

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SonoVue 8 mikrolitrů/ml prášek a rozpouštědlo pro injekční disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml disperze obsahuje 8 µl sulfuris hexafluoridum v mikrobublinách, což odpovídá 45 mikrogramům.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční disperzi

Bílý prášek

Čiré, bezbarvé rozpouštědlo

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

SonoVue je určen k použití při ultrazvukovém zobrazování ke zvýšení echogenity krve, nebo tekutin v močovém ústrojí, vedoucí ke zlepšení koeficientu signál – šum.

SonoVue se má použít pouze u pacientů, u nichž by vyšetření bez zvýšení kontrastu bylo neprůkazné.

Echokardiografie

SonoVue je transpulmonární echokardiografická kontrastní látka k použití u dospělých pacientů s podezřením nebo s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním k zvýraznění srdečních dutin a ke zvýraznění hranice endokardu levé komory.

Doppler makrovaskulatury

SonoVue u dospělých pacientů zvyšuje přesnost při detekci nebo vyloučení abnormalit mozkových tepen a extrakraniálního průběhu karotidy nebo periferních tepen tak, že zlepšuje koeficient signál-šum Dopplerovského vyšetření.

SonoVue u dospělých pacientů zvyšuje kvalitu znázornění průtoku krve při Dopplerovském vyšetření a délku klinicky užitečného zvýšení signálu při vyšetření portální žíly.

Doppler mikrovaskulatury

SonoVue u dospělých pacientů zlepšuje zobrazení cévního systému jaterních a prsních lézí během Dopplerovské sonografie, což vede k přesnější charakterizaci lézí.

Sonografie exkrečního močového ústrojí

SonoVue je indikován k použití v ultrasonografii exkrečního ústrojí u pediatrických pacientů od novorozenců do 18 let k detekci vezikouretrálního refluxu. Pro omezení interpretace negativní urosonografie viz bod 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek má být podáván pouze lékaři se zkušeností v diagnostickém ultrazvukovém zobrazování. Při jeho používání musí být snadno dostupné vybavení neodkladné péče a vyškolený personál.

Dávkování

Intravenózní podání

Doporučené dávky SonoVue u dospělých jsou:

- B-režim zobrazení srdečních dutin, v klidu nebo při zátěži: 2 ml.
- Dopplerovské vyšetření cév: 2,4 ml.

Během jednoho vyšetření může být podána i druhá injekce doporučené dávky, pokud to lékař považuje za nezbytné.

Starší pacienti

Doporučené dávky pro intravenózní podání platí také pro starší pacienty.

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost a účinnost SonoVue u pacientů mladších 18 let pro intravenózní podání a použití v echokardiografii a Dopplerovském zobrazování cév nebyla dosud prokázána.

Intravezikální použití

- doporučená dávka u dětí je 1 ml SonoVue.

Způsob podání

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Intravenózní podání

SonoVue se má podávat okamžitě po nabrání do injekční stříkačky vstříknutím do periferní žíly. Každá injekce má být následována výplachem 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intravezikální podání

Po zavedení sterilního močového katetru 6F-8F za sterilních podmínek do močového měchýře se vyprázdní moč z močového měchýře, a pak se močový měchýř naplní fyziologickým roztokem (běžný 0,9% sterilní roztok chloridu sodného) na přibližně třetinu nebo polovinu jeho předpokládaného celkového objemu [(věk v letech + 2) x 30] ml. SonoVue se pak podává pomocí močového katetru. Po podání SonoVue se pokračuje v plnění močového měchýře fyziologickým roztokem, dokud nemá pacient nutkání na močení nebo až se objeví první mírná známka protitlaku na infuzi. Ultrazvukové zobrazování močového měchýře a ledvin se provádí během plnění a vyprazdňování močového měchýře. Bezprostředně po prvním močení, může být močový měchýř znovu naplněn fyziologickým roztokem pro druhý cyklus vyprazdňování a zpracování obrazu bez nutnosti druhého podání přípravku SonoVue. Při ultrasonografii močového traktu s kontrastní látkou je doporučen nízký mechanický index ($\leq 0,4$) pro zobrazování močového měchýře, močovodů a ledvin.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Intravenózní podání přípravku SonoVue je kontraindikováno u pacientů se známou existencí pravo-levých zkratů, s těžkou plicní hypertenzí (plicní arteriální tlak > 90 mmHg), nekontrolovanou systémovou hypertenzí a u pacientů se syndromem dechové tísně dospělých.

SonoVue nesmí být používán v kombinaci s dobutaminem u pacientů s nestabilním stavem kardiovaskulárního systému, kde je dobutamin kontraindikován.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Buďte opatrní při léčbě anafylaxe epinefrinem u pacientů užívajících beta blokátory, protože reakce

může být nedostatečná nebo může vyvolat alfa-adrenergí a vagotonické nežádoucí účinky (hypertenze, bradykardie).

Intravenózní podání

Pacienti s nestabilním kardiopulmonálním stavem

EKG se má monitorovat podle klinické indikace u vysoce rizikových pacientů.

Doporučuje se, aby pacient byl během podání přípravku SonoVue a následně nejméně 30 minut pod bedlivým dohledem zdravotnického personálu.

Zvláštní opatrnost je nutná při zvažování podání přípravku SonoVue pacientům s nedávným akutním koronárním syndromem nebo klinicky nestabilní ischemickou chorobou srdeční včetně vyvíjejícího se nebo probíhajícího infarktu myokardu, typickou klidovou anginou pectoris během posledních 7 dnů, významným zhoršením kardiálních symptomů během posledních 7 dnů, nedávným zákrokem na koronárních tepnách, nebo jinými faktory naznačujícími klinickou nestabilitu (např. nedávné zhoršení EKG nálezu, laboratorní nebo klinické nálezy), akutním srdečním selháním, stupněm III/IV srdečního selhání nebo s těžkými arytmiemi, protože alergie a/nebo vazodilatační reakce u těchto pacientů mohou vést k život ohrožujícím stavům. SonoVue smí být podáván u těchto pacientů pouze po pečlivém zvážení rizika / prospěchu a během podání a po podání musí být provedeno pečlivé monitorování vitálních funkcí.

Je třeba zdůraznit, že zátěžová echokardiografie může vyvolat nejen ischemickou příhodu, ale stresory mohou také vyvolat předvídatelné, na dávce závislé účinky na kardiovaskulární systém (např. zvýšení srdeční frekvence, krevního tlaku a ventrikulární ektopické aktivity u dobutaminu nebo snížení krevního tlaku u adenosinu a dipyridamolu) stejně jako nepředvídatelné reakce hypersenzitivity. Pokud se má přípravek SonoVue používat ve spojení se zátěžovou echokardiografií, pacient musí být ve stabilním stavu, bez bolesti na hrudi nebo EKG nálezu během dvou předešlých dnů. Kromě toho se má během kontrastní echokardiografie s přípravkem SonoVue s farmakologickou zátěží (např. s dobutaminem) monitorovat EKG a krevní tlak.

Jiná souběžná onemocnění

Doporučuje se opatrnost, pokud je tento přípravek podáván pacientům s: akutní endokarditidou, protetickými chlopněmi, akutním systémovým zánětem a/nebo sepsí, stavy zvýšené srážlivosti a/nebo nedávnou tromboembolií a ledvinovým nebo jaterním onemocněním v konečném stadiu, protože počet pacientů s těmito potížemi, kteří byli vystaveni působení přípravku SonoVue v klinických studiích, je omezený.

Interpretace mikční urosonografie se SonoVue a omezení použití

Při mikční ultrasonografii s přípravkem SonoVue se mohou vyskytnout případy falešně negativních nálezů, které nebyly objasněny (viz bod 5.1).

Technické doporučení

Ve studiích na zvířatech byly odhaleny biologické nežádoucí účinky podání echo-kontrastních látek interakcí s ultrazvukovým vlněním (jako poškození endoteliálních buněk a praskliny kapilár). Přestože tyto nežádoucí biologické účinky nebyly hlášeny u lidí, doporučuje se použití nízkého mechanického indexu.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinická data na potvrzených těhotenstvích nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují žádné škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Z preventivních důvodů je vhodné vyhnout se používání přípravku SonoVue během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je fluorid sírový vylučován do lidského mléka. Avšak kvůli jeho rychlému vylučování z těla ve vydechovaném vzduchu se předpokládá, že kojení může být obnoveno 2-3 hodiny po podání přípravku SonoVue.

Fertilita

Žádné klinické údaje nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neukazují škodlivé účinky na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

SonoVue nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo ovládat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělá populace - intravenózní podání

Bezpečnost přípravku SonoVue po intravenózním podání byla hodnocena u 4653 dospělých pacientů v 58 klinických studiích. Nežádoucí účinky hlášené u přípravku SonoVue po intravenózním podání byly obecně nezávažné, přechodné a spontánně se vyřešily bez reziduálních účinků. V klinických studiích jsou nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po intravenózním podání: bolest hlavy, reakce v místě vpichu a nauzea.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů a četnosti za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky		
	Frekvence		
	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita*	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, parestezie, závrať, dysgeusie		Vazovagální reakce
Poruchy oka		Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy			Infarkt myokardu ** Ischemie myokardu ** Kounisův syndrom ***
Cévní poruchy	Zčervenání	Hypotenze	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolesti břicha		Zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Pruritus	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolesti zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Diskomfort na hrudi, reakce v místě injekce, pocit horka	Bolest na hrudi, bolest, únava	

* Případy hypersenzitivity mohou zahrnovat: kožní erytém, bradykardii, hypotenzi, dušnost, ztrátu vědomí, srdeční/kardio-respirační zástavu, anafylaktickou reakci, anafylaktický šok.

** V některých případech hypersenzitivity u pacientů trpících onemocněním věnčitých tepen byla též

zaznamenána ischemie a/nebo infarkt myokardu.
*** alergický akutní koronární syndrom.

Ve velmi vzácných případech byly hlášeny smrtelné následky v časové souvislosti s podáním přípravku SonoVue. Všichni tito pacienti byli vysoce rizikováni kvůli závažným srdečním komplikacím, což mohlo vést k smrtelným následkům.

Pediatrická populace - intravezikální podání

Bezpečnost SonoVue po intravezikálním podání byla založena na vyhodnocení publikované literatury zahrnující použití přípravku SonoVue u více než 6000 pediatrických pacientů (ve věku od 2 dní do 18 let). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Vzhledem k tomu, že dosud nebyly hlášeny případy předávkování, objektivní ani subjektivní příznaky předávkování nejsou identifikovány. Dávky až do 52 ml přípravku SonoVue byly podávány zdravým dobrovolníkům v klinické studii 1. fáze, aniž byly hlášeny vážné nežádoucí účinky. Pacient se má v případě předávkování sledovat a symptomaticky léčit.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kontrastní látky pro vyšetření ultrazvukem
ATC kód: V08DA05.

Fluorid sírový je inertní, neškodný plyn, těžko rozpustný ve vodných roztocích. V literatuře existují studie o použití tohoto plynu při studiu respirační fyziologie a pro pneumatickou retinopexi. Přídavek 0,9 % injekčního roztoku chloridu sodného k lyofilizovanému prášku následovaný prudkým protřepáváním má za následek tvorbu mikrobublin fluoridu sírového. Mikrobubliny mají průměr přibližně 2,5 µm, přičemž 90 % má průměr menší než 6 µm a 99 % má průměr menší než 11 µm. Jeden mililitr přípravku SonoVue obsahuje 8 µl mikrobublin. Intenzita odraženého signálu závisí na koncentraci mikrobublin a frekvenci ultrazvukového paprsku. Styčná plocha mezi bublinkou fluoridu sírového a vodným médiem funguje jako reflektor ultrazvukových paprsků, což zlepšuje echogenitu krve a zvyšuje kontrast mezi krví a okolní tkání.

Intravenózní podání

V navržených klinických dávkách pro intravenózní podání SonoVue způsobil význačné zvýšení intenzity signálu na déle než 2 minuty pro B-režim zobrazování v echokardiografii a na 3 až 8 minut pro Dopplerovské zobrazení makrovaskulatury a mikrovaskulatury.

Intravezikální podání

U ultrasonografie exkrečního močového ústrojí po intravezikálním podání u pediatrické populace

SonoVue zvyšuje intenzitu signálu kapalin uvnitř močové trubice, močového měchýře, močovodů a ledvinové pánvičky a usnadňuje detekci refluxu tekutiny z močového měchýře do močovodů. Účinnost přípravku SonoVue pro detekci/vyloučení vezikoureterálního refluxu byla studována ve dvou publikovaných otevřených monocentrických studiích. Přítomnost nebo absence vezikoureterálního refluxu při ultrazvukovém vyšetření s přípravkem SonoVue byla porovnána s radiografickým referenčním standardem. V první studii zahrnující 183 pacientů (366 ledvino-močovodných jednotek) bylo ultrazvukové vyšetření s přípravkem SonoVue správně pozitivní u 89 ze 103 jednotek s refluxem a správně negativní u 226 z 263 jednotek bez refluxu. Ve druhé studii zahrnující 228 pacientů (463 ledvino-močovodných jednotek) bylo ultrazvukové vyšetření s přípravkem SonoVue správně pozitivní u 57 z 71 jednotek s refluxem a správně negativní u 302 z 392 jednotek bez refluxu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celkové množství fluoridu sírového podaného v klinické dávce je extrémně nízké (mikrobuliny v 2 ml dávce obsahují 16 µl plynu). Fluorid sírový se rozpouští v krvi a je následně vydechován.

Po jednotlivé nitrožilní injekci 0,03 nebo 0,3 ml přípravku SonoVue/kg (přibližně 1 a 10násobek maximální klinické dávky) lidským dobrovolníkům byl fluorid sírový rychle eliminován. Průměrný terminální poločas byl 12 minut (rozsah 2 až 33 minut). Více než 80 % podaného fluoridu sírového bylo prokázáno ve vydechovaném vzduchu během 2 minut po injekci a téměř 100 % po 15 minutách.

U pacientů s difúzní intersticiální plicní fibrózou bylo prokázáno ve vydechovaném vzduchu průměrně 100 % fluoridu sírového a terminální poločas byl podobný poločasu změřenému u zdravých dobrovolníků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická data z běžných studií bezpečnosti farmakologie, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalují žádné zvláštní riziko pro lidské jedince. Cévní léze, které byly pozorovány v některých studiích s opakovanými dávkami u krysy, ale ne u opice, nejsou relevantní pro lidské jedince za normálních podmínek podávání.

Rovněž byla hodnocena intravezikální lokální tolerance přípravku SonoVue. Byla provedena studie s jednorázovou dávkou a studie s opakovanou dávkou, po kterých následovalo u obou období bez léčby, u samic potkanů s lokální toxicitou vyhodnocenou makroskopickým a histopatologickým vyšetřením ledvin, močovodů, močového měchýře a močové trubice. V žádném vyšetřovaném orgánu, zejména v močovém měchýři, nebyly zjištěny léze související s testovacím předmětem, a to jak v studiích s jednorázovou dávkou, tak u studií opakovaných dávek. Dospělo se proto k závěru, že SonoVue je dobře tolerován v močovém traktu u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Makrogol 4000

Kolfosceryl-stearát

Sodná sůl dipalmitoylfosfatidylglycerolu

Kyselina palmitová

Rozpouštědlo

Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na dobu 6 hodin. Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

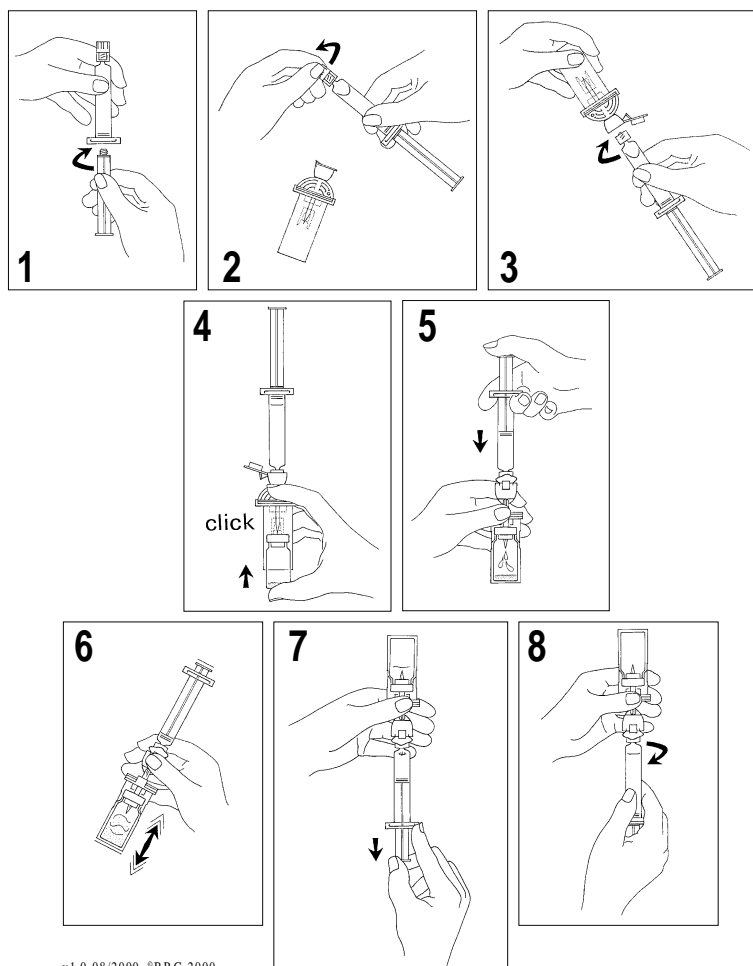
6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu I obsahující 25 mg suchého lyofilizovaného prášku v atmosféře fluoridu sírového uzavřená šedou zátkou z butylkaučuku a utěsněného hliníkovým krimplovacím flip-off víčkem. Přenosový systém (MiniSpike). Předplněná injekční stříkačka z čirého skla typu I obsahující 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Před použitím přípravek zkontrolujte a ujistěte se, že obal a uzávěr nejsou poškozeny.

SonoVue musí být před použitím připraven vstříknutím 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) skrz zátku k obsahu injekční lahvičky. Injekční lahvička se pak prudce protřepává po dobu 20 sekund. Poté může být žádaný objem disperze nabrán do injekční stříkačky podle použitého systému následovně:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Připojte táhlo pístu na injekční stříkačku našroubováním ve směru hodinových ručiček.
2. Otevřete blistr MiniSpike přenosového systému a odstraňte víčko injekční stříkačky.
3. Otevřete kryt přenosového systému a připojte injekční stříkačku na přenosový systém našroubováním ve směru hodinových ručiček.
4. Odstraňte ochranný disk z injekční lahvičky. Vsuňte injekční lahvičku do průhledné objímky přenosového systému a silným zatlačením zabezpečte injekční lahvičku na místě.
5. Vyprázdněte obsah injekční stříkačky do injekční lahvičky stlačením táhla pístu.
6. Prudce protřepávejte po 20 sekund, aby byl veškerý obsah injekční lahvičky promíchán a vytvořila se mléčná homogenní tekutina).
7. Převraťte systém a opatrně naberte SonoVue do injekční stříkačky.
8. Odšroubujte injekční stříkačku od přenosového systému.

Nepoužívejte, pokud je získaná tekutina čirá a/nebo jsou v suspenzi vidět pevné částice lyofilizátu.

SonoVue se má podat okamžitě injekcí do periferní žíly při použití v echokardiografii a vaskulárním Dopplerovském zobrazování u dospělých nebo intravezikálně při použití v ultrasonografii exkrece močového ústrojí u pediatrických pacientů.

Pokud SonoVue není použit okamžitě po rekonstituci, má se mikrobublinová disperze před nabráním do injekční stříkačky znovu protřepat. Chemická a fyzikální stabilita mikrobublinové disperze byla prokázána na dobu 6 hodin.

Injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.

Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/01/177/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. března 2001
Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 03. 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.