

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OPTISON 0,19 mg/ml Injektionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

OPTISON besteht aus perflutrenhaltigen Mikrosphären aus hitzebehandeltem Albumin vom Menschen, die in einer 1%igen Albuminlösung vom Menschen suspendiert sind.

Konzentration: $5-8 \times 10^8$ perflutrenhaltige Mikrosphären pro ml mit einem mittleren Durchmesser von 2,5 - 4,5 μm .

Die durchschnittliche Menge an Perflutren gas beträgt 0,19 mg pro ml OPTISON.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml enthält 0,15 mmol (3,45 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion

Klare Lösung, bedeckt mit einer weißen Schicht von Mikrosphären

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

OPTISON ist ein lungengängiges Ultraschallkontrastmittel für die Echokardiographie zur Anwendung bei Patienten mit Verdacht auf bzw. mit nachgewiesenen Herzerkrankungen. OPTISON kontrastiert die Herzkammern und verstärkt das Echosignal der linksventrikulären Endokardgrenze, wodurch die Sichtbarkeit der Wandbewegungen verbessert wird. OPTISON soll ausschließlich bei Patienten angewendet werden, bei denen die Untersuchung ohne Kontrastverstärkung zu keinem ausreichenden Ergebnis geführt hat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

OPTISON ist ausschließlich von Ärzten anzuwenden, die über Erfahrungen auf dem Gebiet der Bildgebung mittels diagnostischem Ultraschall verfügen.

Vor der Verabreichung von OPTISON lesen Sie bitte Abschnitt 6.6 Hinweise für die Handhabung.

Das Arzneimittel ist für die Darstellung der linken Herzkammer nach intravenöser Injektion bestimmt. Da ein optimaler Kontrast sofort nach der Verabreichung von OPTISON erreicht wird, muss die Ultraschalluntersuchung während der Injektion erfolgen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 - 3,0 ml pro Patient. Eine Dosis von 3,0 ml ist in der Regel

ausreichend, bei einigen Patienten kann jedoch eine höhere Dosis erforderlich sein. Die Gesamtdosis sollte jedoch nicht 8,7 ml pro Patient überschreiten. Bei einer Dosierung von 0,5 - 3,0 ml beträgt der Zeitraum für eine ausreichende Kontrastgebung 2,5 - 4,5 Minuten. OPTISON kann mehrfach verabreicht werden, die klinischen Erfahrungen hierbei sind jedoch begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPTISON bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. OPTISON darf nicht angewendet werden bei Patienten mit pulmonalem Hochdruck mit einem systolischen Druck in den Lungenarterien von über 90 mm Hg.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fälle von Überempfindlichkeit wurden berichtet. Daher ist Vorsicht geboten. Die Vorgehensweise für das Auftreten einer schwerwiegenden Reaktion ist im Voraus zu planen, damit erforderliche Arzneimittel und Ausrüstung für eine sofortige Behandlung bereitstehen.

Die Erfahrungen bei der Anwendung von OPTISON bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen sind begrenzt. Es gibt wenige klinische Erfahrungen mit der Anwendung von OPTISON bei Patienten mit bestimmten schweren Herz-, Lungen-, Nieren- und Lebererkrankungen. Dazu gehören Atemnotsyndrom der Erwachsenen (ARDS), künstliche Beatmung mit positiv-endexpiratorischem Druck, schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV), Endokarditis, akuter Myokardinfarkt mit fortschreitender oder instabiler Angina, Patienten mit Herzklappenprothesen, akute Stadien systemischer Entzündungen oder Sepsis, bekanntes hyperkoagulables System und/oder rezidivierende Thromboembolie sowie terminale Leber- oder Niereninsuffizienz. OPTISON soll bei diesen Patientengruppen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden, wobei die Patienten während und nach der Anwendung engmaschig zu überwachen sind. Eine andere Form der Verabreichung als unter Abschnitt 4.2 beschrieben (z.B. intrakoronare Injektion) wird nicht empfohlen.

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch die Anwendung von Arzneimitteln verursacht werden können, die unter Verwendung von menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, zählen die sorgfältige Auswahl der Blutspender, die Untersuchung einzelner Blutspenden und von Mischplasmen auf bestimmte Infektionsmarker sowie wirksame Maßnahmen während der Herstellung zur Inaktivierung und/oder Entfernung von Viren. Trotz dieser Vorkehrungen kann bei der Anwendung von Arzneimitteln, die unter Verwendung von menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit einer Übertragung von infektiösem Material nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neue Viren oder sonstige Arten von Infektionen.

Es gibt keine Berichte über die Übertragung von Viren durch Albumin, das gemäß den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs mittels herkömmlicher Verfahren hergestellt wurde.

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von OPTISON bei einem Patienten Namen und Chargennummer zu notieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der jeweiligen Charge des Arzneimittels zu haben.

Kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchungen mit OPTISON sind unter EKG-Überwachung durchzuführen.

Die Anwendung von Ultraschall-Kontrastmitteln zeigte in Studien am Tier biologische Nebenwirkungen (z.B. endothelialer Zellschaden, Kapillarruptur) durch Wechselwirkung mit dem Ultraschall. Obwohl diese biologischen Nebenwirkungen beim Menschen nicht beobachtet wurden, werden ein niedriger mechanischer Index und enddiastolisches Triggern empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht untersucht worden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Anwendung bei Narkosen unter Verwendung von Halothan und Sauerstoff wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit von OPTISON bei der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei trächtigen Kaninchen, denen während der Organogenese täglich Dosen von 2,5 ml/kg (etwa das 15fache der maximal empfohlenen klinischen Dosis) verabreicht wurden, ist eine mütterliche und embryo-fetale Toxizität beobachtet worden, die eine erhöhte Häufigkeit von leichten bis schweren Ventrikelerweiterungen im Hirn der sich entwickelnden Kaninchenembryos beinhaltete. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. OPTISON soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern nicht der Nutzen das Risiko übersteigt und die Anwendung vom Arzt als notwendig erachtet wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob OPTISON in die Muttermilch übertritt. Daher ist bei der Anwendung während der Stillzeit Vorsicht geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Reaktionen auf OPTISON sind selten und in der Regel nicht schwerwiegend. Im Zusammenhang mit der Gabe von Humanalbumin ist über vorübergehende Geschmacksstörungen, Übelkeit, Gesichtsröte, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber berichtet worden. Das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen wurde mit der Verabreichung von humanalbuminhaltigen Produkten in Verbindung gebracht. Die Nebenwirkungen, die nach Anwendung von OPTISON in klinischen Studien der Phase III am Menschen berichtet wurden, waren leicht bis mittelschwer mit nachfolgender vollständiger Wiederherstellung des Patienten.

In klinischen Studien mit OPTISON wurden unerwünschte Ereignisse mit folgender Häufigkeit, wie in der Tabelle unten angegeben, beobachtet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Kopfschmerzen	Häufig
	Tinnitus, Schwindel, Parästhesien	Selten
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Nicht bekannt*
Herzkrankungen	Ventrikuläre Tachykardie	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Gesichtsrotung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Wärmegefühl	Häufig
	Brustschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Allergieähnliche Symptome (z.B. anaphylaktoide Reaktion oder Schock, Gesichtssödem, Urtikaria)	Nicht bekannt*

* Reaktionen, für die auf Grund des Fehlens klinischer Daten keine Häufigkeit geschätzt werden kann, wurden als „nicht bekannt“ klassifiziert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

In Phase I Studien erhielten gesunde Probanden bis zu 44,0 ml OPTISON. Bei diesen Dosierungen traten keine signifikanten unerwünschte Ereignisse auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ultraschallkontrastmittel, ATC-Code V08D A01

Bei Anwendung in Verbindung mit diagnostischem Ultraschall kontrastiert OPTISON die Herzkammern, verbessert die Erkennbarkeit der Grenze zum Endokard, der Wandbewegungen sowie des Blutflusses im Herzen und verstärkt das Dopplersignal.

Die Ultraschallechos von Blut und biologischen Weichteilgeweben wie Fett und Muskeln entstehen an Grenzstrukturen aufgrund kleiner Unterschiede der akustischen Gewebeeigenschaften. Die akustischen Eigenschaften von perflutrenhaltigen Mikrosphären unterscheiden sich stark von denen des Weichteilgewebes und bewirken daher sehr starke Ultraschall-Echos.

OPTISON besteht aus perflutrenhaltigen Mikrosphären. Diese Mikrosphären haben einen mittleren Durchmesser von 2,5 - 4,5 µm und liegen in einer Konzentration von 5 - 8 x 10⁸ Mikrosphären/ml vor.

Mikrosphären dieser Größe tragen zur Kontrastgebung bei, indem sie die Schallreflexion stark erhöhen.

Da OPTISON aus Mikrosphären besteht, die eine für die Lungenpassage geeignete Stabilität und Größe aufweisen, erhält man auch verstärkte Ultraschallsignale der linken Herzkammern.

Als Folge des komplexen Zusammenhangs zwischen der Mikrosphärenkonzentration und dem Ultraschallsignal, der Datenverarbeitung innerhalb des Ultraschallgerätes und der Tatsache, dass jeder Patient aufgrund unterschiedlicher Herz- und Lungenfunktion anders reagiert, kann eine strenge Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht aufgestellt werden. Die Dosis von OPTISON ist daher individuell anzupassen. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Anfangsdosis von 0,5 - 3,0 ml pro Patient für die Linksherzkontrastierung empfohlen werden kann. Höhere Dosen bewirken eine stärkere, länger andauernde Kontrastgebung. Die Dauer der Kontrastgebung reicht bei der empfohlenen Dosis aus, um eine vollständige echokardiographische Untersuchung einschließlich Dopplerverfahren vornehmen zu können.

Es sollte die für eine ausreichende Kontrastierung der Kammern niedrigste Dosis appliziert werden, da höhere Dosen bildblockierende Effekte hervorrufen, die möglicherweise wichtige Informationen verdecken.

In zwei nicht-kontrollierten Studien mit insgesamt 42 Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Monaten bis zu 19 Jahren zeigte sich ein ähnliches Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen. In der einen Studie wurde eine Dosis von 0,2 ml bei einem Körpergewicht über 25 kg und von 0,1 ml bei einem Gewicht unter 25 kg verabreicht; in der zweiten Studie lag die Gabe bei 0,5 ml bei einem Körpergewicht über 20 kg und bei 0,3 ml bei einem Gewicht unter 20 kg. Die Verabreichung erfolgte per Bolusinjektion in eine periphere Vene, gefolgt von einer Kochsalzspülung. Für die Ultraschallbildgebung wurde ein niedriger mechanischer Index verwendet.

Die Wirkung von OPTISON auf die pulmonale Hämodynamik wurde in einer prospektiven offenen Studie mit 30 Patienten mit geplanter Katheterisierung der Lungenarterien untersucht, davon 19 Patienten mit einem bei Studieneinschluss erhöhten systolischen Pulmonararteriendruck (PASP, *pulmonary arterial systolic pressure*) (>35 mmHg; Mittelwert $70,1 \pm 33,0$ mmHg; Bereich 36,0-176,0 mmHg) und 11 Patienten mit einem normalen PASP (≤ 35 mmHg; Mittelwert $29,3 \pm 4,6$ mmHg; Bereich 22,0-35,0 mmHg). Die systemischen hämodynamischen Parameter und EKGs wurden ebenso bewertet. Es wurden keine klinisch bedeutenden Änderungen der pulmonalen Hämodynamik, systemischen Hämodynamik oder des EKGs beobachtet. Diese Studie bewertete nicht die Wirkung von OPTISON auf die Darstellung von kardialen- oder pulmonalen-Strukturen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion von 0,21 - 0,33 ml/kg OPTISON bei gesunden Probanden wurde der Perflutrenanteil von OPTISON schnell und nahezu vollständig in weniger als 10 Minuten eliminiert. Dabei war die Ausscheidung über die Lunge mit einer Halbwertszeit von $1,3 \pm 0,7$ Minuten vorherrschend. Der Perflutrengehalt, der nach dieser Dosierung im Blut nachgewiesen wurde, war zur genauen Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter zu niedrig und kurzlebig.

Die Verteilung und Ausscheidung der Albuminmikrosphären beim Menschen wurde nicht untersucht. Eine präklinische Studie mit ^{125}I -markierten Albuminmikrosphären an Ratten zeigte, dass die Mikrosphären rasch aus dem Blutkreislauf eliminiert wurden, und dass die radioaktiv markierten Mikrosphären, Albuminhüllen und ^{125}I vorwiegend von der Leber aufgenommen wurden. Die Radioaktivität wurde hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Hohe Radioaktivität war über eine beträchtliche Zeit auch in der Lunge nachweisbar, etwa 10% der Gesamtdosis 40 Minuten nach Verabreichung (im Vergleich zu 35% in der Leber).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinische Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In der Embryotoxizitätsstudie an Kaninchen wurde ein Anstieg der Anzahl von Feten mit Ventrikelerweiterungen im Hirn beobachtet (s. Abschnitt 4.6). Entsprechende Befunde wurden in einer Embryotoxizitätsstudie an Ratten nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanalbumin
Natriumchlorid
N(2)-Acetyl-DL-tryptophan
Octansäure
Natriumhydroxid (pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

OPTISON darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sollte jeweils eine separate Spritze verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche in der Verpackung: 2 Jahre

Nach dem Durchstechen des Stopfens: 30 Minuten

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufrecht im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C)
Die Lagerung bei Raumtemperatur (bis 25°C) über einen Tag ist möglich.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ I), die mit Brombutyl-Gummistopfen verschlossen und mit Aluminiumkappen mit farbigen Kunststoffscheiben versiegelt sind.

OPTISON wird in folgenden Packungsgrößen angeboten: 1 Durchstechflasche zu 3 ml oder 5 Durchstechflaschen zu 3 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln sollen die Durchstechflaschen mit OPTISON vor Gebrauch visuell auf Unversehrtheit geprüft werden.

Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nach dem Durchstechen des Stopfens soll der Inhalt innerhalb von 30 Minuten verbraucht werden. Nicht verbrauchte Suspension ist zu verwerfen.

Bei nicht resuspendiertem OPTISON ist die flüssige Phase mit einer weißen Schicht von Mikrosphären bedeckt, die vor Gebrauch resuspendiert werden muss. Nach dem Resuspendieren entsteht eine homogene weiße Suspension.

Die nachstehenden Anweisungen sind zu befolgen:

- Die kalte, unmittelbar dem Kühlschrank entnommene Suspension soll nicht injiziert werden.
- Die Durchstechflasche soll vor dem Resuspendieren Raumtemperatur erreicht haben, die flüssige Phase ist auf Partikel und Ausfällungen hin zu untersuchen.
- Eine 20 G Venenverweilkanüle ist in eine große Cubitalvene zu legen, vorzugsweise am rechten Arm. Ein Dreiwegehahn ist an der Kanüle zu befestigen.
- Die OPTISON- Durchstechflasche muss umgedreht und etwa 3 Minuten lang vorsichtig hin und her gerollt werden, um die Mikrosphären vollständig zu resuspendieren.
- Die vollständige Resuspendierung ist dann erfolgt, wenn eine einheitlich milchig weiße Suspension vorliegt und sich kein Material am Stopfen oder an der Glaswand befindet.
- OPTISON soll innerhalb von 1 Minute nach dem Resuspendieren vorsichtig in eine Spritze aufgezogen werden.
- Jede Druckschwankung innerhalb der Durchstechflasche soll vermieden werden, da dies die Mikrosphären beeinträchtigen und den Effekt des Kontrastmittels herabsetzen kann. Das Behältnis soll daher mit einem sterilen Dorn oder einer 18 G Kanüle belüftet werden, bevor die Suspension in die Spritze aufgezogen wird. Es darf keine Luft in die Durchstechflasche injiziert werden, da dies das Kontrastmittel schädigen würde.
- Die Suspension muss innerhalb von 30 Minuten nach dem Aufziehen in die Spritze verbraucht werden.
- Sofern die Spritze nicht bewegt wird, tritt eine Phasentrennung ein, so dass vor Gebrauch eine Resuspendierung zu erfolgen hat.
- Die Mikrosphären in der Spritze sind unmittelbar vor der Injektion erneut zu resuspendieren, indem die Spritze horizontal zwischen den Handflächen gehalten und schnell für mindestens 10 Sekunden hin und her gerollt wird.
- Die Suspension wird durch die Venenverweilkanüle, die nicht kleiner als 20 G ist, mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 1,0 ml/Sekunde injiziert.
Warnung: Es ist unbedingt darauf zu achten, dass bei geöffnetem Dreiwegehahn injiziert wird, da andernfalls die Mikrosphären zerstört werden.
- Unmittelbar vor der Injektion ist eine sorgsame Inspektion der Spritze unerlässlich, um die vollständige Resuspendierung der Mikrosphären zu gewährleisten.

Sofort nach der Injektion von OPTISON sind 10 ml 0,9%ige Natriumchloridlösung (9 mg/ml) zur Injektion oder 5%ige Glukoselösung (50 mg/ml) zur Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/Sekunde nachzuinjizieren.

Alternativ kann das Nachspülen mittels Infusion durchgeführt werden. Hierzu wird das Infusionsbesteck an den Dreiwegehahn angeschlossen und die intravenöse Infusion mit einer niedrigen Tropfrate, die geeignet ist, das System offen zu halten, durchgeführt. Sofort nach der Injektion von OPTISON soll die intravenöse Infusion mit maximalem Durchfluss erfolgen, bis die Kontrastgebung im linken Ventrikel nachlässt. Die Infusionsgeschwindigkeit wird dann wieder auf die niedrige Tropfrate reduziert.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo, Norwegen

8. ZULASSUNGSNUMMERN

1 x 3 ml: EU/1/98/065/001
5 x 3 ml: EU/1/98/065/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norwegen

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG EINES ARZNEIMITTELS

Nicht zutreffend.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

SCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OPTISON 0,19 mg/ml Injektionsdispersion
Perflutrenhaltige Mikrosphären

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält: $5 - 8 \times 10^8$ perflutrenhaltige Mikrosphären mit einem mittleren Durchmesser von 2,5 - 4,5 μm , entspricht 0,19 mg Perflutren gas pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen, Natriumchlorid, N(2)-Acetyl-DL-tryptophan, Octansäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur.. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x 3 ml
5 x 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Ultraschallkontrastmittel
Intravenöse Anwendung
Vor Gebrauch resuspendieren.
Keine Luft in das Behältnis injizieren.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zum einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendete Suspension ist zu verwerfen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Aufrecht im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GE Healthcare AS, Nycoveien 1, 0485 Oslo, Norwegen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/065/001
EU/1/98/065/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in der Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

OPTISON 0,19 mg/ml Injektionsdispersion
Perflutrenhaltige Mikrosphären

Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

GE Healthcare

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

OPTISON 0,19 mg/ml Injektionsdispersion Perflutrenhaltige Mikrosphären

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist OPTISON und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von OPTISON beachten?
3. Wie ist OPTISON anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist OPTISON aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist OPTISON und wofür wird es angewendet?

OPTISON ist ein Ultraschallkontrastmittel, mit dem man bei einer Echokardiographie (ein Verfahren, bei dem mittels Ultraschall ein Bild vom Herz angefertigt wird) bessere Bilder (Scans) vom Herz erhält. OPTISON verbessert die Darstellbarkeit der inneren Herzwand bei Patienten, bei denen die Herzwand schlecht sichtbar ist.

OPTISON enthält Mikrosphären (winzige Gasblasen), die nach der Injektion durch die Venen zum Herz transportiert werden und die linke Herzkammer füllen, damit sie besser sichtbar wird und der Arzt die Herzfunktion beurteilen kann.

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von OPTISON beachten?

OPTISON darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Perflutren oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an schwerem Lungenhochdruck leiden (systolischer Druck in den Lungenarterien > 90 mm Hg).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie OPTISON erhalten

- wenn Sie bekannte Allergien haben.
- wenn Sie an einer schweren Herz-, Lungen-, Nieren- oder Lebererkrankung leiden. Die Erfahrungen bei der Anwendung von OPTISON bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen sind begrenzt.
- wenn Sie Herzklappenprothesen haben.
- wenn Sie an akuten Stadien systemischer Entzündungen oder Blutvergiftung leiden.
- wenn Sie ein bekanntes Blutgerinnungsproblem haben.

Während Sie OPTISON erhalten, werden Ihre Herzaktivität und Ihr Herzrhythmus überwacht.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht gesichert.

Werden Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt, dann werden bestimmte Maßnahmen ergriffen, um zu verhindern, dass Infektionen auf Patienten übertragen werden. Dazu zählen die sorgfältige Auswahl von Blut- und Plasmaspendern, um solche, die möglicherweise infiziert sind, auszuschließen, sowie die Untersuchung jeder Blutspende und jedes Mischplasmas auf Anzeichen von Viren und/oder Infektionen. Außerdem werden bei der Herstellung dieser Arzneimittel bei der Verarbeitung von Blut oder Plasma Maßnahmen zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren ergriffen. Trotz dieser Vorkehrungen kann bei der Anwendung von Arzneimitteln, die unter Verwendung von menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit einer Infektionsübertragung nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannt oder neue Viren oder sonstige Arten von Infektionen.

Es gibt keine Berichte über die Übertragung von Viren durch Albumin, das gemäß den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs mittels herkömmlicher Verfahren hergestellt wurde.

Es wird empfohlen, jedes Mal, wenn OPTISON bei Ihnen angewendet wird, Namen und Chargennummer zu notieren, um Informationen über die jeweilige Charge in den Unterlagen zu haben.

Anwendung von OPTISON zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von OPTISON bei der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht vollständig untersucht. Das Arzneimittel sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern nicht der Nutzen das Risiko übersteigt und die Anwendung vom Arzt als notwendig erachtet wird. Da OPTISON jedoch hauptsächlich aus humanem Albumin (das Hauptprotein im menschlichen Blut) besteht, sind schädliche Auswirkungen in der Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich.

Es ist nicht bekannt, ob OPTISON in die Muttermilch übertritt. Daher ist bei der Anwendung während der Stillzeit Vorsicht geboten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen bekannt.

OPTISON enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist OPTISON anzuwenden?

OPTISON ist ausschließlich von Ärzten anzuwenden, die über Erfahrungen auf dem Gebiet der Bildgebung mittels diagnostischem Ultraschall verfügen.

OPTISON wird durch intravenöse Injektion verabreicht, woraufhin die Mikrosphären in die Herzkammern gelangen und die linke Herzkammer gefüllt wird. Die Ultraschalluntersuchung muss während der Injektion erfolgen, damit der Arzt die Funktion Ihres Herzens bewerten kann.

Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 - 3,0 ml pro Patient. Eine Dosis von 3,0 ml ist in der Regel ausreichend, bei einigen Patienten kann jedoch eine höhere Dosis erforderlich sein. Diese Dosis kann bei Bedarf mehrfach verabreicht werden. Bei einer Dosierung von 0,5 - 3,0 ml beträgt der Zeitraum für eine ausreichende Kontrastgebung 2,5 - 4,5 Minuten.

Sofort nach der Injektion von OPTISON sind 10 ml 0,9%ige Kochsalzlösung zur Injektion oder 5%ige Glukoselösung zur Injektion in einer Geschwindigkeit von 1 ml/Sekunde nachzuinjizieren, um eine optimale Wirkung des Kontrastmittels zu erzielen.

Wenn Sie eine größere Menge von OPTISON angewendet haben, als Sie sollten

Bisher wurde nicht über durch Überdosierung bedingte Nebenwirkungen berichtet.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen von OPTISON sind selten und in der Regel nicht schwerwiegend. Im Zusammenhang mit der Gabe von Humanalbumin ist über vorübergehende (nicht bleibende) Geschmacksstörungen, Übelkeit, Gesichtsröte, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber berichtet worden. In seltenen Fällen wurde das Auftreten von schweren allergischen Reaktionen (anaphylaktischer Schock) mit der Verabreichung von humanalbuminhaltigen Produkten in Verbindung gebracht. Folgende unerwünschte Wirkungen wurden nach Anwendung von OPTISON gemeldet:

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Behandelte von 100):

- Geschmacksstörungen
- Kopfschmerzen
- Gesichtsrötung
- Wärmegefühl
- Übelkeit (Nausea)

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Behandelte von 1.000):

- Eosinophilie (erhöhte Zahl einer bestimmten Art von weißen Blutzellen im Blut)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Brustschmerzen

Seltene Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Behandelte von 10.000):

- Ohrgeräusche (Tinnitus)
- Schwindel
- Taubheitsgefühl (Parästhesien)
- Ventrikuläre Tachycardie (Herzrasen)

Unbekannte Häufigkeit (Nebenwirkungen, deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist):

- Allergieähnliche Symptome, z.B. eine schwere allergische Reaktion oder Schock (Anaphylaxie), Anschwellen des Gesichts (Gesichtsödem), juckender Hautausschlag (Urtikaria)
- Sehstörungen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das nationale Meldesystem anzeigen**. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist OPTISON aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach {Verw. bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufrecht im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Die Lagerung bei Raumtemperatur (bis 25°C) über einen Tag ist möglich.

Nicht einfrieren.

Der Inhalt der OPTISON Durchstechflasche soll nach dem Durchstechen des Stopfens innerhalb von 30 Minuten verbraucht werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was OPTISON enthält

- Der Wirkstoff sind perflutrenhaltige Mikrosphären aus hitzebehandeltem Albumin vom Menschen (5-8 x 10⁸/ml), die in einer 1%igen Albuminlösung vom Menschen suspendiert sind. Die durchschnittliche Menge an Perflutren gas beträgt 0,19 mg / ml OPTISON.
- Die sonstigen Bestandteile sind Albumin vom Menschen, Natriumchlorid, N(2)-Acetyl-DL-tryptophan, Octansäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie OPTISON aussieht und Inhalt der Packung

OPTISON ist eine Injektionsdispersion. Es ist eine klare Lösung, bedeckt mit einer weißen Schicht von Mikrosphären.

OPTISON wird in folgenden Packungsgrößen angeboten: 1 Durchstechflasche zu 3 ml oder 5 Durchstechflaschen zu 3 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norwegen

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 - 3,0 ml pro Patient. Eine Dosis von 3,0 ml ist in der Regel ausreichend, bei einigen Patienten kann jedoch eine höhere Dosis erforderlich sein. Die Gesamtdosis sollte jedoch nicht 8,7 ml pro Patient überschreiten. Bei einer Dosierung von 0,5 - 3,0 ml beträgt der Zeitraum für eine ausreichende Kontrastgebung 2,5 - 4,5 Minuten. OPTISON kann mehrfach verabreicht werden, die klinischen Erfahrungen hierbei sind jedoch begrenzt.

Es sollte die für eine ausreichende Kontrastierung der Kammern niedrigste Dosis appliziert werden, da höhere Dosen bildblockierende Effekte hervorrufen, die möglicherweise wichtige Informationen verdecken.

Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln sollen die Durchstechflaschen mit OPTISON vor Gebrauch visuell auf Unversehrtheit geprüft werden.

Die Durchstechflaschen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nach erstmaligem Durchstechen des Stopfens soll der Inhalt innerhalb von 30 Minuten verbraucht werden. Nicht verbrauchte Suspension ist zu verwerfen.

OPTISON in der nicht resuspendierten Form besitzt eine weiße Deckschicht aus Mikrosphären, die resuspendiert werden müssen. Nach dem Resuspendieren entsteht eine homogene weiße Suspension.

Die nachstehenden Anweisungen sind zu befolgen:

- Die kalte, unmittelbar dem Kühlschrank entnommene Suspension sollte nicht injiziert werden.
- Die Durchstechflasche soll vor dem Resuspendieren Raumtemperatur erreicht haben. Die flüssige Phase ist auf Partikel und Ausfällungen hin zu untersuchen.
- Eine 20 G Venenverweilkanüle ist in eine große Cubitalvene zu legen, vorzugsweise am rechten Arm. Die Kanüle ist mit einem Dreiwegehahn zu verbinden.
- Die OPTISON Durchstechflasche muss umgedreht und etwa 3 Minuten lang vorsichtig hin und her gerollt werden, um die Mikrosphären vollständig zu resuspendieren.
- Die vollständige Resuspendierung ist dann erfolgt, wenn eine einheitlich milchig-weiße Suspension vorliegt und sich kein Material am Stopfen oder an der Glaswand befindet.
- OPTISON soll innerhalb von 1 Minute nach dem Resuspendieren vorsichtig in eine Spritze aufgezogen werden.
- Jede Druckschwankung innerhalb der Durchstechflasche soll vermieden werden, da dies die Mikrosphären beeinträchtigen und den Effekt des Kontrastmittels herabsetzen kann. Die Durchstechflasche sollte daher mit einem sterilen Dorn oder einer 18 G Kanüle belüftet werden, bevor die Suspension in die Spritze aufgezogen wird. Es darf keine Luft in das Behältnis injiziert werden, da dies das Kontrastmittel schädigen würde.
- Die Suspension muss innerhalb von 30 Minuten nach dem Aufziehen verbraucht werden.
- Sofern die Spritze nicht bewegt wird, tritt eine Phasentrennung ein, so dass vor Gebrauch eine Resuspendierung zu erfolgen hat.
- Die Mikrosphären sind in der Spritze unmittelbar vor der Injektion erneut zu resuspendieren, indem die Spritze horizontal zwischen den Handflächen gehalten und für mindestens 10 Sekunden schnell hin und her gerollt wird.
- Die Suspension wird durch die Venenverweilkanüle, die nicht kleiner als 20 G ist, mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 1,0 ml/ Sekunde injiziert.

Warnung: Es ist unbedingt darauf zu achten, dass bei geöffnetem Dreiwegehahn injiziert wird, da andernfalls die Mikrosphären zerstört werden.

- Unmittelbar vor der Injektion ist eine sorgfältige Inspektion der Spritze unerlässlich, um die vollständige Resuspendierung der Mikrosphären zu gewährleisten.

Sofort nach der Injektion von OPTISON sind 10 ml 0,9%ige Kochsalzlösung (9 mg/ml) zur Injektion oder 5%ige Glukoselösung (50 mg/ml) zur Injektion in einer Geschwindigkeit von 1 ml/Sekunde nachzuinjizieren.

Alternativ kann das Nachspülen mittels Infusion durchgeführt werden. Hierzu wird das Infusionsbesteck an den Dreiwegehahn angeschlossen und die intravenöse Infusion mit einer niedrigen Tropfrate, die geeignet ist, das System offen zu halten, durchgeführt. Sofort nach der Injektion von OPTISON soll die intravenöse Infusion mit maximalem Durchfluss erfolgen, bis der Kontrast vom linken Ventrikel nachzulassen beginnt. Die Infusionsgeschwindigkeit wird dann wieder auf die niedrige Tropfrate reduziert.