

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SonoVue, 8 mikroliter pr. mL, pulver og solvens til injektionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver mL af dispersionen indeholder 8 µL sulphurhexafluorid mikrobobler, svarende til 45 mikrogram.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, dispersion.

Hvidt pulver.

Klar, farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

SonoVue bruges i forbindelse med ultralyd scanning for at accentuere ekko fra blod eller fra væske i urinvejene, hvilket giver et bedre signal støjforhold.

SonoVue bør kun anvendes til patienter, hvor undersøgelse uden forstærkning ved hjælp af kontrast er inkonklusiv.

Ekkokardiografi

SonoVue er et transpulmonært ekkokardiografisk kontrastmiddel til voksne patienter med formodet eller kendt kardiovaskulær sygdom for at give ekkografisk skygge af hjertekamrene og forstærke aftegningen af venstre ventrikels endokardie.

Makrovaskular Doppler

SonoVue øger nøjagtigheden, hvormed man kan detektere eller udelukke abnormiteter i hjernens blodkar og ekstrakraniel carotis eller perifere arterier hos voksne patienter ved at accentuere Doppler signal støjforholdet.

SonoVue øger kvaliteten af Doppler scanning og varigheden af en klinisk anvendelig forstærkning af signalet ved undersøgelser af vena portae hos voksne patienter.

Mikrovaskular Doppler

SonoVue forbedrer fremstilling af vaskularisering af lever og bryst læsioner under Doppler sonografi hos voksne patienter, hvilket fører til en mere specifik karakterisering af læsioner.

Ultralydsscanning af nyrer og urinveje

SonoVue er indiceret til anvendelse ved ultralydsscanning af nyrer og urinveje hos pædiatriske patienter i alderen nyfødt til 18 år til detektion af vesikoureteral reflux. For oplysninger om begrænsninger ved fortolkning af negativ ultralydsscanning af urinvejene, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dette produkt bør kun anvendes af læger med erfaring i diagnostisk ultralyd scanning. Genoplivningsudstyr og personale der er trænet i brug af dette skal være tilgængelig.

Dosering

Intravenøs anvendelse

De anbefalede doser af SonoVue til voksne er:

- B-mode scanning af hjertekamre, i hvile eller med stress: 2 mL.
- Vaskular Doppler scanning: 2,4 mL.

Under en enkelt undersøgelse kan der gives endnu en injektion af den anbefalede dosis ske, hvis lægen skønner, at dette er nødvendigt.

Ældre patienter

Dosisanbefalingerne for intravenøs administration gælder også ældre patienter.

Pædiatrisk population

SonoVues sikkerhed og virkning hos patienter i alderen under 18 år er ikke klarlagt for intravenøs administration og anvendelse i forbindelse med ekkokardiografi og Doppler vaskular scanning.

Intravesikal anvendelse

- Til pædiatriske patienter er den anbefalede dosis af SonoVue 1 mL.

Administration

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Intravenøs anvendelse

SonoVue bør indgives umiddelbart efter, det er trukket op i sprøjten, i en perifer vene. Hver injektion bør efterfølges af en skyllestrøm med 5 mL natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske.

Intravesikal anvendelse

Efter anlæggelse af et sterilt 6F-8F blærekateter i blæren under sterile betingelser tømmes blæren for urin og fyldes derefter med saltvand (normal steril 0,9% natriumchloridopløsning) til cirka en tredjedel eller halvdelen af det forventede totalvolumen [(alder i år + 2) x 30] i mL. SonoVue administreres dernæst gennem blærekateteret. Efter administration af SonoVue fyldes blæren helt op med saltvand, indtil patienten får vandladningstrang, eller det første svage tegn på modtryk mod infusionen viser sig. Ultralydsscanning af blæren og nyrerne udføres under fyldning og tømning af blæren. Umiddelbart efter den første tømning kan blæren fyldes med saltvand igen for at udføre endnu en cyklus med tømning og scanning uden behov for endnu en administration af SonoVue. Der anbefales et lavt mekanisk indeks ($\leq 0,4$) til scanning af blære, ureter og nyrer under ultralydsundersøgelse af urinvejene med kontrastmiddel.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Intravenøs anvendelse af SonoVue er kontraindiceret til patienter som har højre-til-venstre shunt, svær pulmonal hypertension (pulmonalt arterietryk > 90 mmHg), ukontrolleret systemisk hypertension og til patienter med adult respiratorisk distress syndrom.

SonoVue må ikke anvendes i kombination med dobutamin hos patienter med tilstande, der tyder på kardiovaskulær ustabilitet, hvor dobutamin er kontraindiceret.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

I tilfælde af en anafylaktisk reaktion kan beta-blokkere (herunder øjendråber) forværre reaktionen. Patienter kan udvise manglende respons på den dosis adrenalin, der sædvanligvis anvendes til at behandle den allergiske reaktion.

Intravenøs anvendelse

Patienter med ustabil kardiopulmonær status

EKG-monitorering bør kun udføres i høj risiko patienter på klinisk indikation. Det anbefales at sikre en tæt medicinsk monitorering af patienterne under og i mindst 30 minutter efter administration af SonoVue.

Udvis yderste forsigtighed, når det overvejes at give SonoVue til patienter med nyligt akut koronarsyndrom eller klinisk ustabil iskæmisk hjertesygdom, inklusive udvikling af eller igangværende myokardieinfarkt, typisk angina i hvile, indenfor de seneste 7 dage, signifikant forværring af hjertesymptomer indenfor de seneste 7 dage, nylig koronararterie-intervention eller andre faktorer, der tyder på klinisk ustabilitet (f.eks. nylig forværring i EKG, laboratiemæssige eller kliniske fund), akut hjertesvigt, klasse III/IV-hjertesvigt eller alvorlige rytmeforstyrrelser, da allergilignende og/eller vasodilatoriske reaktioner kan føre til livstruende tilstande hos disse patienter. SonoVue må kun gives til sådanne patienter efter omhyggelig vurdering af benefit/risk-forholdet, og der skal foretages tæt monitorering af vitale tegn under og efter administrationen.

Det bør understreges, at stressekkokardiografi, som kan ligne en iskæmisk tilstand, muligvis kan øge risikoen ved at anvende SonoVue. Hvis SonoVue skal bruges i forbindelse med stressekkokardiografi, skal patienten være stabil, verificeret ved ingen bryst smerter eller EKG-ændringer de to foregående dage. Desuden skal EKG og blodtryk kontrolleres under SonoVue-forstærket ekkokardiografi med samtidig brug af en farmakologisk stressor (for eksempel dobutamin).

Kronisk obstruktiv lungesygdom

Forsigtighed anbefales, når SonoVue gives til patienter med klinisk signifikant lungesygdom, inklusiv svær kronisk obstruktiv lungesygdom.

Andre samtidige sygdomme

Der tilrådes forsigtighed, når præparatet gives til patienter med: akut endocarditis, kunstige hjerteklapper, akut systemisk inflammation og/eller sepsis, hyperaktiv koagulations tilstand og/eller nylig thromboemboli og slut stadie af renal eller hepatisk sygdom, idet kun et begrænset antal patienter med disse tilstande har været eksponeret for SonoVue i de kliniske studier.

Mekanisk ventilerede patienter eller patienter med ustabile neurologiske sygdomme

SonoVue er ikke hensigtsmæssig ved brug i patienter, som ventileres, og patienter med ustabil neurologiske sygdomme.

Fortolkning af ultralydsscanning af urinvejene med SonoVue efter tømning og begrænsninger heraf

Der kan forekomme falske negative resultater ved ultralydsscanning af nyre og urinveje med SonoVue efter tømning, og disse er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Teknisk anbefaling

Ved anvendelsen af ekko-kontraststoffer i dyrestudier afsløres biologiske bivirkninger (f.eks. skade på endothel celler, kapillær ruptur) ved interaktion med ultralyds bølger. Skønt disse biologiske bivirkninger ikke er blevet rapporteret i mennesker, anbefales det at anvende lavt mekanisk index.

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført kliniske studier med gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist skadelige virkninger i forbindelse med graviditet, embryonal udvikling/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se punkt 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata). For en sikkerheds skyld bør SonoVue undgås under graviditeten.

Amning

Det vides ikke, om sulphurhexafluorid udskilles i human mælk. Baseret på den hurtige udskillelse fra kroppen gennem udåndingsluften antages det dog, at amning kan genoptages to-tre timer efter administration af SonoVue.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

SonoVue påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne – intravenøs anvendelse

SonoVues sikkerhed efter intravenøs administration blev evalueret hos 4.653 voksne patienter, som indgik i 58 kliniske studier. De bivirkninger, der er indberettet ved brug af SonoVue efter intravenøs administration, var generelt set ikke alvorlige, forbigående og svandt spontant uden sequelae. I kliniske studier er de mest almindelige bivirkninger efter intravenøs administration: hovedpine, reaktioner på injektionsstedet og kvalme.

Bivirkningerne er klassificeret efter systemorganklasse og hyppighed efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Systemorganklasser	Bivirkninger		
	Hyppighed		
	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt, (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Immunsystemet		Overfølsomhed*	
Psykiske forstyrrelser		Insomni	
Nervesystemet	Hovedpine, paræstesi, svimmelhed, dysgeusi	Sinushovedpine	Vasovagal reaktion
Øjne		Sløret syn	
Vaskulære sygdomme	Flushing	Hypotension	
Hjerte			Myokardieinfarkt** Myokardieiskæmi**
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngitis		
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, abdominal smerte		
Hud og subkutane	Kløe, hududslæt		

Systemorganklasser	Bivirkninger		
	Hypighed		
	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt, (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
væv			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ubehag i brystet, reaktioner på injektionsstedet, varmfølelse	Smerter i brystet, smerter, træthed	
Undersøgelser	Forhøjede blodsukkerværdier		

* Tilfælde, der tyder på overfølsomhed, kan omfatte: huderythema, bradykardi, hypotension, dyspnø, bevidsthedstab, hjerte/hjerte-lungestop, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion eller anafylaktisk shock.

** I nogle tilfælde af overfølsomhed, hos patienter med underliggende koronar-arteriesygdom, blev der også rapporteret om myokardieiskæmi og/eller myokardieinfarkt.

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret dødsfald i tidsmæssig sammenhæng med anvendelse af SonoVue. Alle disse patienter havde en høj underliggende risiko for alvorlige kardiale komplikationer, som kan have været årsag til dødsfaldene.

Pædiatrisk population – intravesikal anvendelse

SonoVues sikkerhed efter intravesikal administration er baseret på en evaluering af publiceret litteratur, som dækkede anvendelse af SonoVue til over 6.000 pædiatriske patienter (i alderen 2 dage til 18 år). Der er ikke indberettet nogen bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)*.

4.9 Overdosering

Da der på nuværende tidspunkt ikke er indberettet tilfælde af overdosering, er der hverken blevet identificeret tegn på eller symptomer på overdosering. I et fase I-studie blev der givet op til 56 mL SonoVue til raske forsøgspersoner, uden at der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger. I tilfælde af overdosering bør patienten observeres og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ultralydskontrastmiddel

ATC-kode: V08DA05

Sulphurhexafluorid er en inaktiv, uskadelig gas, svært opløselig i vandige opløsninger. Faglitteraturen indeholder rapporter om brug af gassen i studier af respirationsfysiologi og pneumatisk retinopexi. Tilsætning af natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning til det frysetørrede pulver efterfulgt af kraftig rystning resulterer i dannelse af mikrobobler bestående af sulphurhexafluorid. Mikroboblerne har en gennemsnitlig diameter på ca. 2,5 µm; 90% af boblerne har en diameter under 6 µm og 99% af boblerne har en diameter under 11 µm. 1 mL SonoVue indeholder 8 µL mikrobobler. Refleksstyrken er afhængig af koncentrationen af mikroboblerne og frekvensen af ultralydbølgen.

Grænseoverfladen mellem boblen af sulphurhexafluorid og det vandige medie virker som reflektor for ultralydbølgen. Dermed forstærkes ekkoet fra blod og kontrasten mellem blodet og de omgivne væv øges.

Intravenøs anvendelse

Ved de foreslåede kliniske doser til intravenøs anvendelse har SonoVue vist en markant stigning i signalintensiteten på mere end 2 minutter for B-mode scanning for ekkokardiografi og på 3 til 8 minutter for Doppler makrovaskular og mikrovaskular scanning.

Intravesikal anvendelse

Til ultralydsundersøgelse af nyrer og urinveje hos pædiatriske patienter efter intravesikal administration øger SonoVue signalstyrken for væsker i uretra, blæren, uretere og pelvis og muliggør detektion af reflux af væske fra blæren ind i uretere.

SonoVues virkning ved detektion/udelukkelse af vesikoureteral reflux blev studeret i to publicerede, åbne enkeltcenterstudier. Tilstedeværelse eller fravær af vesikoureteral reflux med SonoVue ultralyd blev sammenlignet med en radiografisk referencestandard. I ét studie, der omfattede 183 patienter (366 nyre-ureter-enheder) var SonoVue ultralyd korrekt positiv i 89 ud af 103 enheder med reflux og korrekt negativ i 226 ud af 263 enheder uden reflux. I det andet studie, som omfattede 228 patienter (463 nyre-ureter-enheder) var SonoVue ultralyd korrekt positiv i 57 ud af 71 enheder med reflux og korrekt negativ i 302 ud af 392 enheder uden reflux.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den totale mængde af sulphurhexafluorid givet i en klinisk dosis er ekstremt lille (i en 2 mL dosis indeholder mikroboblerne 16 µL gas). Sulphurhexafluorid opløses i blodet, hvorefter det udåndes.

Efter en enkelt intravenøs injektion på 0,03 eller 0,3 mL SonoVue/kg (cirka 1 og 10 gange den maksimale kliniske dosis) til forsøgspersoner, var sulphurhexafluorid hurtigt udskilt fra kroppen. Den gennemsnitlige terminale halveringstid var på 12 minutter (2-33 minutter). Mere end 80% af det indgivne sulphurhexafluorid blev genfundet i udåndingsluften inden for 2 minutter efter injektionen og næsten 100% efter 15 minutter.

I patienter med diffus interstitiel pulmonal fibrose var procenten af dosen, som blev genfundet i udåndingsluften, 100% og den terminale halveringstid svarede til den, som blev målt på raske forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Der blev fundet coecum læsioner i nogle rottestudier med gentagne doser, men ikke hos aber, og disse fund har ingen betydning ved normal anvendelse hos mennesker.

Intravesikal lokal tolerance for SonoVue blev også vurderet. Et studie af enkelt dosis og et studie af gentagne doser, begge efterfulgt af en behandlingsfri periode, blev udført hos hunrotter, og lokal toksicitet blev evalueret gennem makroskopisk og histopatologiske undersøgelser af begge nyrer, ureter, urinblære og uretra. Dette afslørede ikke nogen testenhedsrelaterede læsioner i nogen af de undersøgte organer, især i urinblæren, hverken i studiet af enkelt doser eller studiet af gentagne doser. Det blev derfor konkluderet, at SonoVue er veltolereret i urinvejene hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver:

Macrogol 4000

Distearoylphosphatidylcholin
Dipalmitoylphosphatidylglycerolnatrium
Palmitinsyre

Solvens:

Natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstitution er den kemiske og fysiske stabilitet dokumenteret i 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet bruges med det samme. Hvis ikke præparatet bruges med det samme, er opbevaringstiden og betingelserne brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst hætteglas af type I glas med 25 mg tørt, frysetørret pulver i en atmosfære af sulphurhexafluorid med en grå butylgummiprop med en krympeforsegling af aluminium med en afrivningshætte.

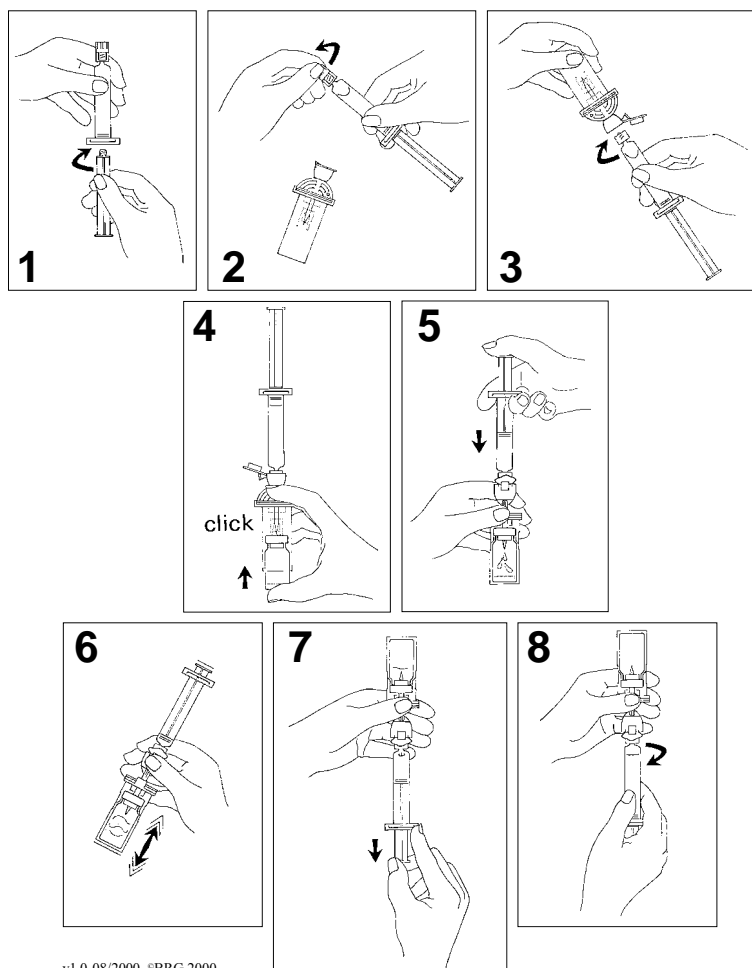
Et overføringsystem (MiniSpike).

En fyldt injektionssprøjte af gennemsigtigt type I glas, indeholdende 5 mL natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning.

6.6 Regler for bortskaffelse

Præparatet skal undersøges før brug for at sikre, at beholder og lukke ikke er skadet.

SonoVue skal fremstilles før brug ved at tilsætte 5 mL af natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning til indholdet i hætteglasset ved injektion gennem membranen. Hætteglasset rystes herefter kraftigt i 20 sekunder, hvorefter det ønskede volumen af dispersionen kan trækkes op i en injektionssprøjte på følgende måde:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Sæt stempelstangen på ved at skruе den – med uret – på injektionssprøjten.
2. Åben blisteren med MiniSpike overføringssystemet og fjern beskyttelseshætten på spidsen af sprøjten.
3. Åben hætten på overføringssystemet og forbind sprøjten med overføringssystemet ved at skruе den på – med uret.
4. Fjern beskyttelsesskiven fra hætteglasset. Lad hætteglasset glide ind i den gennemsigtige slæde i overføringssystemet og pres med et fast tryk for at sætte hætteglasset på plads.
5. Tøm indholdet af sprøjten ned i hætteglasset ved at trykke på stempelstangen.
6. Ryst kraftigt i 20 sekunder for at blande hele indholdet i hætteglasset, således at der fremkommer en hvid, mælkeagtig homogen væske.
7. Vend systemet om og træk forsigtigt SonoVue tilbage i sprøjten.
8. Skru sprøjten af overføringssystemet.

Må ikke anvendes, hvis den fremkomne væske er klar og/eller hvis der ses partikler fra det frysetørrede pulver i suspensionen.

SonoVue skal injiceres umiddelbart i en perifer vene ved anvendelse til ekkokardiografi og ved Doppler vaskular scanning hos voksne eller ved intravesikal administration til anvendelse ved ultralydsundersøgelse af nyrer og urinveje hos pædiatriske patienter.

Hvis SonoVue ikke bruges umiddelbart efter rekonstitution bør mikroboble dispersionen rystes igen, før den trækkes op i en injektionssprøjte. Mikroboble dispersionens kemiske og fysiske stabilitet er bevist i 6 timer.

Hætteglasset er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/177/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. marts 2001
Dato for seneste fornyelse: 24. april 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur,
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at kunne evaluere SonoVues følsomhed og specificitet i forhold til detektion af vesikoureteral reflux og den deraf følgende indflydelse på patientbehandling skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre et prospektivt observationskohortestudie (ifølge en aftalt protokol) og indsende resultaterne heraf	Endelig studierapport skal indsendes senest 2. kvartal 2020

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SonoVue 8 mikroliter/mL pulver og solvens til injektionsvæske, dispersion
sulphurhexafluorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver mL dispersion indeholder 8 mikroliter sulphurhexafluorid mikrobobler svarende til
45 mikrogram.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Macrogol 4000, distearoylphosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylglycerolnatrium, palmitinsyre.
Solvens: natriumchlorid 9 mg/mL.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med solvens, 1 overføringssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller intravesikal anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/177/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

SonoVue 8 mikroliter/mL pulver til injektionsvæske, dispersion
sulphurhexafluorid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intravenøs eller intravesikal anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

25 mg pulver

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning
Solvens til SonoVue

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 mL

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

SonoVue 8 mikroliter/mL, pulver og solvens til injektionsvæske, dispersion Sulphurhexafluorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge SonoVue
3. Sådan skal du bruge SonoVue
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

SonoVue er kun til diagnostisk brug.

SonoVue er et kontrastmiddel til ultralydsundersøgelser, som indeholder små bobler fyldt med en gas, der hedder svovlhexafluorid.

Hos voksne anvendes SonoVue til at få et tydeligere ultralydsbillede af dit hjerte, dine blodkar og/eller væv i leveren og brystet.

SonoVue hjælper med at få tydeligere billeder af urinvejene hos børn.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge SonoVue

Du må ikke få SonoVue:

- Hvis du er allergisk over for sulphurhexafluorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i SonoVue (angivet i punkt 6).
- Hvis du har fået at vide, at du har en højre til venstre shunt (unormal forbindelse) i hjertet.
- Hvis du har alvorlig pulmonal hypertension (blodtryk i lungekredsløbet > 90 mmHg).
- Hvis du har ukontrolleret hypertension (for højt blodtryk).
- Hvis du har shocklunge (en alvorlig medicinsk tilstand, der er kendetegnet ved omfattende betændelse i lungerne).
- Hvis du har fået at vide, at du ikke må tage dobutamin (medicin, der stimulerer hjertet) på grund en alvorlig hjertesygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, hvis du inden for de sidste 2 dage:

- har haft hyppige og /eller gentagne hjertekramper eller bryst smerter, især hvis du tidligere har lidt af en hjertesygdom.
- har haft nylige ekg-forandringer.

Kontakt lægen, før du får SonoVue, hvis:

- du for nylig har haft en blodprop i hjertet eller for nylig har fået en operation i kranspulsårerne.
- du lider af hjertekramper eller smerter i brystet eller alvorlig hjertesygdom.
- du lider af alvorlige hjerterytmeforstyrrelser.
- din hjertesygdom er blevet forværret for nylig.
- du har en akut betændelse i hjertesækken (endokarditis).
- du har kunstige hjerteklapper.
- du har en akut generel betændelsestilstand eller infektion.
- du har blodstørkningsproblemer.
- du har alvorlig nyre- eller leversygdom.
- du har en neurologisk sygdom, som er ustabil.
- du har en alvorlig lungesygdom, eller hvis du har brug for en maskine for at trække vejret.

Hvis du får SonoVue sammen med et lægemiddel, en øvelse eller et apparat, der stimulerer hjertet for at se, hvordan dit hjerte arbejder under stress, vil din hjerteaktivitet, dit blodtryk og din hjerterytme blive overvåget.

Børn og unge

Til patienter under 18 år kan SonoVue kun anvendes til ultralydsundersøgelse af urinvejene.

Brug af anden medicin sammen med SonoVue

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager betablokkere (medicin mod hjertesygdom og højt blodtryk eller i øjendråber mod grøn stær).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det vides ikke, om SonoVue udskilles i mælken. Du skal dog stoppe med at amme i 2-3 timer efter ultralydsundersøgelsen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

SonoVue påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

SonoVue indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan bliver SonoVue indgivet

Du vil få SonoVue af en læge eller andet sundhedspersonale med erfaring i denne type undersøgelser. Ved ultralydsundersøgelse af hjerte eller blodårer og/eller væv i leveren og brystet hos voksne: Den

dosis, du skal have, vil blive beregnet alt efter hvilken del af kroppen, der skal undersøges. Den anbefalede dosis er 2 mL eller 2,4 mL pr. patient. Om nødvendigt kan denne dosis gentages op til 4,8 mL.

Ved ultralydsundersøgelse af urinvejene hos børn er den anbefalede dosis 1 mL pr. patient, som indgives i blæren som følger:
Efter tømning af blæren vil der blive sprøjtet en saltvandsopløsning ind i blæren gennem en tynd slange. SonoVue indgives så gennem denne tynde slange, efterfulgt af saltvand for at fylde blæren op. Fyldning og tømning af blæren med en saltvandsopløsning kan gentages efter behov.

Hvis du har en alvorlig lunge- eller hjertelidelse, vil du blive holdt under tæt lægelig overvågning under injektionen af SonoVue og i mindst 30 minutter efter injektion af SonoVue.

Hvis du har fået for meget SonoVue

Overdosering er usandsynligt, da du får SonoVue af en læge. I tilfælde af overdosering vil lægen træffe de nødvendige foranstaltninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger ved SonoVue er sjældne og som regel ikke alvorlige. Nogle patienter kan dog opleve alvorlige bivirkninger, der kan kræve behandling.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogle af følgende bivirkninger; det kan være nødvendigt med øjeblikkelig behandling: Hævelse af ansigt, læber, mund eller svælg, som kan gøre det vanskeligt at synke eller trække vejret, hududslæt, nældefeber, hævede hænder, fødder eller ankler.

Følgende bivirkninger er indberettet i forbindelse med SonoVue:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Hovedpine,
- Følelsesløshed,
- Svimmelhed,
- Mærkelig smag i munden,
- Rødme,
- Brystgener,
- Irritation i svælget,
- Kvalme,
- Mavesmerter,
- Kløe, hududslæt,
- Rygsmerter,
- Varmefølelse,
- Lokale reaktioner, hvor injektionen blev givet, såsom: smerter eller en unormal følelse,
- Forhøjede blodsukkerværdier.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Søvnbesvær,
- Smerter eller trykken i pande, kinder, næse og mellem øjnene,
- Sløret syn,
- Blodtryksfald,
- Almene smerter,
- Brystsmerter,
- Træthed,
- Alvorlige eller mindre alvorlige allergiske reaktioner (herunder rødmen, nedsat hjerterytme, nedsat blodtryk, stakåndethed, bevidsthedstab, hjerte-/hjerne-lungestop eller en mere alvorlig

reaktion med vejrtrækningsbesvær og svimmelhed).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke fastlægges ud fra de tilgængelige data):

- Bevidsthedstab,
- I nogle tilfælde med allergiske reaktioner hos patienter med sygdom i hjertets blodkar, er der rapporteret om manglende iltforsyning til hjertet eller hjertestop.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#)*. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

SonoVue opløsningen vil blive givet inden for 6 timer efter tilberedelsen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SonoVue indeholder:

- Aktivt stof: sulphurhexafluorid i form af mikrobobler.
- Øvrige indholdsstoffer: macrogol 4000, distearoylphosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylglycerolnatrium, palmitinsyre.

Den fyldte injektionssprøjte af glas indeholder: natriumchlorid 9 mg/mL (0,9%) injektionsvæske, opløsning.

Udseende og pakningsstørrelser

SonoVue er et sæt med et hætteglas af glas indeholdende hvidt pulver, en injektionssprøjte af glas indeholdende opløsningsvæske og et overføringssystem.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

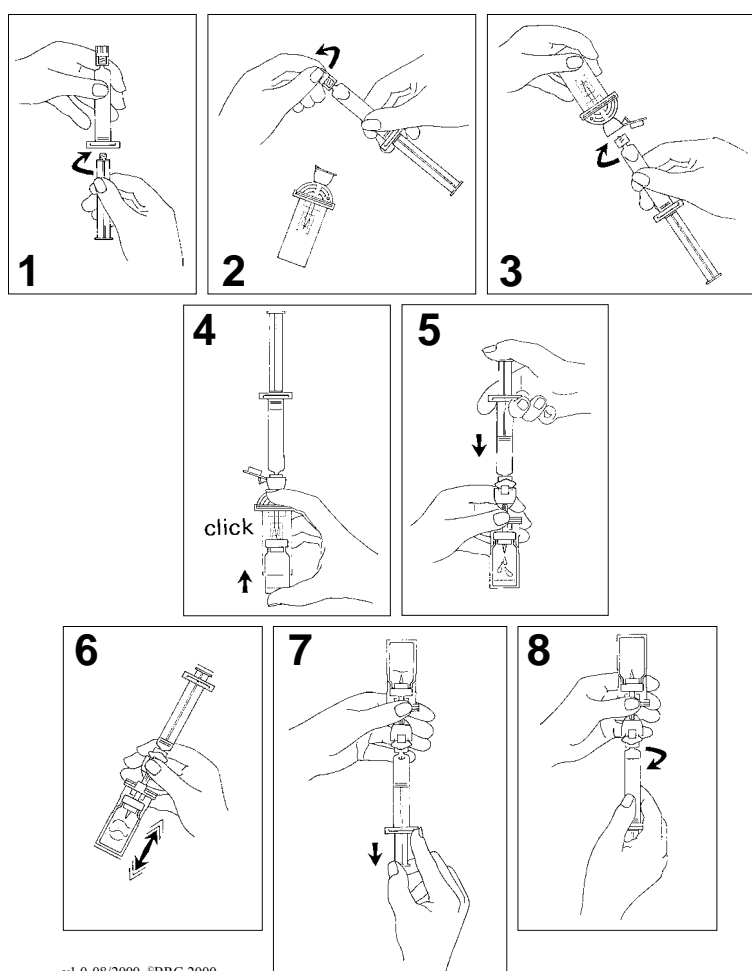
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Hvis SonoVue ikke anvendes umiddelbart efter rekonstitution, skal dispersionen omrystes igen, inden den trækkes op i sprøjten.

Produktet må kun anvendes til en enkelt undersøgelse. Ikke anvendt væske, der er til overs efter undersøgelsen, skal kasseres.

Vejledning i rekonstitution:



1. Sæt stempelstangen på injektionssprøjten ved at skrue den med uret ind i sprøjten.
2. Åbn blisteren med MiniSpike overføringssystemet og fjern beskyttelseshætten på spidsen af sprøjten.
3. Åbn hætten på overføringssystemet og forbind sprøjten med overføringssystemet ved at skrue den på – med uret.
4. Fjern beskyttelsesskiven fra hætteglasset. Lad hætteglasset glide ind i den gennemsigtige slæde i overføringssystemet og pres med et fast tryk for at sætte hætteglasset på plads.
5. Tøm indholdet af sprøjten ned i hætteglasset ved at trykke på stempelstangen.
6. Ryst kraftigt i 20 sekunder for at blande hele indholdet i hætteglasset, således at der fremkommer en hvid, mælkeagtig homogen væske.

7. Vend systemet om og træk forsigtigt SonoVue tilbage i sprøjten.
8. Skru sprøjten af overføringsystemet.

Efter rekonstitution er SonoVue en homogen, hvid, mælkeagtig dispersion.

Må ikke anvendes, hvis den fremkomne væske er klar og/eller hvis der ses partikler fra det frysetørrede pulver i suspensionen.

Efter klargøringen bør SonoVue dispersion indgives inden for 6 timer.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.