstruende tilstander. SonoVue skal kun administreres til slike pasienter etter en grundig nytte-/risikovurdering og nøye overvåking av vitale tegn bør utføres under og etter administrering.

Det bør sterkt betones at stressekkokardiografi ikke bare kan fremkalle en iskemisk episode, men stressfaktorene kan også fremkalle forutsigbare, doseavhengige effekter på det kardiovaskulære systemet (f.eks. økt hjerterytme, blodtrykk og ventrikulær ektopisk aktivitet ved dobutamin, eller senket blodtrykk ved adenosin og dipyridamol) i tillegg til uforutsigbare, hypersensitivetsreaksjoner. Dersom SonoVue skal brukes i forbindelse med stressekkokardiografi, skal derfor pasienter ha en stabil tilstand verifisert ved fravær av brystmerter eller EKG-forandring i de to foregående dagene. Dessuten skal EKG og blodtrykk overvåkes under SonoVue-forsterket ekkokardiografisk undersøkelse med farmakologisk stresstest (f.eks. dobutamin).

Andre samtidige sykdommer

Forsiktighet skal iakttas når produktet gis til pasienter med: akutt endokarditt, innoperert klaff, akutt systemisk inflammasjon og/eller sepsis, hyperkoagulativ tilstand og/eller nylig diagnostisert tromboemboli og nyre- eller leversykdom i sluttstadiet, ettersom antall pasienter med disse sykdomstilstandene var begrenset i de kliniske studiene med SonoVue.

Tolkning av miksjonsultral lyd av urinveiene med SonoVue og begrensninger ved bruk

Falske negative tilfeller kan oppstå ved miksjonsultral lyd av urinveiene med SonoVue og dette har ikke blitt avklart (se pkt. 5.1).

Tekniske anbefalinger

I dyrestudier avslørte bruk av kontrastmiddel for ultralyd biologiske bivirkninger (f.eks. skade på endotelceller, kapillærruptur) gjennom interaksjon med ultralydstrålen. Selv om biologiske bivirkninger ikke er rapportert hos mennesker, anbefales bruken av en lav mekanisk index.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data savnes fra bruk til gravide kvinner. Dyrestudier tyder ikke på noen skadelige effekter når det gjelder graviditet, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsopplysninger). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av SonoVue under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om svovelheksafluorid passerer over i morsmelk. På grunn av dets raske eliminering fra kroppen via utånding, ansees det imidlertid at amming kan gjenopptas to til tre timer etter administrering av SonoVue.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelige. Dyrestudier indikerer ingen skadelig effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

SonoVue har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne pasienter: Intravenøs bruk

Sikkerheten for SonoVue etter intravenøs administrasjon ble vurdert hos 4653 voksne pasienter som deltok i 58 kliniske studier. Bivirkningene rapportert ved intravenøs administrasjon av SonoVue var generelt ikke alvorlige, forbigående og gikk over spontant uten ettervirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene etter intravenøs administrasjon i kliniske studier var hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet og kvalme.

Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasser	Bivirkninger		
	Frekvenskategori		
	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet*	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, parestesi, svimmelhet, smaksforstyrrelse		Vasovagal reaksjon
Øyesykdommer		Tåkesyn	
Hjertesykdommer			Hjerteinfarkt** Hjerteiskemi** Kounis syndrom***
Karsykdommer	Rødme	Hypotensjon	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, Abdominalmerter		Oppkast
Hud og underhudssykdommer	Utslett	Kløe	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ubehag i brystet, reaksjon på injeksjonsstedet, varmfølelse	Brystsmerter, smerter, fatigue	

* Tilfeller av antatt hypersensitivitet kan omfatte: hudrødme, bradykardi, hypotensjon, dyspné, bevissthetstap, hjerrestans/respirasjonsstans, anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk.

** Ble rapportert i noen av hypersensitivitetstilfellene, hovedsakelig hos pasienter med underliggende koronar hjertesykdom, hjerteiskemi og/eller hjerteinfarkt.

*** Allergisk akutt koronarsyndrom

I svært sjeldne tilfeller er det rapportert om dødsfall i tidsmessig sammenheng med bruk av SonoVue. For samtlige av disse pasienter forelå det en høy underliggende risiko for større hjertekomplikasjoner, noe som kan ha ført til dødsfallene.

Pediatrik populasjon: Intravesikal bruk

Sikkerhet av SonoVue etter intravesikal administrering er basert på publisert litteratur som involverer bruk av SonoVue hos 6000 pediatriske pasienter (aldersspenn fra 2 dager til 18 år). Ingen bivirkninger ble rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ettersom ingen tilfeller av overdosering er rapportert, er verken tegn eller symptomer ved overdosering identifisert. I en fase-I studie ble det administrert opp til 52 ml SonoVue til friske frivillige uten at alvorlige bivirkninger ble rapportert. Ved overdosering skal pasienten overvåkes og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kontrastmiddel for ultralydsundersøkelser
ATC-kode: V08D A05

Svovelheksafluorid er en inert, ufarlig gass som har lav vannløselighet. I litteraturen finnes rapporter om gassens bruk ved studier av åndedrettsfysiologi og ved pneumatisk retinopeksi. Tilsetning av natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9%) til det frysetørkede pulveret og den følgende kraftige rystingen produserer mikrobobler av svovelheksafluorid. Mikroboblenes gjennomsnittlige diameter er ca. 2,5 µm hvorav 90% har en diameter mindre enn 6 µm og 99% har en diameter mindre enn 11 µm. Hver milliliter av SonoVue inneholder 8 mikroliter mikrobobler. Refleksjonsevnen beror på mikroboblenes konsentrasjon og ultralydens frekvens. Flaten mellom svovelheksafluoridboblene og løsningen fungerer som reflektor for ultralydbølgen og forsterker dermed blodets ekkosignaler og øker kontrasten mellom blodet og det omkringliggende vevet.

Intravenøs bruk

Ved anbefalte doser for intravenøs administrering har SonoVue vist seg å gi en markant økning av signalintensiteten i mer enn 2 minutter ved B-modus skanning ved ekkokardiografi og i 3-8 minutter ved dopplerskanning av makro- og mikrosirkulasjon.

Intravesikal bruk

Ved ultralyd av urinveiene hos pediatriske pasienter etter intravesikal administrering øker SonoVue signalintensiteten av væske i uretra, blære, urinledere og nyrebekken, og forenkler påvisning av væskerefluks fra blære inn i urinlederne.

Effekten av SonoVue for påvisning/utelukkelse av vesikoureteral refluks ble undersøkt i to publiserte åpne enkeltcenterstudier. Tilstedeværelse og fravær av vesikoureteral refluks ved ultralyd med SonoVue ble sammenlignet med en radiografisk referansestandard. I én studie som inkluderte 183 pasienter (366 nyre-urinleder-enheter), påviste ultralyd med SonoVue korrekte positive tilfeller av refluks i 89 av 103 enheter og negative tilfeller i 226 av 263 enheter uten refluks. I den andre studien som inkluderte 228 pasienter (463 nyre-urinleder-enheter), påviste ultralyd med SonoVue korrekte positive tilfeller i 57 av 71 enheter med refluks og negative tilfeller i 302 av 392 enheter uten refluks.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den totale mengden svovelheksafluorid som gis ved klinisk dosering er ekstremt lav (i en dose på 2 ml inneholder mikroboblene 16 mikroliter gass). Svovelheksafluorid løses i blodet og forsvinner med utåndingsluften.

Etter intravenøs engangsinjeksjon av 0,03 eller 0,3 ml SonoVue/kg (cirka 1 respektive 10 ganger maksimal klinisk dose) til forsøkspersoner forsvant svovelheksafluoriden raskt. Den terminale halveringstiden var i gjennomsnitt 12 minutter (fra 2 til 33 minutter). Mer enn 80% av gitt svovelheksafluorid ble gjenfunnet i utåndingsluften innen 2 minutter etter injeksjonen og nesten 100% etter 15 minutter.

Hos pasienter med diffus interstitiell lungefibrose gjenfant man i gjennomsnitt 100% av gitt dose i utåndingsluften og den terminale halveringstiden var den samme som ble målt hos friske forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet. Lesjoner i blindtarmen som er observert i studier med gjentatt dosering på rotte, men ikke hos ape, er ikke relevante for mennesker ved normal dosering.

Intravesikal lokal toleranse av SonoVue ble også undersøkt. Ved utførelse av en enkeltdose-studie og en flerdose-studie med rotter, begge etterfulgt av en periode uten behandling, ble lokal toksisitet evaluert gjennom makroskopiske og histopatologiske undersøkelser av begge nyrer, urinledere, blære og uretra. I både enkeltdose- og flerdose-studiene ble det ikke funnet lesjoner relatert til legemidlet i organene som ble undersøkt, spesielt i blæren. Det ble derfor konkludert med at SonoVue tolereres godt i urinveiene hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Makrogol 4000

Distearylfosfatidylkolin

Natriumdipalmitylfosfatidylglyserol

Palmitinsyre

Oppløsningsvæske:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Den kjemiske og fysikalske holdbarheten for dispersjonen er 6 timer. Fra mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis SonoVue ikke brukes umiddelbart er lagringstid og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart type I-glass som inneholder 25 mg frysetørket pulver i en gass av svovelheksafluorid lukket med en grå butylgummipropp og forseglet med aluminiumskapsel med flip off-lokk.

Et overføringssystem (MiniSpike).

En forhåndsfylt sprøyte av klart type I-glass med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning.

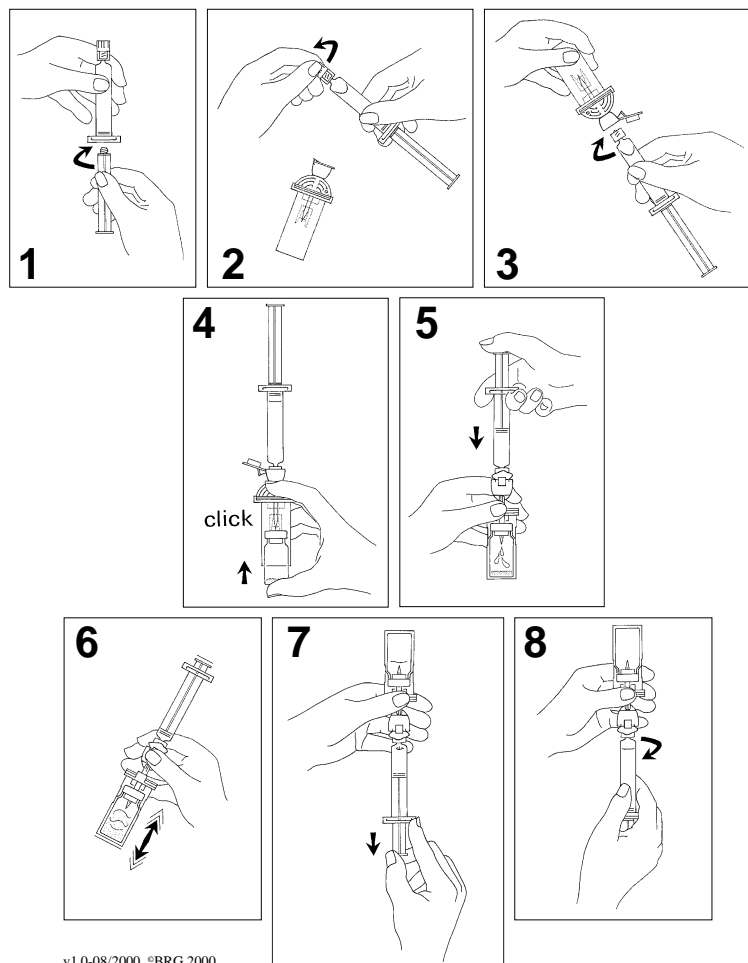
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Undersøk produktet før det brukes for å kontrollere at beholderen og forseglingen ikke er skadet.

SonoVue skal gjøres klart før bruk ved å injisere 5 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9%) til innholdet i injeksjonsflasken gjennom gummimembranen. Injeksjonsflasken skal så rystes kraftig i 20 sekunder og deretter trekkes ønsket volum av dispersjonen opp i en sprøyte etter følgende

anvisninger:



1. Koble sammen stemplet med sprøyten ved å skru den i med urviseren.
2. Åpne MiniSpike forpakningen og ta bort forseglingen på sprøyten.
3. Åpne overføringssystemets forsegling og koble sprøyten til overføringssystemet ved å vri den i med urviseren.
4. Ta bort beskyttelseslokket fra injeksjonsflasken. Skyv inn injeksjonsflasken i den gjennomsiktige muffen på overføringssystemet og trykk fast injeksjonsflasken til systemet.
5. Tøm sprøytens innhold i injeksjonsflasken ved å trykke på stemplet.
6. Ryst kraftig i 20 sekunder for å blande alt innhold i injeksjonsflasken og danne en hvit melkeaktig homogen væske.
7. Vend systemet opp ned og trekk opp SonoVue forsiktig i sprøyten.
8. Skru løs sprøyten fra overføringssystemet.

Skal ikke brukes dersom det dannes en klar væske og/eller dersom faste partikler av lyofilisatet er tilstede i suspensjonen.

SonoVue skal gis umiddelbart ved å injiseres i en perifer vene ved ekkokardiografi og vaskulær dopplerundersøkelse hos voksne, eller ved intravesikal administrering ved ultralyd av urinveiene hos pediatriske pasienter.

Hvis SonoVue ikke brukes umiddelbart etter rekonstitusjon skal dispersjonen med mikrobobler rystes igjen før den trekkes opp i en sprøyte. Den kjemiske og fysiske holdbarheten for dispersjonen er 6 timer.

Injeksjonsflasken er bare for engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL – 1077 ZX Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/01/177/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 mars 2001
Dato for siste fornyelse: 24. april 2006

10. OPPDATERINGSDATO

24. juni 2021.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.