

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SonoVue, 8 µl/mL, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy mL zawiesiny do wstrzykiwań zawiera 8 µl sześćfluorku siarki w mikropęcherzykach, co odpowiada 45 mikrogramom.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Biały proszek

Przejrzysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

SonoVue jest stosowany w obrazowaniu ultrasonograficznym w celu wzmocnienia echogenności krwi lub płynów w drogach moczowych co powoduje poprawę współczynnika sygnał do szumu.

Produkt SonoVue powinien być stosowany jedynie u pacjentów, u których badanie bez wzmocnienia obrazu nie jest rozstrzygające.

Echokardiografia

SonoVue jest przezpłucnym, echokardiograficznym środkiem kontrastującym do stosowania u dorosłych pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem chorób układu krążenia, w celu zwiększenia cieniowania komór serca i poprawy uwidocznienia granicy wsierdzia lewej komory.

Dopplerowskie badanie przepływu w dużych naczyniach

SonoVue zwiększa dokładność wykrywania lub wykluczania nieprawidłowości w tętnicach mózgowych i tętnicach szyjnych zewnętrznych oraz w tętnicach obwodowych u dorosłych pacjentów poprzez poprawę współczynnika sygnału dopplerowskiego do szumu.

SonoVue poprawia jakość obrazowania przepływu w badaniu dopplerowskim i przedłuża czas trwania klinicznie przydatnego wzmocnienia sygnału w ocenie żyły wrotnej u dorosłych pacjentów.

Dopplerowskie badanie mikroprzepływów

SonoVue poprawia obraz unaczynienia zmian w wątrobie i gruczole sutkowym w ultrasonografii dopplerowskiej u dorosłych pacjentów co pozwala na bardziej swoistą ocenę zmian.

Badanie ultrasonograficzne dróg moczowych

SonoVue jest przeznaczony do stosowania w badaniu ultrasonograficznym dróg moczowych u dzieci i młodzieży od noworodka do 18 lat, w celu wykrycia refluksu pęcherzowo-moczowodowego.

Ograniczenia w interpretacji ujemnej urosonografii, patrz punkt 4.4. i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w diagnostycznym obrazowaniu ultrasonograficznym.

Odpowiedni sprzęt i personel przeszkolony w zakresie jego stosowania muszą być łatwo dostępne.

Dawkowanie

Podanie dożylnie

Zalecane dawkowanie SonoVue u dorosłych:

- Obrazowanie w projekcji B komór serca, w spoczynku lub wysiłkowe: 2 mL.
- Obrazowanie dopplerowskie naczyń: 2,4 mL.

Podczas tego samego badania można podać powtórnie zaleconą dawkę, jeśli lekarz uzna, że jest to konieczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecane dawkowanie dla podania dożylnego odnosi się także do pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci do 18 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów poniżej 18. roku życia nie zostały ustalone dla podania dożylnego oraz dla zastosowania w echokardiografii i obrazowaniu naczyń metodą Dopplera.

Podanie dopęcherzowe

- dzieci i młodzieży zalecane dawkowanie SonoVue wynosi 1 mL.

Sposób podania

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podanie dożylnie

Produkt SonoVue musi być podany do żyły obwodowej bezpośrednio po pobraniu do strzykawki. Po każdym wstrzyknięciu produktu należy podać tą samą drogą 5 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu chlorku sodu do iniekcji.

Podanie dopęcherzowe

Po wprowadzeniu jałowego cewnika moczowego 6F-8F do pęcherza moczowego w sterylnych warunkach pęcherz jest opróżniany z moczu, a następnie napełniany solą fizjologiczną (zwyczajny sterylny 0,9% roztwór chlorku sodu) do około jednej trzeciej lub do połowy jego przewidywanej całkowitej objętości [$\text{wiek w latach} + 2$] x 30] mL. SonoVue jest następnie podawany przez cewnik moczowy. Podawanie produktu SonoVue następuje do całkowitego wypełnienia pęcherza moczowego solą fizjologiczną, do momentu, w którym pacjent ma ochotę oddać mocz lub do pierwszych nieznacznych oznak ciśnienia wstecznego w cewniku. Badanie ultrasonograficzne pęcherza moczowego i nerek odbywa się podczas napełniania i opróżniania pęcherza moczowego. Bezpośrednio po pierwszym opróżnieniu pęcherz może być ponownie napełniony solą fizjologiczną w drugim cyklu opróżniania i obrazowania, bez potrzeby ponownego podawania produktu SonoVue. Zaleca się zastosowanie niskiego współczynnika mechanicznego ($\leq 0,4$) do obrazowania pęcherza, moczowodów i nerek podczas ultrasonografii dróg moczowych z kontrastem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Podanie dożylnie produktu SonoVue jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaniem przeciekiem prawo-lewym, ciężkim nadciśnieniem płucnym (ciśnienie w tętnicy płucnej > 90 mmHg), nie leczonym lub nie poddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym i u dorosłych pacjentów z zespołem niewydolności oddechowej.

SonoVue nie może być stosowany w połączeniu z dobutaminą, u pacjentów ze schorzeniami sugerującymi niestabilność układu krążenia, w których dobutamina jest przeciwwskazana.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Należy zachować ostrożność podczas leczenia anafilaksji z użyciem epinefryny u pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi, ponieważ odpowiedź może być słaba lub promować niepożądane działanie alfa-adrenergiczne i wago-toniczne (nadciśnienie, bradykardia).

Podanie dożylnie

Pacjenci z niestabilnym stanem krążenia

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy kontrolować zapis EKG, jeśli jest to klinicznie wskazane. Zaleca się, aby pacjent pozostał pod ścisłą obserwacją personelu medycznego podczas podawania oraz przynajmniej przez 30 minut po podaniu produktu SonoVue.

Należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie SonoVue u pacjentów z niedawno przeżytym ostrym zespołem wieńcowym lub klinicznie niestabilną chorobą niedokrwinną serca, w tym: z postępującym lub trwającym zawałem serca, typową dławicą piersiową spoczynkową w ciągu ostatnich 7 dni, znaczącym pogorszeniem objawów sercowych w ciągu ostatnich 7 dni, niedawną interwencją wieńcową lub innymi czynnikami wskazującymi na niestabilność kliniczną (np. niedawne pogorszenie zapisu EKG, wyniki badań laboratoryjnych lub objawy kliniczne), ostrą niewydolnością serca, niewydolnością serca klasy III / IV, lub ciężkimi zaburzeniami rytmu serca, gdyż u tych pacjentów reakcje rzekomoalergiczne i (lub) rozszerzenie naczyń mogą doprowadzić do sytuacji zagrażających życiu. SonoVue powinien być stosowany u tych pacjentów, jedynie po starannym oszacowaniu stosunku korzyści do ryzyka, jak również należy ściśle monitorować czynności życiowe w trakcie i po podaniu.

Należy podkreślić, że obciążeniowa echokardiografia może nie tylko wywołać epizod niedokrwienności, ale także czynniki stresogenne mogą wywoływać przewidywalne, zależne od dawki działanie na układ sercowo-naczyniowy (np. wzrost częstości akcji serca, ciśnienia krwi i komorową aktywność ektopową dobutaminy lub obniżenie ciśnienia krwi w przypadku adenozyliny i dipirydamolu), jak również nieprzewidywalne, reakcje nadwrażliwości. Dlatego też, jeśli produkt SonoVue jest stosowany w trakcie obciążeniowej echokardiografii stan pacjenta musi być stabilny, potwierdzony brakiem bólu w klatce piersiowej lub zapisem EKG, w ciągu dwóch kolejnych dni poprzedzających badanie. W trakcie badania echokardiograficznego z obciążeniem farmakologicznym SonoVue (np. dobutamina) należy prowadzić kontrolę zapisu EKG i ciśnienia tętniczego.

Inne choroby współistniejące

Należy zachować ostrożność w podawaniu produktu pacjentom z: ostrym zapaleniem wsierdza, sztucznymi zastawkami, ostrym ogólnym stanem zapalnym i (lub) sepsą, chorobami przebiegającymi z nadmiernym krzepnięciem i (lub) niedawno przeżytym incydentem zakrzepowo-zatorowym, w końcowym stadium niewydolności nerek lub wątroby, jako że liczba pacjentów w badaniach klinicznych z tymi stanami chorobowymi, u których stosowano SonoVue była ograniczona.

Interpretacja mikcyjnej urosonografii z SonoVue i ograniczenia wykorzystania

Falszywie ujemne przypadki mogą wystąpić w mikcyjnej ultrasonografii z produktem SonoVue i nie zostały one wyjaśnione (patrz punkt 5.1).

Rekomendacja techniczna

W badaniach na zwierzętach, podawanie echo-kontrastów prowadziło do wystąpienia działań niepożądanych na poziomie tkankowym (np. uszkodzeń komórek śródbłonna, pęknięcia naczyń włosowatych) wynikających z interakcji z wiązką ultradźwięków. Chociaż tego typu działania niepożądane nie były obserwowane u ludzi, zaleca się użycie niskiego indeksu mechanicznego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że zasadniczo

jest "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Ciąża, laktacja, i wpływ na płodność

Ciąża

Nie ma klinicznych danych o kobietach w ciąży, którym podano produkt. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego działania na ciążę, rozwój płodu, poród i rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania SonoVue w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych na temat wydzielania sześćciofluorku siarki do mleka matki. Jednakże, w oparciu o dane o jego szybkiej eliminacji z organizmu wraz z wydychanym powietrzem, uważa się, że karmienie piersią może być wznowione po dwóch do trzech godzin po podaniu SonoVue.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

SonoVue nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli – podanie dożylnie

Bezpieczeństwo SonoVue po podaniu dożylnym zostało ocenione u 4653 dorosłych pacjentów uczestniczących w 58 badaniach klinicznych. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu SonoVue po podaniu dożylnym nie były na ogół poważne, były przemijające i ustępowały samoistnie bez występowania objawów niepożądanych. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu dożylnym były: ból głowy, reakcja w miejscu podania i nudności.

Działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane		
	Kategoria częstości		
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do < 1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1 000)	Częstość nieznana. Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość*	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia smaku		Reakcja wazowagalna
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego**, Niedokrwienie mięśnia sercowego**
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Ból brzucha		Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wkłucia, uczucie gorąca	Ból w klatce piersiowej, ból, zmęczenie	

* Przypadki sugerujące nadwrażliwość mogą obejmować: zaczerwienienie skóry, bradykardia, niedociśnienie, duszność, utrata przytomności, zatrzymanie akcji serca/ zatrzymanie akcji serca i układu oddechowego, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny.

** W niektórych przypadkach nadwrażliwości, u pacjentów z chorobą wieńcową donoszono o wystąpieniu niedokrwienia mięśnia sercowego i (lub) zawału mięśnia sercowego.

W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o zgonach związanych czasowo z podaniem SonoVue. U wszystkich tych pacjentów istniało istotne ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowych, które mogły prowadzić do zgonu.

Dzieci i młodzież – podanie dopecherzowe

Bezpieczeństwo stosowania produktu SonoVue po podaniu dopecherzowym opierało się na ocenie opublikowanej literatury z użyciem produktu SonoVue u ponad 6000 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 2 dni do 18 lat). Nie stwierdzono działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Ponieważ do tej pory nie odnotowano przypadków przedawkowania, jego objawy nie są znane. W badaniach I fazy zdrowym ochotnikom podawano dawki do 52 mL SonoVue; nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i leczyć go objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa Farmakoterapeutyczna: środki kontrastujące do ultrasonografii.
Kod ATC: VO8DA05.

Sześćciofluorek siarki jest obojętnym, nieszkodliwym gazem, słabo rozpuszczalnym w roztworach wodnych. W literaturze dostępne są doniesienia o zastosowaniu tego gazu w badaniach nad fizjologią oddychania i retinopeksji pneumatycznej. Dodanie 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do liofilizowanego proszku i energiczne wstrząsanie powoduje powstanie mikropęcherzyków sześćciofluorku siarki. Mikropęcherzyki mają przeciętną średnicę około 2,5 µm, przy czym 90% ma średnicę mniejszą niż 6 µm, a 99% poniżej 11 µm. Każdy mililitr produktu SonoVue zawiera 8 µl mikropęcherzyków. Nasilenie odbitego sygnału zależy od stężenia mikropęcherzyków i częstotliwości wiązki fal ultradźwiękowych. Każda granica faz między pęcherzykiem sześćciofluorku siarki i roztworem otaczającym odbija wiązkę ultradźwięków, wzmacniając echogenność krwi i kontrast pomiędzy krwią i otaczającymi tkankami.

Podanie dożylnie

W proponowanej dawce do podania dożylnego produkt SonoVue powodował wyraźne zwiększenie intensywności sygnału na ponad 2 minuty dla obrazowania w prezentacji B w echokardiografii i 3 do 8 minut w obrazowaniu dopplerowskim dużych i małych naczyń.

Podanie dopęcherzowe

W ultrasonografii mikcyjnej dróg moczowych u dzieci, po podaniu dożylnym, SonoVue zwiększa intensywność sygnału płynów wewnątrz cewki moczowej, pęcherza, moczowodów i miedniczki nerkowej oraz ułatwia wykrywanie refluksu płynu z pęcherza moczowego do moczowodów. Skuteczność produktu SonoVue do wykrycia/wykluczenia refluksu pęcherzowo-moczowodowego była ustalona w dwóch opublikowanych, otwartych badaniach jednośrodkowych. Obecność lub brak refluksu pęcherzowo-moczowodowego w badaniu ultrasonograficznym z SonoVue porównywano z radiograficznym standardem referencyjnym. W jednym badaniu obejmującym 183 pacjentów (366 jednostek nerkowo-moczowodowych), badanie ultrasonograficzne z SonoVue było prawdziwie dodatnie w 89 ze 103 jednostek z refluksem i prawdziwie ujemne w 226 z 263 jednostek bez refluksu. W drugim badaniu obejmującym 228 pacjentów (463 jednostek nerkowo-moczowodowych), ultrasonografia z SonoVue była poprawnie pozytywna u 57 spośród 71 jednostek z refluksem i prawidłowo ujemna w 302 z 392 jednostek bez refluksu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Całkowita ilość podanego sześćciofluorku siarki w dawce jest niezwykle mała (w dawce 2 mL mikropęcherzyki zawierają 16 µl gazu). Sześćciofluorek siarki rozpuszcza się we krwi, a następnie jest wydychany.

U ochotników po pojedynczej iniekcji dożylniej 0,03 lub 0,3 mL produktu SonoVue/kg (około 1 i 10 krotność maksymalnej dawki klinicznej) sześćciofluorek siarki ulegał szybko eliminacji. Średni okres połowicznej eliminacji wynosił 12 minut (w zakresie od 2 do 33 minut). Ponad 80% podanego sześćciofluorku siarki znajdowano w wydychanym powietrzu w ciągu 2 minut po iniekcji i prawie 100% po 15 minutach.

U pacjentów z rozległym zwłóknieniem płuc odsetek dawki wykryty w powietrzu wydychanym osiągał 100%, a okres połowicznej eliminacji był taki sam jak mierzony u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na ryzyko dla ludzi w oparciu o tradycyjne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród. Zmiany w kątnicy obserwowane w badaniach powtarzalnych dawek u szczurów, lecz nie u małp, nie odnoszą się w normalnych warunkach podawania do ludzi.

Oceniano także miejscową tolerancję wewnątrznaczyniową produktu SonoVue. Badania przeprowadzono po podaniu pojedynczej dawki i po wielokrotnym podaniu dawki, po których nastąpił okres bez leczenia, u samców szczurów z toksycznością miejscową ocenianą przez makroskopowe i histopatologiczne badanie zarówno nerek, moczowodów, pęcherza moczowego, jak i cewki moczowej. Nie stwierdzono zmian w żadnym z badanych narządów, zwłaszcza w pęcherzu moczowym, zarówno po pojedynczej dawce, jak i po dawkach wielokrotnych. Stwierdzono zatem, że SonoVue jest dobrze tolerowany w moczowodach u szczura.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Makrogol 4000

Distearylofosfatydylocholina

Dipalmitylofosfatydyloglicerol sodu

Kwas palmitynowy

Roztwór:

9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

Po odtworzeniu zawiesiny stabilność chemiczna i fizyczna jest zachowana przez 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia zawiesinę mikropęcherzyków należy stosować niezwłocznie po sporządzeniu. Jeżeli roztwór nie jest zastosowany od razu, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność bierze osoba stosująca produkt.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego przygotowanego do użycia, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna szklana fiolka typu I zawierająca 25 mg suchego liofilizowanego proszku w atmosferze sześćiofluorku siarki z zamknięciem z elastomeru i aluminiowym uszczelnieniem z odkręcaną tarczą. Oddzielny system mieszania (MiniSpike).

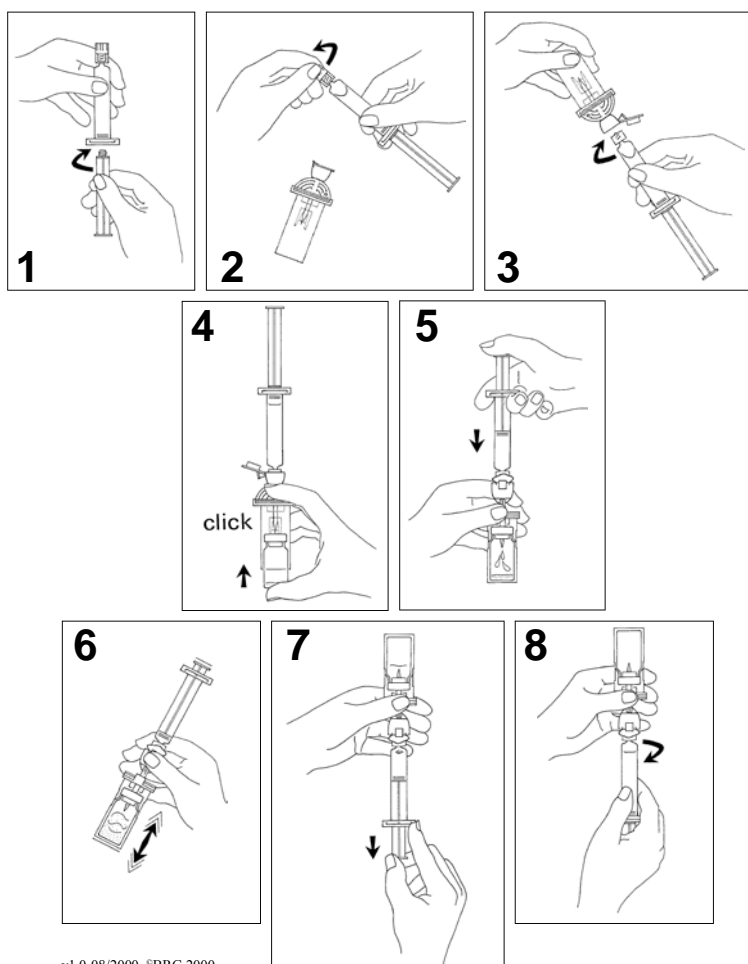
Bezbarwna szklana strzykawka typu I wypełniona 5 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu chlorku sodu do

wstrzykiwać.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Przed użyciem należy sprawdzić, czy pojemnik i zamknięcie nie są uszkodzone.

Produkt SonoVue musi być przygotowany przed użyciem poprzez wstrzyknięcie przez korek do zawartości fiolki 5 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu chlorku sodu do iniekcji. Następnie należy wstrząsać energicznie fiolką przez 20 sekund, po czym można pobrać do strzykawki potrzebną objętość zawiesiny. Zawiesinę należy przygotować według następującego schematu:



1. Połącz tłok ze strzykawką, wkręcając go zgodnie z ruchem wskazówek zegara.
2. Otwórz blister z systemem mieszania MiniSpike, usuń osłonkę ze strzykawki.
3. Otwórz osłonkę ochronną systemu mieszania i podłącz strzykawkę do systemu mieszania, wkręcając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.
4. Usuń ochronny krążek z fiolki. Wsuń fiolkę do przezroczystego rękawa systemu mieszania i mocno naciśnij, aby unieruchomić fiolkę na miejscu.
5. Wstrzyknij zawartość strzykawki do fiolki, naciskając tłok.
6. Wstrząsaj energicznie przez 20 sekund, aby wymieszać wszystkie składniki w fiolce, aby uzyskać biały mleczny homogenny płyn.
7. Odwróć system i ostrożnie pobierz roztwór SonoVue do strzykawki.
8. Odłącz strzykawkę od systemu mieszania.

Nie należy stosować w przypadku gdy uzyskany płyn jest przejrzysty i (lub) gdy w zawieszynie są widoczne cząstki liofilizatu.

Produkt SonoVue musi być wstrzyknięty do żyły obwodowej bezpośrednio po pobraniu do strzykawki, do stosowania w echokardiografii i obrazowaniu dopplerowskim naczyń u dorosłych lub

przez podanie dopęcherzowe do stosowania w ultrasonografii dróg moczowych u dzieci i młodzieży.

Jeśli produkt SonoVue nie jest stosowany bezpośrednio po przygotowaniu, przed pobraniem do strzykawki należy ponownie wstrząsnąć fiolką, aby odtworzyć zawiesinę mikropęcherzyków. Chemiczna i fizyczna stabilność zawiesiny mikropęcherzyków utrzymuje się przez 6 godzin.

Fiolka może być wykorzystana tylko jeden raz. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/177/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2001.
Data przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2006.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem, przedstawionym w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami.

Uaktualniony RMP należy złożyć:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W przypadku, gdy system zarządzania ryzykiem jest modyfikowany, w szczególności w wyniku otrzymania nowych informacji, które mogą prowadzić do istotnych zmian stosunku korzyść/ryzyko lub w wyniku osiągnięcia ważnych celów w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka.

Jeżeli terminy złożenia PSUR i aktualizacja RMP pokrywają się, mogą być złożone w tym samym czasie:

• Obowiązek przeprowadzenia działań po wydaniu pozwolenia

Podmiot odpowiedzialny powinien zakończyć, w określonych ramach czasowych, poniższe kroki:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (PAES): w celu dalszej oceny czułości i swoistości produktu SonoVue do wykrywania refluksu pęcherzowo-moczowodowego i jego wpływu na leczenie pacjenta, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki przyszłych obserwacyjnych badań kohortowych (zgodnie z uzgodnionym protokołem)	Końcowe sprawozdanie z badania, które ma zostać złożone do 2Q 2020

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SonoVue 8 mikrolitrów/mL proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.
Sześćiofluorek siarki

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy mL zawiesiny zawiera 8 µL sześćiofluorku siarki w postaci mikropęcherzyków, co odpowiada 45 mikrogramom.

3. WYKAZ SUBSTANCI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: makrogol 4000, distearylofosfatydylocholina, dipalmitylofosfatydyloglicerol sodu, kwas palmitynowy, rozpuszczalnik: 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka proszku, 1 szklana strzykawka zawierająca roztwór, 1 system mieszania.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub dopęcherzowego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/177/002

13. NUMER SERII

Nrserii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie dotyczące braku zapisu Brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

SonoVue 8 mikrolitrów/mL, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.
Sześćiofluorek siarki

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego lub dopęcherzowego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

25 mg proszku

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Chlorek sodu, 9 mg/mL (0,9%) roztwór do wstrzykiwań.
Rozpuszczalnik dla SonoVue

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 mL

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

SonoVue, 8 mikrolitrów/mL, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań sześćciofluorek siarki

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest SonoVue i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem SonoVue
3. Jak podawany jest SonoVue
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać SonoVue
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest SonoVue i w jakim celu się go stosuje

SonoVue jest przeznaczony wyłącznie do celów diagnostycznych.

SonoVue to środek cieniujący do badania ultrasonograficznego (USG). Zawiera maleńkie pęcherzyki wypełnione gazem o nazwie sześćciofluorek siarki.

U osób dorosłych SonoVue pomaga w uzyskiwaniu wyraźniejszych obrazów serca, naczyń krwionośnych i (lub) tkanek wątroby i piersi podczas badania ultrasonograficznego.

U dzieci SonoVue pomaga uzyskać wyraźniejszy obraz dróg moczowych.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem SonoVue

Kiedy nie stosować SonoVue:

- jeśli pacjent ma uczulenie na sześćciofluorek siarki lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta stwierdzono przeciek prawo-lewy (wada serca),
- jeśli pacjent ma ciężkie nadciśnienie płucne (ciśnienie w tętnicy płucnej > 90 mm Hg),
- jeśli pacjent ma niewyrównane nadciśnienie tętnicze,
- jeśli pacjent ma zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ciężka choroba cechująca się rozległym stanem zapalnym płuc),
- jeśli pacjenta poinstruowano, aby nie przyjmował dobutaminy (leku pobudzającego pracę serca) ze względu na występowanie ciężkiej choroby serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza, jeśli w ciągu ostatnich 2 dni zaobserwowano:

- częste i (lub) nawracające napady dławicy piersiowej lub bólu w klatce piersiowej, szczególnie

- w przypadku pacjentów z przebytymi chorobami serca,
- świeże zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (EKG).

Przed otrzymaniem leku SonoVue należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:

- pacjent miał niedawno zawał serca lub przeszedł operację tętnic wieńcowych,
- u pacjenta występuje dławica piersiowa, ból w klatce piersiowej lub ciężka choroba serca,
- u pacjenta występują ciężkie zaburzenia rytmu serca,
- u pacjenta doszło niedawno do zaostrzenia się choroby serca,
- pacjent ma ostre zapalenie wsierdzia,
- pacjent ma sztuczną zastawkę serca,
- pacjent ma ostry ogólny stan zapalny lub zakażenie,
- pacjent ma rozpoznane problemy z krzepnięciem krwi,
- pacjent ma ciężką chorobę wątroby lub nerek.

Po otrzymaniu przez pacjenta leku SonoVue wraz z lekiem, zastosowaniem sprzętu lub z poleceniem wykonywania ćwiczeń pobudzających pracę serca w celu zbadania serca w warunkach obciążeniowych należy uważnie monitorować czynność i rytm serca oraz ciśnienie tętnicze.

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku poniżej 18 lat SonoVue może być stosowany tylko w ultrasonografii dróg moczowych.

SonoVue a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje beta-blokery (leki przeciwko chorobom serca i nadciśnieniu lub w postaci kropli przeciwko jaskrze).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku.

Nie wiadomo, czy SonoVue przenika do mleka ludzkiego. Po badaniu USG należy wstrzymać się z karmieniem piersią przez dwie-trzy godziny.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

SonoVue nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn.

SonoVue zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak podawany jest SonoVue

SonoVue podawany jest pacjentowi przez lekarza lub personel medyczny z doświadczeniem w wykonywaniu tego rodzaju badań.

Do badania ultrasonograficznego serca lub naczyń krwionośnych i (lub) tkanek wątroby i piersi u dorosłych: dawka do podania dożylnego zostanie obliczona w zależności od części ciała poddawanej badaniu. Zalecana dawka na pacjenta to 2 lub 2,4 mL. W zależności od potrzeb dawkę można podać ponownie, jednak maksymalnie może ona wynieść 4,8 mL.

Do badania ultrasonograficznego dróg moczowych u dzieci zalecana dawka wynosi 1 mL na pacjenta, zostanie on podany do pęcherza moczowego w następujący sposób: po opróżnieniu pęcherza, zostanie do niego wprowadzony przez cienką rurkę roztwór soli fizjologicznej. Następnie przez tą samą rurką będzie podany SonoVue, a w następnej kolejności zostanie podany roztwór soli fizjologicznej w celu kontynuowania napełniania pęcherza moczowego. Napełnianie i opróżnianie pęcherza roztworem soli może zostać powtórzone w razie potrzeby.

Jeśli pacjent ma poważną chorobę płuc lub serca pozostanie pod ścisłą obserwacją personelu medycznego w trakcie wstrzykiwania SonoVue i przez co najmniej 30 minut po.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki SonoVue

Przedawkowanie jest mało prawdopodobne, ponieważ SonoVue podaje lekarz. W przypadku przedawkowania lekarz zastosuje odpowiednie środki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych SonoVue występuje rzadko i zwykle ma łagodny przebieg. U niektórych pacjentów mogą jednak wystąpić ciężkie działania niepożądane wymagające leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych, gdyż pacjent może wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej:

- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, który może utrudniać przełykanie lub oddychanie, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek.

W trakcie stosowania SonoVue obserwowano następujące działania niepożądane:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować z częstością nieprzekraczającą 1 na 100 pacjentów):

- Ból głowy,
- Uczucie drętwienia,
- Zawroty głowy,
- Zaburzenia smaku,
- Zaczerwienienie skóry,
- Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej,
- Nudności,
- Ból brzucha,
- Wysypka skórna,
- Uczucie gorąca,
- Miejscowe reakcje w miejscu wkłucia, takie jak ból lub zaburzenia czucia w miejscu wkłucia.

Rzadko (mogą wystąpić z częstością nieprzekraczającą 1 na 1 000 pacjentów):

- Niewyraźne widzenie,
- Spadek ciśnienia tętniczego krwi,
- Świąd,
- Ból kręgosłupa,
- Nieswoiste dolegliwości bólowe,
- Ból w klatce piersiowej,
- Uczucie zmęczenia,
- Ciężkie lub mniej nasilone reakcje alergiczne (w tym zaczerwienienie skóry, zmniejszenie częstości akcji serca, obniżenie ciśnienia tętniczego, duszność, utrata przytomności, zatrzymanie akcji serca, któremu może towarzyszyć zatrzymanie oddechu lub bardziej nasiloną reakcją z utrudnionym oddychaniem i zawrotami głowy).

Częstość nieznaną (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych):

- Omdlenia,
- W niektórych przypadkach reakcji alergicznych u pacjentów z chorobą wieńcową donoszono o wystąpieniu niedokrwienia mięśnia sercowego lub zawału serca,
- Wymioty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać SonoVue

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Zdyspergowany SonoVue należy podać w ciągu 6 godzin od przygotowania.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera SonoVue

- Substancją czynną jest sześćiofluorek siarki w postaci mikropęcherzyków.
- Pozostałe składniki leku to: makrogol 4000, distearylofosfatydylocholina, dipalmitylofosfatydyloglicerol sodu, kwas palmitynowy.

Szklana strzykawka zawiera roztwór 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek SonoVue i co zawiera opakowanie

Opakowanie SonoVue stanowi zestaw zawierający szklaną fiolkę z białym proszkiem, szklaną strzykawkę z rozpuszczalnikiem i zestaw do mieszania.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

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

Wytwórca:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

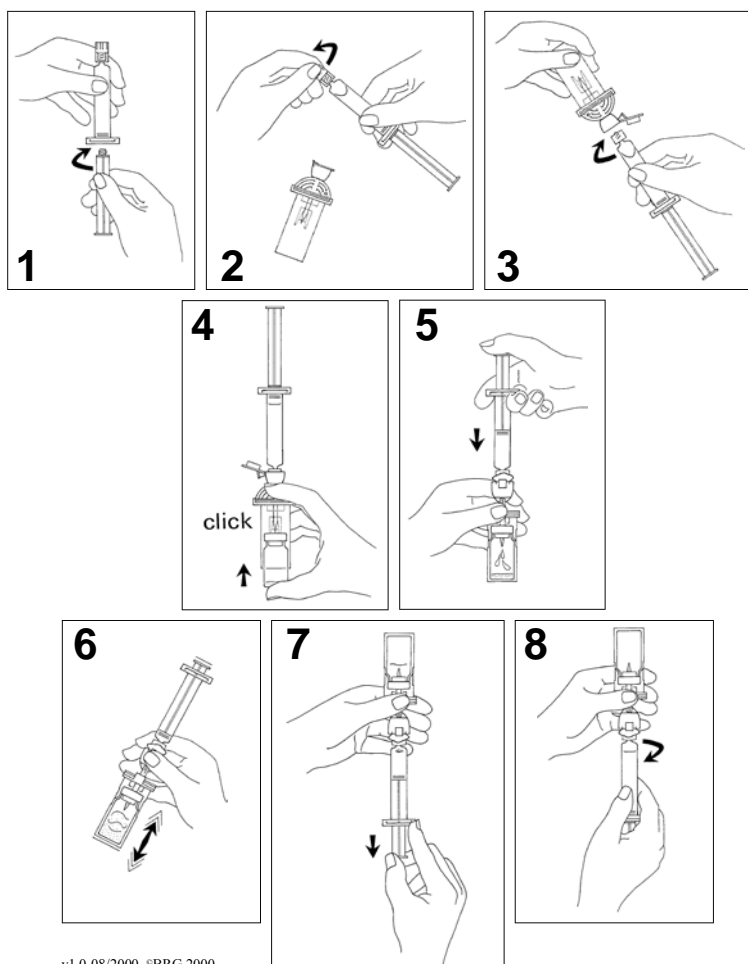
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego:

Jeśli SonoVue nie zostanie użyty bezpośrednio po przygotowaniu, przed napełnieniem strzykawki należy wstrząsnąć zawiesinę.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednego badania. Pozostały po badaniu płyn należy wyrzucić.

Przygotowanie:



1. Połącz tłok ze strzykawką, wkręcając go w prawo.
2. Otwórz blister z systemem mieszania MiniSpike i usuń osłonkę ze strzykawki.
3. Otwórz osłonkę ochronną systemu mieszania i podłącz strzykawkę do systemu mieszania, wkręcając ją w prawo.
4. Usuń ochronny krążek z fiolki. Wsuń fiolkę do przezroczystego rękawa systemu mieszania i mocno naciśnij, aby unieruchomić fiolkę.
5. Wstrzyknij zawartość strzykawki do fiolki, naciskając tłok.
6. Wstrząsaj energicznie przez 20 sekund, aby wymieszać wszystkie składniki w fiolce i uzyskać mlecznobiałą jednorodny płyn.
7. Odwróć system i ostrożnie pobierz roztwór SonoVue do strzykawki.
8. Odłącz strzykawkę od systemu mieszania.

Przygotowany produktu SonoVue ma postać mlecznobiałej jednorodnej zawiesiny.

Nie należy stosować w przypadku, gdy uzyskany płyn jest przejrzysty i (lub) gdy w zawieszynie są widoczne cząstki liofilizatu.

SonoVue należy podać w ciągu 6 godzin od przygotowania zawieszyny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.