

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SonoVue, 8 µL/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, dispersiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml valmista dispersiota sisältää 8 µL rikkiheksafluoridia mikrokuplina vastaten 45 mikrogrammaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, dispersiota varten.

Valkoinen jauhe.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

SonoVueta käytetään ultraäänitutkimuksissa parantamaan veren tai virtsateiden nesteiden kaikuominaisuuksia, jolloin signaali-kohinasuhde paranee.

SonoVueta tulee käyttää vain sellaisilla potilailla, joilla tutkimus ilman varjoainetehostusta on riittämätön.

Kaikukardiografia

SonoVue on transpulmonaarinen kaikukardiografiatohosteaine, joka on tarkoitettu käytettäväksi aikuispotilailla, joilla epäillään tai tiedetään olevan kardiovaskulaarinen sairaus, parantamaan sydämen kammioitten korostumista ja vasemman kammion endokardiumin rajan piirtymistä.

Makrovaskulaarinen Doppler

SonoVue voimistaa doppler-signaalia ja lisää tarkkuutta aikuispotilaiden aivovaltimoiden ja ekstrakraniaalisen kaulavaltimon tai perifeeristen valtimoiden epämuodostumien havaitsemisessa tai poissulkemisessa.

SonoVue parantaa aikuispotilaiden doppler-virtauksen havaitsemista ja kliinisesti merkittävän signaalitehostuksen kestoa porttilaskimotutkimuksissa.

Mikrovaskulaarinen Doppler

SonoVue parantaa aikuispotilaiden maksa- ja rintaleesioiden verisuonituksen havaitsemista doppler-sonografian aikana, jolloin leesioiden tunistaminen paranee.

Virtsateiden ultraäänitutkimus

SonoVue on tarkoitettu lapsipotilaiden (vastasyntyneistä 18-vuotiaisiin) virtsateiden ultraäänitutkimukseen vesikoureteraalisen refluksen havaitsemiseksi. Virtsateiden ultraäänikuvauksen negatiivisen tuloksen tulkinta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä valmistetta saavat käyttää vain ultraäänitutkimuksiin erikoistuneet lääkärit. Häätötilanteiden hoitamiseen tarvittava välineistön ja sen käyttämiseen koulutetun henkilökunnan on oltava nopeasti

käytettävissä.

Annostus

Anto laskimoon

Aikuisille suositellut SonoVue-annokset ovat:

- B-mallin sydämen kammioitten kaikukuvaus, joko levossa tai rasituksessa: 2 ml.
- Verisuonten dopplerkaikukuvaus: 2,4 ml.

Yksittäisen tutkimuksen aikana voidaan suositeltu annos antaa toisen kerran, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisena.

Iäkkäät potilaat

Laskimoannon annossuositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita.

Pediatriset potilaat

SonoVuen laskimoannon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden potilaiden kaikukardiografiassa ja vaskulaarisessa Doppler-kaikukuvauksessa.

Anto virtsarakkoon

Lapsipotilaille suositeltu SonoVue-annos on 1 ml.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistamisesta ennen lääkkeen antoa.

Anto laskimoon

SonoVue tulee annostella välittömästi ruiskuun vetämisen jälkeen injektiona ääreislaskimoon. Jokaisen injektion jälkeen suoritetaan huuhtelu 5 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Anto virtsarakkoon

Rakkoon laitetaan steriili 6F-8F-virtsakatetri steriileissä olosuhteissa, ja rakko tyhjenetään virtsasta, mikä jälkeen sinne laitetaan suolaliuosta (normaalia steriiliä 9 mg/ml -natriumkloridiliuosta) noin kolmasosa tai puolet rakon arvioidusta tilavuudesta [(ikä vuosina + 2) x 30] ml. Tämä jälkeen SonoVue valutetaan rakkoon katetrin avulla. SonoVue-annon jälkeen rakkoon laitetaan suolaliuosta sen verran, että potilaalle tulee virtsaamistarve tai infuusiossa tuntuu heikko vastapaineen merkki. Rakon ja munuaisten ultraäänitutkimus tehdään rakon täyttämisen ja tyhjentämisen aikana. Heti ensimmäisen tyhjennyksen jälkeen rakko voidaan täyttää uudestaan suolaliuoksella toista tyhjennys- ja tutkimuskertaa varten ilman uutta SonoVue-annosta. Alhainen mekaaninen indeksi ($\leq 0,4$) on suositeltava rakon, virtsajohtimien ja munuaisten ultraäänitutkimuksessa, kun käytetään ultraäänikuvausainetta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

SonoVue-valmisteen anto laskimoon on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan veren oikovirtaus sydämen oikealta puolelta vasemmalle puolelle, vaikea pulmonaarinen hypertonia (systolinen keuhkovaltimopaine > 90 mmHg), kontrolloimaton systeemihypertonia tai aikuisten hengenahdistussyndrooma.

SonoVue-valmistetta ei pidä käyttää yhdistettynä dobutamiiniin niille potilaille, joilla on epästabiliini kardiovaskulaariseen tilaan viittaavia tiloja, jolloin dobutamiini on vasta-aiheinen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireet

Anafylaktisen reaktion yhteydessä beetasalpaajat (mm. silmätippariikamit) voivat voimistaa reaktiota. Potilaiden vaste tavanomaisille allergisten reaktioiden hoidossa käytettäville adrenaliiniannoksille saattaa olla heikentynyt.

Anto laskimoon

Potilaat, joilla on epävakaa kardiopulmonaalinen tila

EKG:tä on seurattava suuren riskin omaavilla potilailla, kun se on kliinisesti perusteltua. On suositeltavaa seurata potilaita tarkkaan SonoVue-annon aikana ja vähintään 30 minuuttia sen antamisen jälkeen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hiljattain havaittu akuutti koronaaritautesyndrooma tai kliinisesti epävakaa iskeeminen sydänsairaus, mukaan luettuna kehittyvä tai meneillään oleva sydäninfarkti; edeltävän 7 vuorokauden kuluessa esiintynyt tyypillinen koronaaritautiin liittyvä lepokipu; sydänoireiden merkittävä pahentuminen edeltävän 7 vuorokauden kuluessa; hiljattain tehty sepelvaltimotoimenpide tai muita kliinisiä merkkejä sydäntilanteen epävakauksesta (kuten äskettäiset muutokset EKG:ssä, laboratoriokokeissa tai kliinisissä löydöksissä); akuutti sydämen vajaatoiminta, luokan III/IV sydämen vajaatoiminta tai vaikeita rytmihäiriöitä. Näillä potilailla yliherkkyysoireet ja/tai vasodilatoriset reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia. SonoVue-valmistetta tulee antaa näille potilaille ainoastaan huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen ja valmisteen antamisen aikana ja sen jälkeen on potilaan elintoimintoja seurattava huolellisesti.

On erityisesti huomattava, että rasisuskaikardiografia voi muistuttaa iskeemistä kohtausta ja mahdollisesti lisätä SonoVue-valmisteen käytön riskiä. Tämän vuoksi potilaiden tilan tulee olla vakaa käytettäessä SonoVue-valmistetta rasisuskaikardiografiassa, eli rintakipua tai EKG:n muutoksia ei saa olla esiintynyt kahden edeltävän päivän aikana. Lisäksi EKG- ja verenpaine-seuranta on jatkettava tehostetun SonoVue-kaikardiografian aikana farmakologisissa rasisustilanteissa (esim. dobutamiinia käytettäessä).

Krooninen keuhkoastma

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, jos SonoVuea annetaan potilaalle, jolla on kliinisesti merkittävä keuhkosairaus, mukaan lukien vaikea krooninen keuhkoastma.

Muut samanaikaiset sairaudet

Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan potilaille, joilla on akuutti endokardiitti, keuhkokuume, akuutti systeemitulehdus ja/tai verenmyrkytys, hyperaktiivinen koagulaatiohäiriö ja/tai äskettäinen tromboembolia, loppuvaiheen munuais- tai maksasairaus, koska kliinisissä tutkimuksissa näitä sairauksia sairastavia potilaita altistettiin SonoVue-valmistelle vain rajoitettu määrä.

Hengityskonepotilaat tai epävakaa neurologista sairautta sairastavat potilaat

SonoVue ei sovellu hengityskoneessa oleville potilaille eikä potilaille, joilla on epästabiili neurologinen sairaus.

Virtsateiden SonoVue-ultraäänitutkimuksen tulkinta ja käyttörajoitukset

Virtsateiden SonoVue-ultraäänitutkimuksessa voi tulla vääriä negatiivisia tuloksia, joita ei ole selvitetty (ks. kohta 5.1).

Tekninen suositus

Eläinkokeissa varjoaineet ovat aiheuttaneet biologisia haittavaikutuksia (esim. endoteelisolujen vaurioita, kapillaarien repeämiä), kun niitä käytettiin yhdessä ultraäänien kanssa. Vaikka näitä biologisia haittavaikutuksia ei ole raportoitu ihmisillä, suositellaan käytettäväksi alhaista mekaanista indeksiä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Interaktiotutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kliinisiä tietoja raskaana olevien altistumisesta ei ole saatavilla. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskaudelle, sikiön/alkion kehitykselle, synnytykselle tai syntymän jälkeiselle kehitykselle (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää SonoVuen käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Rikkiheksafluoridin imeytymisestä äidinmaitoon ei ole olemassa tietoa. Perustuen SonoVuen nopeaan poistumiseen elimistöstä uloshengitysilman kautta on kuitenkin katsottu, että imetystä voidaan jatkaa 2–3 tunnin kuluttua SonoVue -annostuksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole ilmennyt haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

SonoVue-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuispotilaat - anto laskimoon

SonoVuen laskimoannon jälkeinen turvallisuus arvioitiin 58 kliiniseen tutkimukseen osallistuneella 4653 aikuispotilaalla. SonoVuen laskimoannosta raportoidut haittavaikutukset eivät yleensä olleet vakavia, ja ne olivat ohimeneviä ja hävisivät itsestään ilman jälkivaikutuksia. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia laskimoannon jälkeen ovat päänsärky, injektiokohdan reaktiot ja pahoinvointi.

Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset		
	Yleisyys		
	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys*	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	
Hermosto	Päänsärky, tuntoharhat, heitehuimaus, makuhäiriöt	Sinuspäänsärky	Vasovagaalinen reaktio
Silmät		Hämärtynyt näkö	
Verisuonisto	Punastuminen	Matala verenpaine	
Sydän			Sydäninfarkti ** Sydänlihasiskemia **

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset		
	Yleisyys		
	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥1/10,000, < 1/1000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielutulehdus		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, vatsakipu		
Iho ja ihonalainen kudokset	Kutina, ihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Epämiellyttävä tunne rinnassa, injektiokohdan reaktiot, kuumotus	Rintakipu, kipu, väsymys	
Tutkimukset	Veren glukoosipitoisuuden nousu		

- * Yliherkkyysoireisiin viittaavia oireita voivat olla: ihon punoitus, bradykardia, hypotensio, hengenahdistus, tajuttomuus, sydämen/sydämen ja hengityksen pysähtyminen anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio tai anafylaktinen sokki.
- ** Joissakin yliherkkyysoireyksissä sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla havaittiin myös sydänlihaskemian ja/tai sydäninfarkteja.

Erittäin harvoissa tapauksissa on raportoitu kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia, jotka ovat ajallisesti liittyneet SonoVue-valmisteen käyttöön. Kaikilla näillä potilailla oli olemassa suuri vakavien, jopa kuolemaan johtavien, sydänkomplikaatioiden riski.

Anto virtsarakkoon lapsipotilailla

SonoVue-valmisteen virtsarakkoannon jälkeinen turvallisuus perustui julkistetun kirjallisuuden tutkimiseen. SonoVue-valmistetta oli käytetty yli 6000 lapsipotilaalla (ikäjakauma 2 päivästä 18 vuoteen). Raportoituja haittavaikutuksia ei ole ollut.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: <http://www.fimea.fi>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Koska tähän mennessä ei ole raportoitu yhdestäkään yliannostustapauksesta, yliannostuksen merkkejä tai oireita ei ole identifioitu. Faasi I tutkimuksissa annettiin enimmillään 56 ml:n annoksia terveille vapaaehtoisille, eikä vaikeita haittavaikutustapauksia havaittu. Yliannostustapauksessa potilasta tulee hoitaa oireiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ultraäänikuvausaineet
ATC-koodi: V08DA05

Rikkiheksafluoridi on inerti, heikosti liukeneva, vaaraton kaasu. Kirjallisuudessa on raportteja kaasun käytöstä hengityselinten fysiologian tutkimisessa ja pneumaattisessa retinopeksissa. Kun 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste lisätään lyofilisoituun jauheeseen ja ravistetaan voimakkaasti, muodostuu rikkiheksafluoridi-hienojakoista dispersiota sisältävä valmiste. Mikrokuplien läpimitta on keskimäärin noin 2,5 µm, 90 % mikrokuplista on läpimitaltaan alle 6 µm ja 99 % alle 11 µm. Yksi millilitra SonoVueta sisältää 8 µL mikrokuplia. Heijastuksen voimakkuus riippuu mikrokuplien määrästä ja ultraäänisignaalin frekvenssistä. Rikkiheksafluoridikuplien ja vesifaasin rajapinta toimii heijastimena ultraäänisignaaleille ja parantaa siten veren kaikuominaisuuksia ja lisää kontrastia veren ja ympäröivän kudoksen välillä.

Anto laskimoon

Suosituilla laskimoon annetuilla annoksilla SonoVuen on osoitettu lisäävän merkittävästi signaalin intensiteettiä yli 2 minuutin ajan B-mallin kaikukardiografiatutkimuksessa ja 3-8 minuutin ajan makro- ja mikrovaskulaarisessa dopplerkaikukuvauksessa.

Anto virtsarakkoon

Lapsipotilaiden virtsateiden ultraäänitutkimusta varten virtsarakkoon annettu SonoVue lisää virtsaputken, virtsarakon, virtsajohtimien ja munuaisaltaan nesteiden signaali-intensiteettiä ja helpottaa siten rakosta virtsajohtimiin tulevan nesterefluksin havaitsemista. SonoVuen teho vesikoureteraalisen nesterefluksin havaitsemisessa/poissulkemisessa on todettu kahdessa julkaistussa avoimessa yksikeskustutkimuksessa. SonoVue-ultraäänien avulla havaittua tai poissuljettua vesikoureteraalista nesterefluxia verrattiin radiograafiseen referenssistandardiin. Yhdessä 183 potilaan tutkimuksessa (366 munuais-virtsajohdinyksikköä) SonoVue-ultraääni oli oikein positiivinen 89/103 yksikössä, joissa refluksia ilmeni, ja oikein negatiivinen 226/263 yksikössä, joissa refluksia ei ilmennyt. Toisessa 228 potilaan tutkimuksessa (463 munuais-virtsajohdinyksikköä) SonoVue-ultraääni oli oikein positiivinen 57/71 yksikössä, joissa refluksia ilmeni, ja oikein negatiivinen 302/392 yksikössä, joissa refluksia ei ilmennyt.

5.2 Farmakokinetiikka

Annostellun rikkiheksafluoridin kokonaismäärä kliinisillä annoksilla on erittäin pieni (2 ml:n annos mikrokuplia sisältää 16 µl kaasua). Rikkiheksafluoridi liukenee vereen ja poistuu täydellisesti uloshengityksen mukana.

Terveille vapaaehtoisille laskimoon annetun SonoVue-kertainjektion jälkeen, joka oli 0,03 ml/kg tai 0,3 ml/kg (noin 1 ja 10 kertaa maksimaalinen kliininen annos), rikkiheksafluoridi poistui verestä nopeasti. Terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 12 minuuttia (vaihtelu välillä 2-33 minuuttia). Yli 80 % annetusta rikkiheksafluoridista oli poistunut uloshengitysilman mukana 2 minuutin kuluttua injektioista ja lähes 100 % 15 minuutin kuluttua.

Diffuusista interstitiaalisesta pulmonaarisesta fibroosista kärsivillä potilailla uloshengityksen mukana poistui noin 100 % ja terminaalinen puoliintumisaika oli sama kuin terveillä vapaaehtoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Umpisuolileesioita havaittiin rotilla joissakin toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, apinoilla vastaavaa ei havaittu. Kyseisellä havainnolla ei ole merkitystä ihmisille normaaleissa annostusolosuhteissa.

Myös SonoVue-valmisteen paikallinen rakonsisäinen siedettävyyden arvioitiin. Kerta-annostutkimus ja toistuvilla annoksilla tehty tutkimus, joita molempia seurasi hoidon jakso, tehtiin naarasrotilla, joiden kummankin munuaisen, virtsajohtimien, virtsarakon ja virtsaputken paikallinen toksisuus tutkittiin makroskooppisessa ja histopatologisessa tutkimuksessa. Kummassakaan tutkimuksessa ei löytynyt kokeisiin liittyviä leesioita yhdestäkään tutkituista elimistä (erityisesti virtsarakosta). Sen vuoksi tehtiin johtopäätös, että rotan virtsatiet kestävät hyvin SonoVue-valmistetta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe:

Makrogoli 4000
Distearoyylifosfatidyylikoliini
Dipalmitoyylifosfatidyyglyserolinatrium
Palmitiinihappo

Liuos:

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, liuos

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Valmiiksi saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 6 tuntia.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

Mikäli valmistetta ei käytetä heti valmistamisen jälkeen, on käyttäjä vastuussa käyttöä edeltävistä säilytysolosuhteista ja -ajasta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I väritön lasinen injektiopullo, jossa on 25 mg kuivaa, kylmäkuivattua jauhetta rikkiheksafluoridikaasussa. Pullossa on harmaa butyylikumitulppa ja repäistävä alumiinisinetti. Siirtosysteemi (MiniSpike).

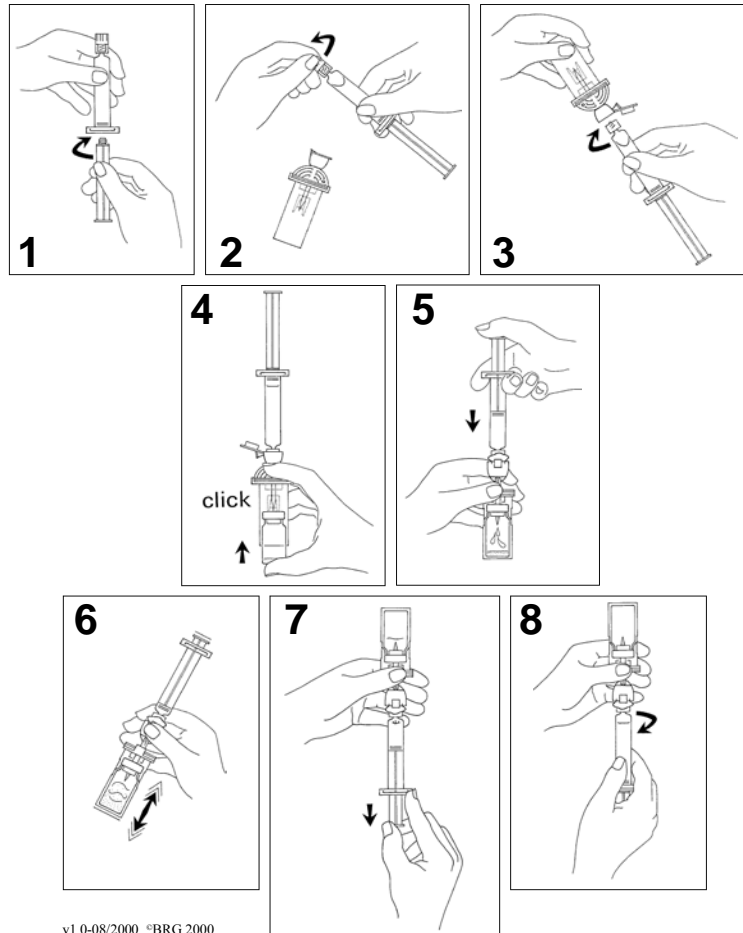
Esitäytetty tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu ruisku sisältää 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tarkista ennen käyttöä, että injektiopullo ja suljain ovat vahingoittumattomat.

SonoVue tulee valmistaa ennen käyttöä injektioimalla injektiopulloon septumin läpi 5 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridi-injektionestettä.

Tämän jälkeen injektiopulloa ravistetaan voimakkaasti 20 sekunnin ajan, jonka jälkeen haluttu määrä dispersiota voidaan vetää ruiskuun seuraavien ohjeiden mukaisesti.



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Kiinnitä mäntä ruiskuun kiertämällä sitä myötäpäivään.
2. Avaa Mini-Spike-siirtosysteemipakkaus ja poista ruiskusta korkki.
3. Avaa siirtosysteemin korkki ja liitä ruisku siirtosysteemiin kiertämällä sitä myötäpäivään.
4. Poista suojalevy injektiopullosta. Työnnä injektiopullo siirtosysteemin läpinäkyvään putkeen ja paina voimakkaasti, jotta injektiopullo kiinnittyy paikalleen.
5. Tyhjennä ruiskun sisältö injektiopulloon painamalla mäntää.
6. Ravista voimakkaasti 20 sekuntia sekoittaen koko injektiopullon sisällön saadaksesi valkoisen, tasalaatuisen, maitomaisen liuoksen.
7. Käännä systeemi ylösalaisin ja vedä SonoVue varovasti ruiskuun.
8. Irrota ruisku siirtosysteemistä.

Älä käytä, jos valmistettu liuos on kirkas ja/tai suspensiossa näkyy kiinteitä injektiokuiva-
ainehiukkasia.

SonoVue tulee annostella välittömästi injektiona ääreislaskimoon aikuisten kaikukardiografiaa ja verisuonten Doppler-kaikukuvausta varten tai virtsarakkoon lasten virtsateiden ultraäänitutkimusta varten.

Jos SonoVueta ei annostella heti valmistamisen jälkeen, hienojakoinen dispersio tulee ravistella uudelleen ennen sen imemistä ruiskuun. Dispersioiden kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 6 tuntia.

Injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bracco International B.V.
Strawinskyiaan 3051
NL - 1077 ZX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/01/177/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 26. maaliskuuta 2001
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä 24. huhtikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bracco Imaging S.p.A
Via Ribes 5, Bioindustry Park
Colleretto Giacosa - 10010 (TO)
Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä,
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): jotta SonoVue-valmisteen herkkyyttä ja tarkkuutta vesikouretaalisen refluksin havaitsemiseksi voidaan arvioida lisää sen avulla, miten se vaikuttaa potilaiden hoitoon, myyntiluvan haltijan on tehtävä havainnoiva prospektiivinen kohorttitutkimus ja toimitettava sen tulokset (sovitun protokollan mukaisesti)	Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava seuraavaan ajankohtaan mennessä: 2Q 2020

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SonoVue 8 µL/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, dispersiota varten
rikkiheksafluoridi

2. VAIKUTTAVA AINE

1 ml dispersiota sisältää 8 µL/ml rikkiheksafluoridia mikrokuplina vastaten 45 mikrogrammaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Makrogoli 4000, distearoyylifosfatidyylikoliini, dipalmitoyylifosfatidyyliglyserolinatrium,
palmitiinihappo. Liuotin: natriumkloridi 9 mg/ml.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, 1 esitäytetty liuotinruisku, 1 siirtosysteemi.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Laskimoon tai virtsarakkoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/01/177/002

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SonoVue 8 µL/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, dispersiota varten
rikkiheksafluoridi

2. ANTOTAPA

Laskimoon tai virtsarakkoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

25 mg jauhetta

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Natriumkloridi 9 mg/ml, -injektioneste, liuos
SonoVue-liuotin

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

SonoVue 8 µL/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, dispersiota varten Rikkiheksafluoridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä SonoVue on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan SonoVueta
3. Miten SonoVueta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SonoVuen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä SonoVue on ja mihin sitä käytetään

SonoVue on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

SonoVue on ultraäänikuvausaine, joka sisältää pienehköjä rikkiheksafluoridi-kaasua sisältäviä kuplia.

Jos olet aikuinen, SonoVue auttaa saamaan parempia ultraäänikuvia sydäimestä, verisuonistosta ja/tai maksan tai rinnan kudoksista.

SonoVue auttaa saamaan parempia kuvia lasten virtsateistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan SonoVueta

Älä käytä SonoVueta:

- jos olet allerginen rikkiheksafluoridille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- jos sinulla tiedetään olevan veren oikovirtaus sydämen oikealta puolelta vasemmalle puolelle,
- jos sinulla on voimakkaasti kohonnut keuhkovaltimon verenpaine (keuhkovaltimon verenpaine > 90 mmHg),
- jos sinulla on kontrolloimaton verenpaine,
- jos sinulla on aikuisten hengenahdistus-oireyhtymä (vaikea sairaus, jossa keuhkoissa on laajalle levinnyt tulehdustila),
- jos sinulle on sanottu, että et saa käyttää dobutamiinia (sydäntä stimuloiva lääke) vaikean sydänsairautesi vuoksi.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on edeltävän 2 vuorokauden kuluessa ollut:

- usein esiintyviä ja/tai toistuvia angina pectoris- tai rintakipuja, etenkin, jos sinulla on aiemmin todettu sydänsairaus,
- tuoreita muutoksia EKG:ssa.

Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan SonoVue-valmistetta, jos:

- sinulla on äskettäin ollut sydäninfarkti tai sinulle on äskettäin tehty sepelvaltimoleikkaus,
- sinulla on angina pectoris tai rintakipuja tai vaikea sydänsairaus,
- sinulla on vaikeita rytmihäiriöitä,
- sydänsairautesi on vaikeutunut äskettäin,
- sinulla on akuutti sydämen sisäkalvon tulehdus (endokardiitti),
- sinulla on keinoläppä sydämessä,
- sinulla on akuutti yleistynyt tulehdustila tai infektio,
- sinulla tiedetään olevan veren hyytymishäiriö,
- sinulla on vaikea munuais- tai maksasairaus,
- sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva neurologinen sairaus,
- sinulla on vaikea keuhkosairaus tai tarvitset mekaanista apua hengittämisessä.

Jos sinulle annetaan SonoVueta yhdessä sellaisen lääkkeen, liikunnan tai laitteen kanssa, joka kiihdyttää sydämen toimintaa, jotta nähdään kuinka sydän toimii rasituksessa, sydämesi toimintaa, verenpainetta ja sydämen sykettä seurataan.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaille potilaille SonoVue-valmistetta voidaan käyttää vain virtsateiden ultraäänikuvauksessa.

Muut lääkevalmisteet ja SonoVue

Kerro lääkärille jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Erityisesti kerro lääkärille, jos käytät beetasalpaajia (lääkkeitä, joita käytetään sydänsairauksien ja verenpainetaudin hoitoon sekä silmätippoina glaukooman hoitoon).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin tätä lääkettä annetaan sinulle.

SonoVuen kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Imetys täytyy kuitenkin lopettaa 2–3 tunniksi ultraäänitutkimuksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

SonoVue ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

SonoVue sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen on olennaisesti natriumiton.

3. Miten SonoVueta annetaan

Lääketieteen tai hoitoalan ammattilainen, joka on perehtynyt tämänlaisiin tutkimuksiin, antaa sinulle SonoVue-injektion.

Aikuisten sydämen, verisuonten ja/tai maksan ja rinnan kudosten ultraäänikuvaus: laskimoon annettava annos lasketaan sen perusteella, mitä osaa elimistöstä tutkitaan. Suositeltu annos on 2 ml tai 2,4 ml potilasta kohden. Tämä annos voidaan uusia tarvittaessa niin, että suurin annos on yhteensä 4,8 ml.

Lasten virtsateiden ultraäänikuvauksessa suositeltu annos potilasta kohden on 1 ml, joka annetaan virtsarakkoon seuraavasti:

Rakon tyhjentämisen jälkeen rakkoon valutetaan suolaliuosta ohuen putken avulla. Sitten SonoVue valutetaan saman putken avulla rakkoon, minkä jälkeen rakon täyttämistä jatketaan suolaliuoksella. Rakon täyttäminen ja tyhjentäminen suolaliuoksella voidaan toistaa tarvittaessa.

Jos sinulla on vakava keuhko- tai sydänsairaus, sinua tarkkaillaan huolellisesti tutkimuksen ajan ja vähintään 30 minuutin ajan SonoVue-injektion jälkeen.

Jos sinulle annetaan enemmän SonoVueta kuin pitäisi

Koska lääkäri antaa sinulle SonoVue-injektion, yliannostus ei ole todennäköinen. Jos yliannostus tapahtuu, lääkäri toimii asianmukaisesti.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat harvinaisia eivätkä ne tavallisesti ole vakavia. Kuitenkin osa potilaista voi saada vakavia hoitoa vaativia haittavaikutuksia.

Kerro heti lääkärillesi, jos havaitset joitain seuraavista haittavaikutuksista, joihin voit tarvita hoitoa: kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa hengittämistä tai nielemistä; ihottuma; käsien, jalkojen tai nilkkojen turvotus.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu SonoVuen käytön yhteydessä:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- Päänsärky,
- Puutuminen,
- Huimaus,
- Outo maku suussa,
- Punoitus,
- Epämukava tunne rinnassa,
- Ärsytys kurkussa,
- Pahoinvointi,
- Vatsakipu,
- Kutina, ihottuma,
- Selkäkipu,
- Kuumuuden tunne,
- Paikalliset reaktiot injektio kohdassa kuten kipu tai epätavallinen tunto,
- Kohonnut verensokeriarvo.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta):

- Univaikeudet,
- Kipu tai paine otsassa, poskissa, nenässä tai silmien välissä,
- Näön hämärtyminen,
- Matala verenpaine,
- Kipu yleisesti,
- Rintakipu,

- Väsymys,
- Vakava tai vähemmän vakava allerginen reaktio (johon liittyy ihon punoitus, sykkeen ja verenpaineen lasku, hengästyminen, tajuttomuus, sydänpysähdys/sydämen toiminnan ja hengityksen pysähtyminen tai muu vakava reaktio johon liittyy hengitysvaikeuksia ja huimausta).

Yleisyys tuntematon (saatavilla oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Heikotus,
- Joissakin yliherkkyytapauksissa sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla raportoitiin sydänlihaksen hapenpuutetta tai sydänpysähdys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: <http://www.fimea.fi/>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

5. SonoVuen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

SonoVue dispersio tulee annostella sinulle kuuden tunnin kuluessa sen valmistamisesta.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä SonoVue sisältää

- Vaikuttava aine on rikkiheksafluoridi, joka on hienojakoisena dispersiona.
- Muut aineet ovat makrogoli 4000, distearoyylifosfatidyylikoliini, dipalmitoyylifosfatidyylyglyserolinatrium ja palmitiinihappo.

Lasinen ruisku sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

SonoVue-pakkaus sisältää injektiokuiva-aineen lasipullossa, liuottimen lasiruiskussa sekä siirtolaitteen.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Bracco International B.V.

Strawinskylaan 3051

NL - 1077 ZX Amsterdam

Alankomaat

Valmistaja

Bracco Imaging S.p.A
Via Ribes 5, Bioindustry Park
Colleretto Giacosa - 10010 (TO)
Italia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

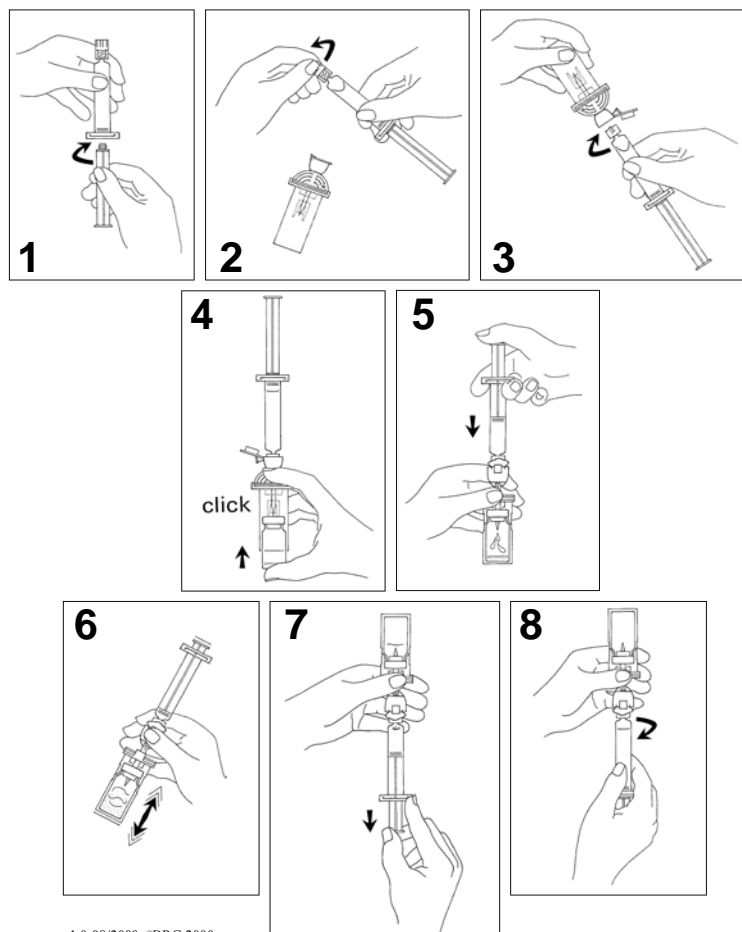
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Dispersio pitää ravistaa uudelleen ennen ruiskuun vetämistä, jos SonoVueta ei käytetä heti sekoittamisen jälkeen.

Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain yhteen tutkimukseen. Käyttämättä jäänyt neste on hävitettävä tutkimuksen päätyttyä.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseksi:



v1.0-08/2000 *BRG 2000

1. Kiinnitä mäntä ruiskuun kiertämällä sitä myötäpäivään.
2. Avaa Mini-Spike-siirtosysteemipakkaus ja poista ruiskusta korkki.
3. Avaa siirtosysteemin korkki ja liitä ruisku siirtosysteemiin kiertämällä sitä myötäpäivään.
4. Poista suojalevy injektiopullosta. Työnnä injektiopullo siirtosysteemin läpinäkyvään putkeen ja paina voimakkaasti, jotta injektiopullo kiinnittyy paikalleen.

5. Tyhjennä ruiskun sisältö injektiopulloon painamalla mäntää.
6. Ravista voimakkaasti 20 sekuntia sekoittaaksesi koko injektiopullon sisällön ja saadaksesi valkoisen, tasalaatuisen, maitomaisen liuoksen.
7. Käännä systeemi ylösalaisin ja vedä SonoVue varovasti ruiskuun.
8. Irrota ruisku siirtosysteemistä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen SonoVue on homogeeninen, valkoinen, maitomainen dispersio.

Älä käytä, jos valmistettu liuos on kirkas ja/tai suspensiossa näkyy kiinteitä injektiokuiva-
ainehiukkasia.

SonoVue-dispersio pitää käyttää kuuden tunnin kuluessa sen valmistamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.