



## 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  $2,5-4,5 \mu\text{m}$ . 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™ sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosisempfehlung 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 Vorichtsmaßnahmen 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 embryofetale 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,



Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Kopfschmerzen Tinnitus, Schwindel, Parästhesien	Häufig 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 Brustschmerzen	Häufig 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.

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 oben 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.

#### 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

#### **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 unerwünschten 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  $\mu\text{m}$  und liegen in einer Konzentration von  $5-8 \times 10^8$  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.

#### **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  $^{125}\text{I}$ -markierten Albuminmikrosphären an Ratten zeigte, dass die Mikrosphären rasch aus dem Blutkreislauf eliminiert wurden, und dass die radioaktiv markierten Mikrosphären, Albuminhüllen und  $^{125}\text{I}$  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 präklinischen 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 verworfen.

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 20G 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 18G 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 20G 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 1–2  
P.O.Box 4220 Nydalen  
NO-0401 OSLO, Norwegen

### Lokaler Vertreter des Zulassungsinhabers:

GE Healthcare Buchler  
GmbH & Co. KG  
Gieselweg 1  
38110 Braunschweig

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

1 × 3 ml: EU/1/98/065/001  
5 × 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:  
18. Mai 2008

## 10. STAND DER INFORMATION

24. Juli 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71  
10831 Berlin