

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SonoVue 8 mikrolitara/ml prašak i otapalo za disperziju za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml disperzije sadrži 8 µl mikromjehurića sumporovog heksafluorida, što odgovara 45 mikrograma.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za disperziju za injekciju.

Bijeli prašak
Bistro, bezbojno otapalo

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

SonoVue je namijenjen za primjenu uz ultrazvučno oslikavanje kako bi povećao ehogenost krvi ili tekućina u urinarnom traktu, što dovodi do poboljšanog omjera signala i šuma (smetnji).

SonoVue se smije koristiti samo kod bolesnika kod kojih pretraga bez kontrastnog sredstva ne omogućuje zaključak.

Ehokardiografija

SonoVue je transpulmonalno ehokardiografsko kontrastno sredstvo koje se koristi kod odraslih bolesnika sa sumnjom na ili s dokazanom kardiovaskularnom bolešću kako bi se omogućila opacifikacija srčanih komora i poboljšalo određivanje endokardijalnih kontura lijevog ventrikula.

Doppler velikih žila

SonoVue povećava točnost pri otkrivanju ili isključivanju anomalija u cerebralnim arterijama i ekstrakranijalnim karotidnim ili perifernim arterijama u odraslih bolesnika poboljšavajući dopplerski omjer signala i šuma.

SonoVue povećava kvalitetu dopplerskog prikaza protoka i trajanje klinički korisnog poboljšanja signala u prikazu portalne vene u odraslih bolesnika.

Doppler malih žila

SonoVue poboljšava prikaz vaskularnosti lezija jetre i dojki pri Doppler sonografiji u odraslih bolesnika, vodeći do specifičnije karakterizacije lezije.

Ultrasonografija ekskretornog urinarnog trakta

SonoVue je indiciran za uporabu u ultrasonografiji ekskretornog urinarnog trakta u pedijatrijskih bolesnika od novorođenačke dobi do 18 godina za otkrivanje vezikoureteralnog refluksa. Za ograničenja u interpretaciji negativne urosonografije, vidjeti dio 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek smiju koristiti samo liječnici koji imaju iskustva u oslikavanju dijagnostičkim ultrazvukom. Oprema za hitne slučajeve i osoblje obučeno za njezinu primjenu moraju biti u pripravnosti.

Doziranje

Intravenska primjena

U odraslih, preporučene doze za SonoVue su:

- Snimanje srčanih komora B-modom, pri mirovanju ili pri stres ehokardiografiji: 2 ml.
- Snimanje žila dopplerom: 2,4 ml.

Ako je potrebno, tijekom jednog pregleda liječnik može dati drugu, dodatnu injekciju preporučene doze.

Stariji bolesnici

Preporučene doze za intravensku primjenu odnose se i na starije bolesnike.

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka SonoVue kod bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene za intravensku primjenu i primjenu u ehokardiografiji i Doppler prikazu krvnih žila.

Intravezikalna primjena

- U pedijatrijskih bolesnika preporučena doza za SonoVue je 1 ml.

Način primjene

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Intravenska primjena

SonoVue treba ubrizgati u perifernu venu odmah nakon uvlačenja u štrcaljku. Nakon svake injekcije treba slijediti ispiranje s 5 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju.

Intravezikalna primjena

Uvedite sterilni 6F-8F urinarni kateter u mjehur u sterilnim uvjetima. Ispraznite urin iz mjehura, te ispunite mjehur fiziološkom otopinom (normalna sterilna 0,9% otopina natrijevog klorida) do otprilike jedne trećine ili polovine njegovog predviđenog ukupnog volumena $[(\text{dob u godinama} + 2) \times 30]$ ml. Ubrizgajte SonoVue kroz urinarni kateter, te nastavite puniti mjehur sa fiziološkom otopinom dok bolesnik ne osjeti potrebu za mokrenjem ili dok se ne pojavi prvi blagi znak povratnog pritiska u infuziju. Ultrazvučno oslikavanje mjehura i bubrega izvodi se tijekom punjenja i pražnjenja mjehura. Odmah nakon prvog pražnjenja, mjehur se može ponovno napuniti fiziološkom otopinom za drugi ciklus pražnjenja i oslikavanja, bez potrebe ponovne primjene lijeka SonoVue. Za oslikavanje mjehura, mokraćovoda i bubrega tijekom ultrasonografije urinarnog trakta s kontrastom, preporučuje se niski mehanički indeks ($\leq 0,4$).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Intravenska primjena lijeka SonoVue je kontraindicirana u bolesnika s poznatim desno-lijevim šantovima, teškom plućnom hipertenzijom (tlak plućne arterije > 90 mmHg), nekontroliranom sistemskom hipertenzijom i kod bolesnika s respiratornim distress sindromom odraslih.

SonoVue se ne smije koristiti u kombinaciji s dobutaminom kod bolesnika sa stanjima koja ukazuju na vaskularne nestabilnosti kada je dobutamin kontraindiciran.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

U slučaju anafilaktičke reakcije, beta blokatori (uključujući pripravke kapi za oči) mogu pogoršati reakciju. Bolesnici možda neće reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za liječenje alergijskih reakcija.

Intravenska primjena

Bolesnici s nestabilnim kardiopulmonalnim statusom

Kod visoko rizičnih bolesnika potrebno je EKG praćenje kao što je klinički indicirano. Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnika tijekom i najmanje 30 minuta nakon primjene lijeka SonoVue.

Primjenu lijeka SonoVue u bolesnika s nedavnim akutnim koronarnim sindromom ili klinički nestabilnom ishemijskom bolesti srca, uključujući: infarkt miokarda u razvoju ili u tijeku, tipičnu anginu u mirovanju u zadnjih 7 dana, značajno pogoršanje srčanih simptoma u zadnjih 7 dana, nedavne intervencije na koronarnim arterijama ili druge čimbenike koji ukazuju na kliničku nestabilnost (primjerice, nedavno pogoršanje EKG-a, laboratorijskih ili kliničkih nalaza), akutno zatajenje srca, zatajenje srca klase III/IV ili teške poremećaje ritma, potrebno je razmotriti uz veliki oprez jer kod takvih bolesnika, alergijske i/ili vazodilatacijske reakcije mogu dovesti do stanja opasnih po život. U takvih bolesnika SonoVue se smije primijeniti samo nakon pažljive procjene rizika i koristi, a tijekom i nakon primjene potrebno je pomno praćenje vitalnih znakova.

Treba naglasiti da stres ehokardiografija, koja može oponašati ishemijsku epizodu, može potencijalno povećati rizik uporabe lijeka SonoVue. Stoga, ako se SonoVue koristi zajedno sa stres ehokardiografijom, bolesnici moraju tijekom prethodna dva dana biti u stabilnom stanju što se potvrđuje odsutstvom boli u prsištu ili EKG promjena. Osim toga, tijekom primjene lijeka SonoVue u ehokardiografiji s farmakološkim stresorom (npr. s dobutaminom), potrebno je provoditi praćenje EKG-a i krvnog tlaka.

Kronična opstruktivna plućna bolest

Savjetuje se oprez kada se SonoVue daje bolesnicima s klinički značajnom plućnom bolesti, uključujući tešku kroničnu opstruktivnu plućnu bolest.

Ostale prateće bolesti

Savjetuje se oprez kod uporabe ovog lijeka kod bolesnika s: akutnim endokarditisom, umjetnim zaliscima, akutnom sistemskom upalom i/ili sepsom, hiperkoagulacijskim stanjima i/ili nedavnom tromboembolijom te završnim stadijima bolesti bubrega ili jetre, s obzirom da je broj bolesnika s ovim stanjima koji su bili izloženi lijeku SonoVue tijekom kliničkih ispitivanja ograničen.

Umjetno ventilirani bolesnici ili bolesnici s nestabilnim neurološkim bolestima

SonoVue nije primjeren za uporabu kod umjetno ventiliranih bolesnika, kao ni kod bolesnika s nestabilnim neurološkim bolestima.

Interpretacija mikcijske urosonografije s lijekom SonoVue i ograničenja u primjeni

Lažno negativni slučajevi mogu se pojaviti tijekom mikcijske urosonografije s lijekom SonoVue i oni nisu razjašnjeni (vidjeti dio 5.1).

Tehničke preporuke

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je primjena eho-kontrastnog sredstva dovela do bioloških nuspojava (npr. oštećenje endotelne stanice, puknuće kapilara) u interakciji s ultrazvučnim valovima. Iako te biološke nuspojave nisu zapažene kod ljudi, preporučuje se uporaba niskog mehaničkog indeksa.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija nisu provedena.

4.6 Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o izloženosti u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka SonoVue tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sumporov heksafluorid u majčino mlijeko. Međutim, zbog njegove brze eliminacije iz tijela izdahnutim zrakom, smatra se da se dojenje može nastaviti dva do tri sata nakon primjene lijeka SonoVue.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na štetne učinke na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SonoVue ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Odrasla populacija-Intravenska primjena

Sigurnost lijeka SonoVue nakon intravenske primjene ocijenjena je na 4653 odraslih bolesnika koji su sudjelovali u 58 kliničkih ispitivanja. Nuspojave zabilježene s lijekom SonoVue nakon intravenske primjene, općenito, nisu bile ozbiljne, bile su prolazne i povlačile su se spontano bez posljedica. U kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježene nuspojave nakon intravenske primjene su: glavobolja, reakcija na mjestu injekcije i mučnina.

Nuspojave su klasificirane po organskim sustavima i učestalosti, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava | Nuspojave | | |
|--|---|--|--|
| | Kategorija učestalosti | | |
| | Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) | Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) | Nepoznato Ne može se procijeniti iz dostupnih podataka |
| Poremećaji imunološkog sustava | | Preosjetljivost* | |
| Psihijatrijski poremećaji | | Nesanica | |
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja, parestezija, omaglica, disgeuzija | Sinusna glavobolja | Vazovagalna reakcija |
| Poremećaji oka | | Zamagljen vid | |
| Srčani poremećaji | | | Infarkt miokarda** Ishemija miokarda** |
| Krvožilni poremećaji | Navale crvenila | Hipotenzija | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | Faringitis | | |
| Poremećaji probavnog sustava | Mučnina, bol u abdomenu | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Pruritus, osip | | |

| | | | |
|--|--|--------------------------|--|
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Bol u leđima | | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Nelagoda u prsištu, reakcija na mjestu primjene injekcije, osjećaj vrućine | Bol u prsištu, bol, umor | |
| Pretrage | Povišena razina glukoze u krvi | | |

* Slučajevi koji upućuju na preosjetljivost mogu uključivati: eritem kože, bradikardiju, hipotenziju, dispneju, gubitak svijesti, kardijalni/kardiorespiratorni arrest, anafilaktičku reakciju, anafilaktoidnu reakciju, ili anafilaktički šok.

** U nekim slučajevima preosjetljivosti, kod bolesnika s podležećom bolesti koronarnih arterija, zabilježena je i ishemija miokarda i/ili infarkt miokarda.

U vrlo rijetkim slučajevima, prijavljeni su fatalni ishodi vremenski povezani s primjenom lijeka SonoVue. Kod svih tih bolesnika postojao je visok podležeći rizik od većih srčanih komplikacija koje su mogle dovesti do fatalnog ishoda.

Pedijatrijska populacija-Intravezikalna primjena

Sigurnost lijeka SonoVue nakon intravezikalne primjene ocijenjena je na temelju objavljene literature koja obuhvaća primjenu u preko 6000 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 dana do 18 godina). Nije bilo prijavljenih nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V*](#).

4.9 Predoziranje

Budući da do sada nije bilo zabilježenih slučajeva predoziranja, znakovi i simptomi predoziranja nisu identificirani. U ispitivanju faze 1 zdravi dobrovoljci su primili doze do 56 ml lijeka SonoVue i nisu prijavili ozbiljne nuspojave. U slučaju predoziranja, bolesnika treba promatrati i liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ultrazvučna kontrastna sredstva
ATK oznaka: V08DA05.

Sumporov heksafluorid je inertan, neškodljiv plin, slabo topljiv u vodenim otopinama. U literaturi postoje izvještaji o uporabi tog plina u ispitivanju fiziologije respiratornog sustava i u pneumatskoj retinopeksiji. Dodatak otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju u liofilizirani prašak nakon kojeg slijedi snažno protresanje dovodi do stvaranja mikromjehurića sumporovog heksafluorida. Mikromjehurići imaju prosječan promjer od oko 2,5 µm, pri tom 90% ima promjer manji od 6 µm, a 99% ima promjer manji od 11 µm. Svaki mililitar lijeka SonoVue sadrži 8 µl mikromjehurića. Intenzitet reflektiranog signala ovisi o koncentraciji mikromjehurića i frekvenciji ultrazvučnog vala. Granica između mjehurića sumporovog heksafluorida i vodenog medija djeluje kao reflektor ultrazvučnih valova i tako povećava ehogenost krvi te pojačava kontrast između krvi i okolnih tkiva.

Intravenska primjena

U preporučenim kliničkim dozama za intravensku primjenu, SonoVue pruža znatan porast u intenzitetu signala za više od 2 minute pri ehokardiografiji u B-modu i za 3 do 8 minuta pri dopplerskom oslikavanju velikih i malih žila.

Intravezikalna primjena

Za ultrasonografiju ekskretornog urinarnog trakta u pedijatrijskih bolesnika, nakon intravezikalne primjene, SonoVue povećava intenzitet signala tekućina unutar mokraćne cijevi, mjehura, mokraćovoda i bubrežne nakapnice, te olakšava otkrivanje refluksa tekućine iz mjehura u mokraćovode. Djelotvornost lijeka SonoVue za otkrivanje/isključenje vezikoureteralnog refluksa je ispitivana u dva objavljena otvorena monocentrična ispitivanja. Prisutnost ili odsutnost vesikoureteralnog refluksa kod SonoVue ultrazvuka bila je uspoređena s radiografskim referentnim standardom. U jednom ispitivanju koje je uključivalo 183 bolesnika (366 jedinica bubreg-mokraćovod), SonoVue ultrazvuk je bio ispravno pozitivan u 89 od 103 jedinice s refluksom i ispravno negativan u 226 od 263 jedinice bez refluksa. U drugom ispitivanju koje je uključivalo 228 bolesnika (463 jedinica bubreg-mokraćovod), SonoVue ultrazvuk je bio ispravno pozitivan u 57 od 71 jedinica sa refluksom i ispravno negativan u 302 od 392 jedinica bez refluksa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ukupna količina sumporovog heksafluorida primijenjenog u kliničkoj dozi je izuzetno mala, (u dozi od 2 ml mikromjehurići sadrže 16 µl plina). Sumporov heksafluorid otapa se u krvi, a potom se izlučuje u izdahnutom zraku.

Nakon jedne intravenske injekcije 0,03 ili 0,3 ml lijeka SonoVue/kg dobrovoljcima (približno 1 i 10 puta maksimalne kliničke doze), sumporov heksafluorid se brzo uklonio. Srednji terminalni poluvijek je 12 minuta (raspon od 2 do 33 minute). Više od 80% primijenjenog sumporovog heksafluorida izlučilo se u izdahnutom zraku u 2 minute nakon injiciranja, a gotovo 100% nakon 15 minuta.

Kod bolesnika s difuznom intersticijskom plućnom fibrozom, postotak doze koja se izlučila u izdahnutom zraku bio je u prosjeku 100%, a terminalni poluvijek sličan onome izmjenenom kod zdravih dobrovoljaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti te reproduktivne toksičnosti. Lezije cekuma primijećene u nekim ispitivanjima s ponovljenim dozama na štakorima, ali ne i na majmunima, nisu relevantne za ljude u propisanim uvjetima primjene.

Također je procijenjena intravezikalna lokalna tolerancija za SonoVue. Ispitivanje pojedinačne doze i ponavljanih doza, nakon kojih je slijedilo u oba slučaja razdoblje bez liječenja, provedena su na ženka štakora kod kojih se lokalna toksičnost procjenjivala putem makroskopskih i histopatoloških pregleda oba bubrega, mokraćovoda, mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi. Nisu otkrivene lezije povezane s bilo kojim testom niti u jednom ispitivanom organu, posebno u mokraćnom mjehuru, u oba ispitivanja, i pojedinačnih doza i ponovljenih doza. Stoga je zaključeno da se SonoVue dobro podnosi u urinarnom traktu kod štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

makrogol 4000

distearilfosfatidilkolin

natrijev fosfatidilglicerildipalmitat
palmitatna kiselina

Otapalo:

9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s onima spomenutim u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije, kemijska i fizikalna stabilnost je dokazana tijekom 6 sati. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

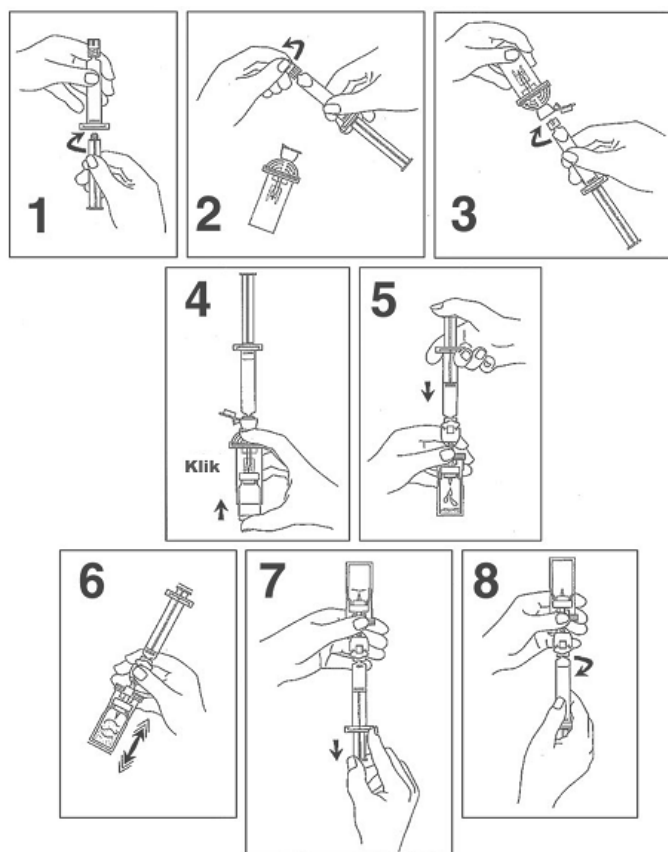
Bočica od bezbojnog stakla tipa I koja sadrži 25 mg suhog, liofiliziranog praška u atmosferi sumporovog heksafluorida zatvorena sa sivim butilnim gumenim čepom i zapečaćena aluminijskim zatvaračem sa *flip-off* poklopcem. Sustav za prijenos (MiniSpike).

Napunjena štrcaljka od prozirnog stakla tipa I koja sadrži 5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Prije uporabe pregledajte lijek kako biste se uvjerali da spremnik i zatvarač nisu oštećeni.

SonoVue se prije uporabe mora pripremiti ubrizgavanjem 5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju kroz čep u sadržaj bočice. Bočica se potom snažno protrese dvadeset sekundi, nakon čega se željeni volumen disperzije može uvući u štrcaljku kako slijedi:



1. Pričvrstite klip uvijajući ga na štrcaljku u smjeru kazaljke na satu.
2. Otvorite blister MiniSpike sustava za prijenos i uklonite zatvarač sa vrha štrcaljke.
3. Otvorite zatvarač na sustavu za prijenos i spojite štrcaljku na sustav za prijenos uvijajući je u smjeru kazaljke na satu.
4. Uklonite zaštitni poklopac s bočice. Potisnite bočicu u prozirnu cijev sustava za prijenos i čvrsto pritisnite da bočica sjedne na svoje mjesto.
5. Ispraznite sadržaj štrcaljke u bočicu pritišćući potisnik klipa.
6. Snažno protresite 20 sekundi kako bi se pomiješao sav sadržaj bočice i kako bi dobili bijelu mliječnu homogenu tekućinu.
7. Preokrenite sustav i pažljivo uvucite SonoVue u štrcaljku.
8. Odvijte štrcaljku sa sustava za prijenos.

Nemojte koristiti ako je dobivena tekućina prozirna i/ili ako se u disperziji vide čvrste čestice liofilizata.

SonoVue treba odmah primijeniti injekcijom u perifernu venu za uporabu u ehokardiografiji i Doppler prikazu krvnih žila u odraslih ili primijeniti intravezikalno za uporabu u ultrasonografiji ekskretornog urinarnog trakta u pedijatrijskih bolesnika.

Ako se SonoVue ne upotrijebi odmah nakon rekonstitucije, morate ponovno protresti disperziju mikromjehurića prije uvlačenja u štrcaljku. Kemijska i fizikalna stabilnost disperzije mikromjehurića dokazana je tijekom 6 sati.

Bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051

NL - 1077 ZX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/177/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2001.

Datum zadnje obnove: 24. travnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku su dostupne na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

| Opis | Do datuma |
|--|---|
| Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno procijenila osjetljivost i specifičnost lijeka SonoVue za otkrivanje vezikoureteralnog refluksa kroz njegov učinak u liječenju bolesnika, nositelj odobrenja treba provesti i predati rezultate prospektivnog opservacijskog kohortnog ispitivanja (u skladu s dogovorenim protokolom). | Završno izvješće ispitivanja treba predati do 2. kvartala 2020. |

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

SonoVue 8 mikrolitara/ml prašak i otapalo za disperziju za injekciju
sumporov heksafluorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml disperzije sadrži 8 µl mikromjehurića sumporovog heksafluorida, što odgovara
45 mikrograma.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Makrogol 4000, distearilfosfatidilkolin, natrijev fosfatidilglicerildipalmitat, palmitatna kiselina,
Otapalo: natrijev klorid 9 mg/ml

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s otapalom, 1 sustav za prijenos

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu ili intravezikalna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I
POGLEDA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/177/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SonoVue 8 mikrolitara/ml prašak za disperziju za injekciju
sumporov heksafluorid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu ili intravezikalna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

25 mg praška

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

9 mg/ml otopina natrijevog klorida za injekciju
Otapalo za SonoVue

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

SonoVue 8 mikrolitara/ml prašak i otapalo za disperziju za injekciju sumporov heksafluorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek, jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako imaju simptome jednake Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je SonoVue i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite SonoVue
3. Kako davati SonoVue
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SonoVue
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SonoVue i zašto se koristi

SonoVue se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

SonoVue je ultrazvučno kontrastno sredstvo koje sadrži sitne mjehuriće ispunjene plinom koji se naziva sumporov heksafluorid.

Ako ste odrasla osoba, SonoVue omogućava dobivanje jasnijih ultrazvučnih snimaka Vašeg srca, Vaših krvnih žila i/ili tkiva jetre i dojki.

SonoVue omogućava dobivanje jasnijih snimaka mokraćnog sustava kod djece.

2. Što morate znati prije nego primite SonoVue

Nemojte primjenjivati SonoVue:

- ako ste alergični na sumporov heksafluorid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako Vam je rečeno da imate desno-lijevi šant;
- ako imate tešku plućnu hipertenziju (tlak plućne arterije > 90mmHg);
- ako imate nekontroliranu hipertenziju;
- ako imate respiratorni distres sindrom odraslih (teško stanje koje karakterizira proširena upala pluća);
- ako Vam je rečeno da ne uzimate dobutamin (lijek koji stimulira rad srca) zbog teške bolesti srca.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako ste u protekla 2 dana imali:

- čestu i/ili ponavljajuću anginu ili bol u prsištu, osobito ako ste imali bolest srca,
- nedavne elektrokardiografske promjene.

Prije primanja lijeka SonoVue razgovarajte sa svojim liječnikom ako:

- ste nedavno imali srčani udar ili ste nedavno operirali koronarne arterije,
- imate anginu ili bol u prsištu ili tešku srčanu bolest,
- imate teške poremećaje srčanog ritma,
- je nedavno došlo do pogoršanja bolesti srca,
- imate akutnu upalu srčane ovojnice (endokarditis),
- imate umjetne srčane zaliske,
- imate akutnu opću upalu ili infekciju,
- imate utvrđeni poremećaj zgrušavanja krvi,
- imate tešku bolest bubrega ili jetre,
- imate nestabilnu neurološku bolest,
- imate tešku plućnu bolest ili ako Vam je za disanje potrebna mehanička pomoć.

Ako primete SonoVue zajedno s lijekom, uz vježbanje ili uređaj koji potiče rad srca kako bi se dobio prikaz Vašeg srca pod stresom, pratit će se aktivnost Vašeg srca, krvni tlak i srčani ritam.

Djeca i adolescenti

Za bolesnike mlađe od 18 godina SonoVue se smije koristiti samo za ultrazvučno oslikavanje mokraćnog sustava.

Drugi lijekovi i SonoVue

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito, obavijestite liječnika ako uzimate beta-blokatore (lijekove za srčanu bolest i povišeni krvni tlak ili kapi za oči za glaukom).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni i dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Nije poznato izlučuje li se SonoVue u majčino mlijeko. Međutim, morate prekinuti dojenje na dva do tri sata nakon ultrazvučnog pregleda.

Upravljanje vozilima i strojevima

SonoVue ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

SonoVue sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako davati SonoVue

SonoVue Vam daju medicinski ili zdravstveni djelatnici s iskustvom u ovoj vrsti pregleda.

Za ultrazvučno snimanje srca ili Vaših krvnih žila i/ili tkiva jetre i dojki u odraslih: doza koja treba biti primijenjena u venu će se izračunati za Vas ovisno o tome koji dio Vašeg tijela se pregledava. Preporučena doza je 2 ili 2,4 ml po bolesniku. Ta doza može se ponovno po potrebi ubrizgati do najviše 4,8 ml.

Za ultrazvučno snimanje mokraćnog sustava u djece: preporučena doza je 1 ml po bolesniku za primjenu u mjehur, kako slijedi:

Nakon pražnjenja mjehura, u mjehur će se kroz tanku cjevčicu ubrizgati fiziološka otopina. Nakon toga će se kroz tanku cjevčicu primijeniti SonoVue te će potom uslijediti primjena fiziološke otopine

kako bi se nastavio puniti mjehur. Punjenje i pražnjenje mjehura fiziološkom otopinom se može ponoviti ako je potrebno.

Ako imate ozbiljnu plućnu ili srčanu bolest, bit ćete pod strogim medicinskim nadzorom tijekom i najmanje 30 minuta nakon ubrizgavanja lijeka SonoVue.

Ako Vam je dano više lijeka SonoVue nego što je trebalo

Malo je vjerojatno da će doći do predoziranja lijekom SonoVue jer Vam ga daje liječnik. U slučaju predoziranja liječnik će poduzeti odgovarajuće korake.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava lijeka SonoVue su rijetke i obično nisu ozbiljne. Međutim, neki bolesnici mogu doživjeti ozbiljne nuspojave koje mogu zahtijevati liječenje.

Odmah recite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, možda trebate hitno medicinsko liječenje: oticanje lica, usana, usta ili grla što može otežati gutanje ili disanje; osip kože; koprivnjača; oticanje šaka, stopala ili gležnjeva.

Za lijek SonoVue prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- glavobolja;
- utrnulost;
- omaglica;
- čudan okus u ustima;
- crvenilo;
- nelagoda u prsištu;
- iritacija u grlu;
- mučnina;
- bol u trbuhu;
- svrbež, osip kože;
- bol u leđima;
- osjećaj vrućine;
- lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije kao što su: bol ili neobičan osjećaj na mjestu primjene injekcije;
- povećanje razine šećera u krvi.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- poteškoće pri spavanju;
- bol ili pritisak u čelu, obrazima, nosu i između očiju;
- zamagljen vid;
- snižavanje krvnog tlaka;
- bol općenito;
- bol u prsištu;
- umor;
- teške i manje teške alergijske reakcije (uključujući crvenilo kože, usporen puls, sniženje krvnog tlaka, nedostatak zraka, gubitak svijesti, srčani/srčano-dišni zastoj, ili teža reakcija s otežanim disanjem i omaglicom).

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- nesvjestica;
- u nekim slučajevima alergijskih reakcija, u bolesnika s bolešću srčanih krvnih žila prijavljen je prekid dostave kisika u srce ili srčani zastoj.

Prijava nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SonoVue

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece
Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

SonoVue disperzija treba biti primijenjena unutar šest sati od pripreme.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SonoVue sadrži

- Djelatna tvar je sumporov heksafluorid u obliku mikromjehurića.
- Drugi sastojci su: makrogol 4000, distearilfosfatidilkolin, natrijev fosfatidilglicerildipalmitat, palmitatna kiselina.

Staklena štrcaljka sadrži 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za injekciju.

Kako SonoVue izgleda i sadržaj pakiranja

SonoVue je set koji uključuje staklenu bočicu koja sadržava bijeli prašak, staklenu štrcaljku koja sadrži otapalo i sustav za prijenos.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač:

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

Uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku su dostupne na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

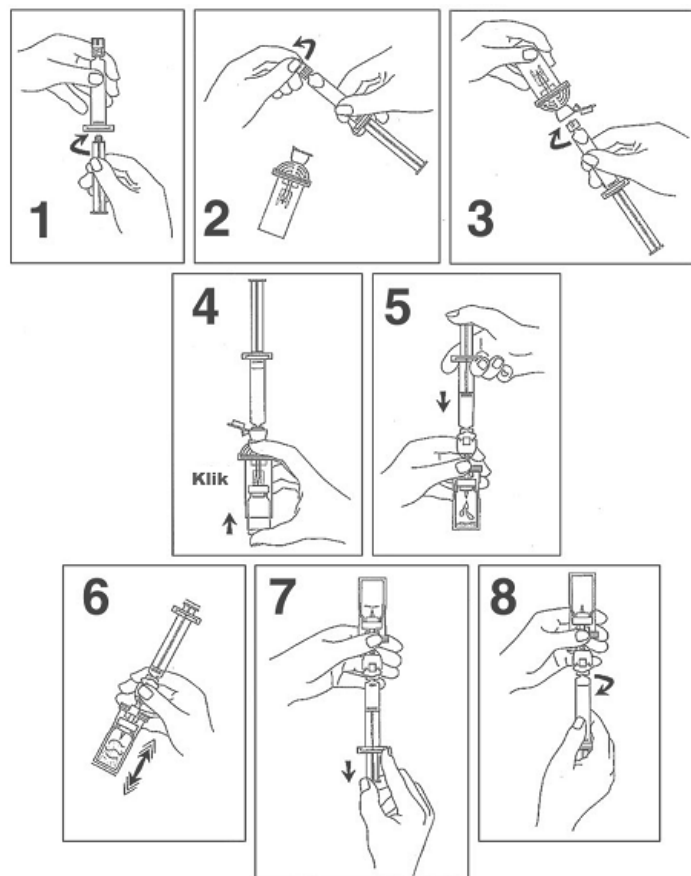
Sljedeće informacije namijenjene su samo za zdravstvene radnike:

Ako se lijek SonoVue ne primijeni neposredno nakon rekonstitucije disperziju treba ponovno protresti

prije uvlačenja u štrcaljku.

Ovaj proizvod namijenjen je samo jednom pregledu. Sva neupotrijebljena tekućina preostala na kraju pregleda mora se baciti.

Upute za rekonstituciju:



1. Pričvrstite klip uvijajući ga na štrcaljku u smjeru kazaljke na satu.
2. Otvorite blister MiniSpike sustava za prijenos i uklonite zatvarač s vrha štrcaljke.
3. Otvorite zatvarač na sustavu za prijenos i spojite štrcaljku na sustav za prijenos uvijajući je u smjeru kazaljke na satu.
4. Uklonite zaštitni poklopac s bočice. Potisnite bočicu u prozirnu cijev sustava za prijenos i čvrsto pritisnite da bočica sjedne na svoje mjesto.
5. Ispraznite sadržaj štrcaljke u bočicu pritišćući klip.
6. Snažno protresite 20 sekundi kako bi se pomiješao sav sadržaj bočice i kako bi dobili bijelu mliječnu homogenu tekućinu.
7. Preokrenite sustav i pažljivo uvucite SonoVue u štrcaljku.
8. Odvijte štrcaljku sa sustava za prijenos.

Nakon rekonstitucije, lijek SonoVue je homogena bijela mliječna disperzija.

Nemojte koristiti ako je dobivena tekućina prozirna i/ili ako se u disperziji vide čvrste čestice liofilizata.

SonoVue disperzija treba se primijeniti unutar šest sati nakon pripreme.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.