

1 LEGEMIDLETS NAVN

Sonazoid 8 mikroliter per ml pulver og væske til injeksjonsvæske, dispersjon

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Perfluorobutan mikrobobler 8 mikroliter per ml. Etter anvist rekonstitusjon i 2 ml rekonstitueringsvæske inneholder 1 ml av dispersjonen 8 mikroliter perfluorobutan i mikroboblene.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hydrogenert fosfatidylserinnatrium fra egg.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, dispersjon
Det rekonstituerte legemidlet er en hvit dispersjon.

Sonazoid er et frysetørket legemiddel som dispergeres i den medfølgende væsken for rekonstituering før bruk. Det leveres som et sett som inneholder:

1 hetteglass med frysetørket pulver
1 ampulle med sterilt vann for rekonstituering
1 opptrekkskanyle

pH-verdien til det rekonstituerte produktet er 5,7 til 7,0.
Osmotisk forhold i det rekonstituerte produktet er 0,9 til 1,1 (sammenlignet med isotont saltvann).

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.
Sonazoid er et ultralydkontrastmiddel for bruk i vaskulær fase og Kupffer-fase for ultrasonisk avbildning av fokale leverlesjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dette legemidlet skal kun gis av lege eller annet kvalifisert helsepersonell.
Den anbefalte dosen for en voksen er opp til et hetteglass av produktet inneholdende 16 mikroliter av perfluorobutan (PFB) mikrobobler (MB) suspendert i **2 ml** av det medfølgende sterile vannet for rekonstituering for å lage en 0,015 ml/kg dispersjon. Produktet er kun for intravenøs bruk og den anbefalte dosen er som i tabellen nedenfor.

Den anbefalte dosen er 0,12 mikroliter PFB mikrobobler/kg kroppsvekt.

Se tabellen under for vektbasert dosering.

Kroppsvekt (kg)		40	50	60	70	80	90	100
Dosering	Dispersjon (ml)	0,60	0,75	0,90	1,05	1,20	1,35	1,50
	PFB mikrobobler (mikroliter)	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0

Eldre:

Den anbefalte dosering for voksne kan brukes.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig data.

Administrasjonsmåte

Før administrasjon av Sonazoid, se pkt. 6.6 for instruksjon for tilberedning og bruk. Det rekonstituerte produktet er til intravenøs bruk. Ingen spesiell forberedelse av pasienten er nødvendig. Ultralyd bildeopptak må utføres under injeksjon av Sonazoid da optimal kontrastvirkning oppnås umiddelbart etter administrasjon. Infusjonsslangen må spyles straks med 5-10 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske for å sikre fullstendig injeksjon av kontrastmiddel.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Muligheten for overfølsomhet, inkludert alvorlig, livstruende anafylaktoid reaksjon / anafylaktoid sjokk bør alltid vurderes. Avansert livredningsutstyr bør være lett tilgjengelig.

Sonazoid inneholder et kyllingegg-avledet surfaktant (hydrogenert fosfatidylserinnatrium fra egg, H-EPSNa). Hos pasienter som tidligere har hatt allergi mot egg eller eggprodukter, skal Sonazoid bare brukes hvis fordelen klart oppveier den potensielle risikoen.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med høyre til venstre arteriovenøs hjerte- eller lungeshunt, da Sonazoid entrer sirkulasjonen direkte uten å passere gjennom lungene. Forsiktighet bør utvises ved bruk av ultralyd kontrastmidler hos pasienter med ustabile hjertetilstander eller alvorlig koronar arteriell sykdom.

Sonazoid bør administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig lungesykdom da det utskilles hovedsakelig via lungene.

Ultralyd med Sonazoid kan bli negativt påvirket av overdreven intraabdominal gass etter laparoskopi, perorale bariumundersøkelser med bruk av et skummingsmiddel eller andre gastrointestinale undersøkelser.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er ikke utført hos mennesker. En interaksjonsstudie utført in vitro viste ingen effekter av Sonazoid på de mest vanlige anti-trombotiske legemidler, ved bruk av Sonazoid i konsentrasjoner som tilsvarer anbefalt klinisk dose.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av Sonazoid under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Sonazoid bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene oppveier risikoen.

Amming

Det er ikke kjent om Sonazoid utskilles i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Forsiktighet bør derfor utvises når Sonazoid administreres til ammende kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger etter bruk av Sonazoid er vanligvis ikke alvorlige. Rapporterte bivirkninger etter bruk av Sonazoid var milde til moderate med påfølgende full restitusjon. De hyppigst rapporterte bivirkningene var hodepine, smerte på injeksjonsstedet, diaré, kvalme, oppkast, magesmerter, forbigående endret smak, og feber.

Tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert (mindre vanlig), anafylaktisk eller anafylaktoide reaksjoner har vært rapportert etter markedsføring.

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

De angitte frekvenser er basert på datamateriale fra kliniske studier med Sonazoid bestående av mer enn 2 500 pasienter.

Følgende bivirkninger er kjent ved bruk av Sonazoid:

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: Hypersensitivitet, inkludert mild allergisk reaksjon, konjunktivitt, rhinitt

Ikke kjent: Anafylaktisk eller anafylaktoide reaksjoner

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige: Hodepine, svimmelhet, smaksforstyrrelser

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Diaré, oppkast, kvalme, magesmerter

Karsykdommer

Mindre vanlige: Rødming

Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet

Mindre vanlige: Smerte på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, feber

Hudsymptomer:

Mindre vanlige: Utslett, pruritus

Resultater fra kliniske studier indikerer ingen aldersrelatert økning i forekomsten av uønskede hendelser eller bivirkninger hos eldre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kontrastmidler for ultralyd
ATC kode: V08D A06

Den aktive bestanddelen i dette produktet er PFB mikrobobler, som er i stand til å krysse den lungekapillære sengen etter intravenøs injeksjon for å nå den venstre siden av hjertet, og deretter sirkulere gjennom hele kroppen. De bestrålte ultralydbølgene blir effektivt spredt tilbake ved overflaten av mikroboblene, og forsterker dermed blodkarbildene. I diagnostisering av levermasselesjoner, kan differensialdiagnose (kvalitativ diagnose) utføres ved hjelp av vaskulær avbildning for å visualisere blodkar i, på og rundt en lesjon umiddelbart etter administrasjon. I tillegg blir en del av mikroboblene tatt opp av det retikuloendoteliale system (Kupffer-celler i leveren). Kontrasten mellom friskt vev og svulster (som ikke har et retikuloendotelialt system) forbedres fra 5 til 10 minutter etter administrasjon. Dette gjør det mulig å diagnostisere tilstedeværelse av svulster i det som er kjent som Kupffer-faseavbildning.

Kontrasteffekten oppnås ved vaskulær-faseavbildning umiddelbart etter administrasjon og Kupffer-faseavbildning (lever-parenkymal forsterkning) oppnås 10 minutter etter administrasjon. For å sikre riktig avbildning i Kupffer-fase, bør den utsettes til etter vaskulær fase for å hindre nedbryting av mikrobobler. Tilstedeværelsen av Kupffer-celler i levermasselesjoner kan gjøre det vanskelig å skille fokus i Kupffer-fase avbildning etter administrasjon av produktet, så pre-kontrast ultralydbilder skal brukes som en referanse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Konsentrasjonen av PFB i blodet etter en enkel intravenøs administrasjon av Sonazoid til friske voksne i doser på 0,024 mikroliter MB / kg, 0,12 mikroliter MB / kg (klinisk dosering), og 0,60 mikroliter MB / kg (henholdsvis 0,003 ml / kg, 0,015 ml / kg og 0,075 ml / kg som en dispersjon) dempes hurtig etter administrasjon. PFB-konsentrasjonen avtar i to faser for den kliniske dosen på 0,12 mikroliter MB / kg, med en halveringstid på 2,7 minutter i 2 - 15 minuttersperioden etter administrasjonen, og en halveringstid på 7,3 minutter i 15-30 minuttersperioden etter administrasjonen. I tillegg faller PFB-konsentrasjonen under deteksjonsgrensen 60 minutter etter administrasjon.

Administrert PFB utskilles i utåndingsluft. Konsentrasjonen av PFB i utåndingsluft etter en enkelt intravenøs administrasjon av preparatet til friske voksne ved doser på 0,024 mikroliter MB / kg, 0,12 mikroliter MB / kg (klinisk dosering), og 0,60 mikroliter MB / kg (henholdsvis 0,003 ml / kg, 0,015 ml / kg, og 0,075 ml / kg som en dispersjon) ble målt. Alle konsentrasjoner av PFB i utåndingsluften var doseavhengige ved måletidspunktet. Ved klinisk dose på 0,12 mikroliter MB / kg, nådde PFB konsentrasjonen C_{max} ved 6 minutter etter administrasjon og falt under deteksjonsgrensen ved 2 timer etter administrasjon. Ved en dose på 0,024 mikroliter MB / kg, var konsentrasjon av PFB i utåndingsluften under påvisningsgrensen for alle individer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Ved studier med gjentatt dosering hos rotter ble det sett reversible inflammatoriske funn i lungene ved alle dosenivåer. Lignende funn ble ikke sett i en rottestudie med enkel dosering, eller i hundestudier med enkel og gjentatt dosering ved doser ≥ 200 ganger anbefalt klinisk dose. Basert på anbefalt klinisk dosering, blir lungefunn ansett å være av minimal klinisk relevans.

Noen rotte- og musestammer utviklet alvorlige skader i caecum og caecum/colon etter intravenøs injeksjon av Sonazoid. Mildere lesjoner ble også sett hos hunder. Mekanismen bak disse lesjonene er klarlagt, og er ikke ansett å utgjøre en risiko for mennesker. De samme lesjoner er også sett hos mus og rotter når andre ultralydkontrastmidler er injisert, og kan betraktes som en klasseeffekt.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver

Hydrogenert fosfatidylserinnatrium fra egg
Sukrose

Væske for rekonstituering

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler, unntatt medfølgende rekonstitusjonsmiddel.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

Brukes innen 2 timer etter tilberedning, ettersom kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk kun er vist for 2 timer ved romtemperatur (15-25 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sonazoid leveres som et sett som inneholder:

- Et Type I hetteglass som inneholder 16 mikroliter perfluorobutan mikrobobler (frysetørret doseringsform). Hetteglasset er lukket med en gummipropp (lateksfri) og forseglet med en aluminiumskapsel.
- En ampulle med sterilt vann til injeksjon med et lavt innhold av flerverdige kationer.
- En opptrekkskanyle med 0,20 mikrometer luftfilter og et 5 mikrometer væskefilter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Undersøk legemidlet før bruk for å sikre at beholderen og forseglingen ikke er skadet. Hetteglasset er kun ment for engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forberedelse

Etter å ha injisert sterilt vann fra medfølgende ampulle inn i hetteglasset og tilberedt dispersjonen, skal alltid den medfølgende opptrekkskanylen brukes til å trekke produktet opp i sprøyten. Når produktet trekkes opp i sprøyten og injiseres tilbake i hetteglasset, skal dette gjøres sakte for å unngå overdreven dekomprimering/kompresjon. Bruk av et annet rekonstitueringsmiddel enn den medfølgende væsken for rekonstituering kan forårsake dannelse av aggregater.

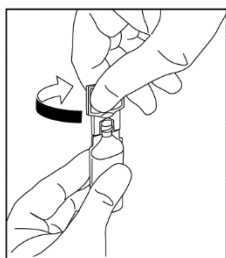
- Åpne medfølgende ampulle for rekonstituering: Tørk av ampullen med en etanol-desinfiserende klut før åpning for å unngå kontaminering.
- Dra **2 ml** av medfølgende sterilt vann opp i en tom sprøyte.
- Sett medfølgende opptrekkskanyle inn i hetteglasset (frysetørket doseringsform).
- Fest sprøyten med sterilt vann til opptrekkskanylen, injiser **2 ml** sterilt vann inn i hetteglasset, og rist deretter umiddelbart i ett minutt mens sprøyten fremdeles er festet.
- Noe vann vil forbli i dødvolumet inne i opptrekkskanylen, så dra hele volumet av dispersjonen (2ml) opp i sprøyten én gang og injiser deretter alt tilbake i hetteglasset.
- Fest sprøyten for injeksjon av dispersjonen i opptrekkskanylen og trekk den ønskede dose opp i sprøyten.

Dispersjonen bør brukes innen 2 timer etter tilberedning.

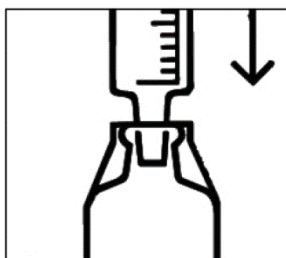
Administrering

- Bruk en kanyle med en størrelse på minst 22 G.
- Separasjon av dispersjonen kan forekomme ved henstand, så rist produktet umiddelbart før administrering for å sikre homogent innhold.
- Tilførselsvei bør normalt skylles med en liten mengde av isotonisk natriumkloridoppløsning (ISCS) umiddelbart etter administrering av produktet.
- Etter åpning: Produktglasset er beregnet for engangsbruk, og eventuelt gjenværende produkt må kasseres sammen med opptrekkskanylen etter bruk.

Illustrasjon for bruk av ampullen med sterilt vann

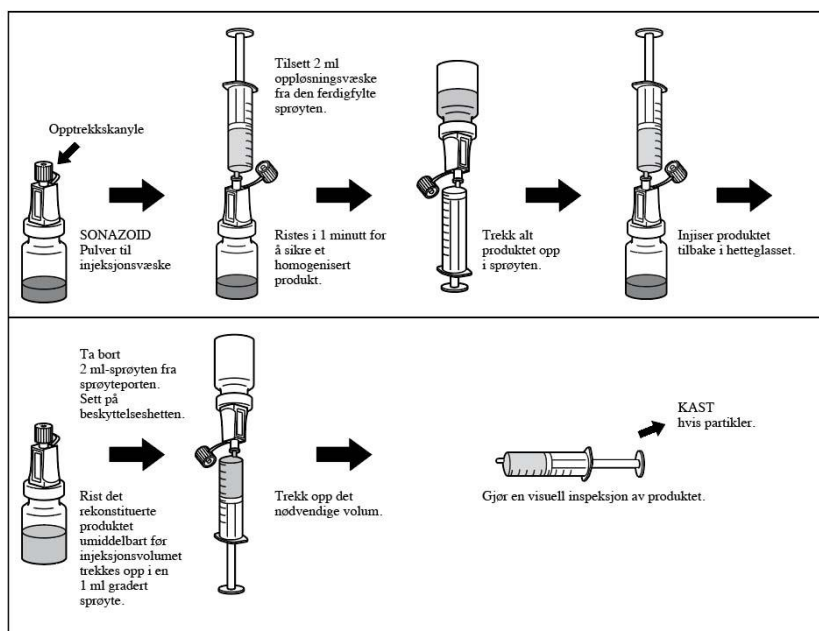


Vri av toppen på
ampullen



Sett sprøyten direkte i ampullens
åpning uten å bruke kanyle.

En illustrasjon av tilberedning og opptrekkprosedyre for Sonazoid er vist nedenfor:



7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GE Healthcare AS
P.O. Box 4220 Nydalen
NO-0401 OSLO

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

11-8225

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.03.2014
Dato for siste fornyelse: 14.02.2019

10. OPPDATERINGSDATO

15.11.2021