

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SonoVue, 8 microliter/ml, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de suspensie bevat 8 µl zwavelhexafluoridemicroluchtbellen, overeenkomend met 45 microgram.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Wit poeder

Helder, kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

SonoVue wordt gebruikt bij ultrasonografie om het echosignaal van het bloed of van vloeistoffen in de urinewegen te verbeteren, wat leidt tot een verbeterde signaal/ruis ratio.

SonoVue dient alleen te worden gebruikt bij patiënten bij wie onderzoek zonder contrastversterking geen resultaat heeft opgeleverd.

Echocardiografie

SonoVue is een transpulmonaal echocardiografisch contrastmiddel dat wordt gebruikt bij volwassen patiënten met een veronderstelde of bevestigde cardiovasculaire aandoening, om de hartkamers wit te doen oplichten en de aftekening van de linker ventriculaire endocardgrens te versterken.

Doppler van de macrovasculatuur

SonoVue vergroot de accuraatheid van detectie of uitsluiting van abnormaliteiten van de cerebrale arteriën en extracraniale arteria carotis of perifere arteriën bij volwassen patiënten, door verbetering van het Doppler signaal/ruis-ratio.

SonoVue verhoogt bij volwassen patiënten de kwaliteit van het Doppler-beeld en de duur van de signaalversterking die bij beoordeling van de poortader klinisch van nut is.

Doppler van de microvasculatuur

SonoVue verbetert bij volwassen patiënten het beeld van de vasculatuur van laesies van borst en lever tijdens Doppler sonografie, wat leidt tot een meer specifieke karakterisatie van de laesie.

Ultrasonografie van de urinewegen

SonoVue is geïndiceerd voor gebruik in ultrasonografie van de urinewegen voor het detecteren van vesicoureterale reflux in pediatrie patiënten van pasgeborenen tot 18 jaar. Zie rubriek 4.4 en 5.1 voor de beperking in de interpretatie van een negatieve ultrasonografie van de urinewegen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit product mag alleen worden toegediend door artsen met ervaring op het gebied van diagnostische ultrasonografie. Noodapparatuur en personeel dat getraind is in het gebruik hiervan dienen direct beschikbaar te zijn.

Dosering

Intraveneus gebruik

- De aanbevolen doseringen van SonoVue in volwassenen zijn: B-modus beeldvorming van hartkamers in rust of tijdens stress: 2 ml.
 - Doppler-echocardiografie: 2,4 ml.
- Tijdens één enkel onderzoek kan, wanneer de arts dit nodig acht, een tweede injectie met de aanbevolen dosering worden toegediend.

Oudere patiënten

De aanbevolen doseringen voor intraveneuze toediening zijn ook van toepassing op oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SonoVue bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet bewezen voor intraveneuze toediening en gebruik in echocardiografie en Doppler-echocardiografie.

Intravesicaal gebruik

- De aanbevolen dosis van SonoVue in pediatrische patiënten is 1 ml .

Wijze van toediening

Voor instructies aangaande reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Intraveneus gebruik

SonoVue moet direct na het opzuigen in de injectiespuit worden toegediend in een perifere bloedvat. Iedere injectie moet worden gevolgd door een spoeling met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Intravesicaal gebruik

Na inbrengen van een steriel 6F-8F urinekatheter in de blaas onder steriele omstandigheden, wordt de blaas geleegd (ontdaan van urine) en vervolgens gevuld met een zoutoplossing (normale steriele 0,9% natriumchlorideoplossing) tot ongeveer een derde of de helft van het voorspelde totale volume [(leeftijd in jaar + 2) x 30] ml. SonoVue wordt vervolgens toegediend via de urinekatheter. Na toediening van SonoVue wordt de blaas verder gevuld met de zoutoplossing totdat bij de patiënt de drang tot urineren ontstaat of totdat de eerste tekenen van tegendruk van de infusie worden waargenomen. Ultrasonografie van de blaas en nieren wordt uitgevoerd tijdens het vullen en ledigen van de blaas. Onmiddellijk na de eerste lediging kan de blaas opnieuw gevuld worden met de zoutoplossing voor een tweede cyclus van lediging en beeldvorming, zonder dat SonoVue voor een tweede keer moet worden toegediend. Een lage mechanische index ($\leq 0,4$) wordt aangeraden voor beeldvorming van de blaas, de urineleider en de nieren tijdens ultrasonografie van de urinewegen met contrast.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Intraveneus gebruik van SonoVue is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende rechts-links shunts, ernstige pulmonale hypertensie (druk in de arteria pulmonalis > 90 mmHg), onbehandelde systemische hypertensie en bij patiënten met ARDS.

SonoVue mag niet gebruikt worden in combinatie met dobutamine in patiënten met aandoeningen die een cardiovasculaire instabiliteit suggereren waarvoor dobutamine gecontra-indiceerd is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties

Ernstige overgevoelighedsreacties werden waargenomen tijdens of vlak na de toediening van SonoVue bij patiënten die niet eerder waren blootgesteld aan microbubbelproducten met zwavelhexafluoride, waaronder patiënten met eerdere overgevoelighedsreactie(s) op macrogol, ook bekend als polyethyleenglycol (PEG) (zie rubriek 4.8).

SonoVue bevat PEG (zie rubriek 6.1). Er kan een hoger risico zijn op ernstige reacties bij patiënten met eerdere overgevoelighedsreactie(s) op PEG.

Het is raadzaam om alle patiënten onder nauwlettend medisch toezicht te houden tijdens en nog ten minste 30 minuten na de toediening van SonoVue voor observatie van het risico op ernstige overgevoelighedsreacties (zie rubriek 4.2).

Wees voorzichtig bij het behandelen van anafylaxie met epinefrine bij patiënten die bètablokkers gebruiken, aangezien de respons misschien slecht is of ongewenste alfa-adrenerge en vagotonische effecten bevordert (hypertensie, bradycardie).

Intraveneus gebruik

Patiënten met onstabiele cardiopulmonale conditie

Op klinische indicatie dient bij hoog risico patiënten een ecg-controle te worden uitgevoerd en een nauwlettend medisch toezicht is aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een recent acuut coronair syndroom of een klinisch onstabiele ischemische hartaandoening, waaronder: een ontwikkelende of reeds bestaand myocardinfarct, typische angina pectoris in rust in de laatste 7 dagen, aanzienlijke verslechtering van de hart symptomen in de laatste 7 dagen, een recente coronaire interventie of andere factoren die een klinische instabiliteit suggereren (bijvoorbeeld een recente verslechtering van de ECG, laboratorium of klinische bevindingen), acuut hartfalen, klasse III/IV hartfalen of ernstige ritme aandoeningen omdat in deze patiënten allergie-achtige en/of vasodilatorische reacties kunnen leiden tot levensbedreigende omstandigheden. SonoVue moet enkel aan patiënten worden toegediend na een zorgvolle overweging van de risico's en voordelen en een nauwe opvolging van de vitale parameters moet uitgevoerd worden gedurende en na de toediening.

Er dient benadrukt te worden dat stress-echocardiografie niet alleen een ischemische episode kan veroorzaken, maar ook dat de stressoren voorspelbare, dosisafhankelijke effecten op het cardiovasculaire systeem kunnen veroorzaken (bijv. toename van de hartslag, bloeddruk en ventriculaire ectopische activiteit voor dobutamine, of afname in bloeddruk voor adenosine en dipyridamol) evenals onvoorspelbare overgevoelighedsreacties. Daarom moeten patiënten een stabiele conditie hebben, welke geverifieerd wordt door de afwezigheid van borstpijn of ECG-afwijkingen tijdens de twee voorafgaande dagen, als men SonoVue wil gebruiken in combinatie met stress-echocardiografie. Bovendien dienen ECG- en bloeddrukcontrole te worden uitgevoerd tijdens door SonoVue versterkt echocardiografisch onderzoek met farmacologische stress (bv. met dobutamine).

Andere bijkomende aandoeningen

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij toediening aan patiënten met: acute endocarditis, kunstkleppen, acute systemische ontsteking en/of sepsis, hyperactieve stadia van bloedstolling en/of recent tromboëmbolie en laatste stadia van nier- of leverziekten aangezien het aantal patiënten met deze aandoeningen die SonoVue kregen toegediend tijdens het klinisch onderzoek gering was.

Interpretatie van Voiding Urosonography (VUS) met SonoVue en beperking van het gebruik

Vals negatieve gevallen kunnen voorkomen bij Voiding Urosonography (VUS) met SonoVue die niet verklaard konden worden (zie sectie 5.1)

Technische aanbeveling

In dierstudies wees de toediening van echocontraststoffen op biologische bijwerkingen (bv. beschadiging van endotheelcellen, capillairbreuk) te wijten aan interactie met de ultrasoonbundel. Hoewel deze biologische neveneffecten niet gerapporteerd werden bij mensen, wordt het gebruik van een lage mechanische index aanbevolen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik in de zwangerschap. Dierexperimenteel onderzoek geeft geen aanwijzing van schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel is het verkiezelijk om het gebruik van SonoVue te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of zwavelhexafluoride overgaat in de moedermelk. Echter, vanwege de snelle eliminatie uit het lichaam via uitgeademde lucht, wordt geoordeeld dat de borstvoeding twee tot drie uur na de toediening van SonoVue hervat mag worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Dieronderzoek duidt niet op schadelijke effecten op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

SonoVue heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Volwassen populatie - Intraveneus gebruik

De veiligheid van SonoVue na intraveneuze toediening werd geëvalueerd bij 4653 volwassen patiënten die deelnamen in 58 klinische studies. De bijwerkingen die gerapporteerd zijn voor SonoVue na intraveneuze toediening zijn in het algemeen niet ernstig, van voorbijgaande aard en deze bijwerkingen verdwenen spontaan zonder nawerkingen. De meest gerapporteerde bijwerkingen na intraveneuze toediening tijdens klinisch onderzoek zijn: hoofdpijn, reactie op de injectieplaats en misselijkheid.

De bijwerkingen worden ingedeeld op basis van systeem/orgaanklasse en frequentie, volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ Orgaanklasse	Bijwerkingen		
	Frequentie		
	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid*	
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, dysgeusie		Vasovagale reactie
Aandoeningen van het oog		Wazig zien	
Hartaandoeningen			Myocardinfarct ** Myocardischeemie ** Kounis-syndroom***
Aandoeningen van de bloedvaten	Flushing	Hypotensie	
Aandoeningen van het maagdarmsstelsel	Misselijkheid, Buikpijn		Braken
Aandoeningen van huid of onderhuid	Rash	Pruritus	
Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten		Rugpijn	
Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening	Ongemak in de borst, reactie op de injectieplaats, warmteopwelling	Pijn op de borst, pijn, vermoeidheid	

* Gevallen die een overgevoeligheid kunnen suggereren kunnen de volgende zijn: huiderytheem, bradycardie, hypotensie, kortademigheid, bewustzijnsverlies, hart/hart-ademhalingsstilstand, anafylactische reactie, anafylactische shock.

** In sommige gevallen van overgevoeligheid, vooral in patiënten met een onderliggende coronaire hartziekte, werden myocardischeemie en/of myocardinfarcten ook gemeld.

*** Allergisch acuut coronair syndroom

Zeer zeldzame dodelijke gevallen werden gerapporteerd in tijdsassociatie met het gebruik van SonoVue. Bij al deze patiënten was er een hoog onderliggend risico op ernstige hart complicaties, die zouden tot de dood kunnen geleid hebben.

Pediatrie populatie - Intravesicaal gebruik

De veiligheid van SonoVue na intravesicale toediening was gebaseerd op de evaluatie van gepubliceerde literatuur met betrekking tot het gebruik van SonoVue in meer dan 6000 pediatrie patiënten (leeftijd variërend van 2 dagen tot 18 jaar). Er werden geen bijwerkingen gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd, noch zijn er symptomen van overdosering geïdentificeerd. In een fase I studie werden doseringen tot 52 ml SonoVue toegediend aan gezonde vrijwilligers zonder ernstige bijwerkingen. Mocht er sprake zijn van overdosering, dan moet de patiënt geobserveerd en symptomatisch behandeld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ultrasone contrastmedia.
ATC code: VO8DA05.

Zwavelhexafluoride is een inert, onschadelijk gas, slecht oplosbaar in waterige oplossingen. In de literatuur is melding gemaakt van het gebruik van dit gas bij onderzoek naar de ademhalingsfysiologie en pneumatische retinopexie.

De toevoeging van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie aan het gelyofiliseerde poeder, gevolgd door heftig schudden, resulteert in de vorming van microluchtbelletjes van zwavelhexafluoride. De microluchtbelletjes hebben een gemiddelde doorsnee van ongeveer 2,5 µm, terwijl 90% een doorsnee heeft van minder dan 6 µm en 99% een doorsnee van minder dan 11 µm. Elke milliliter SonoVue bevat 8 µl microluchtbelletjes. De intensiteit van het teruggekaatste signaal is afhankelijk van de concentratie van de microluchtbelletjes en de frequentie van de ultrasone geluidsstraal. De grens tussen de zwavelhexafluoride microluchtbelletjes en het waterig medium fungeert als reflector van de ultrasone geluidsstraal en op deze manier wordt de bloed-echogeniciteit verbeterd, en wordt het contrast tussen het bloed en het omgevende weefsel versterkt.

Intraveneus gebruik

Met de voorgestelde klinische doseringen voor intraveneuze toediening, blijkt SonoVue een duidelijke toename van signaalintensiteit te geven van meer dan 2 minuten voor B-modus beeldvorming tijdens echocardiografie en van 3-8 minuten voor Doppler-beeldvorming van de macrovasculatuur en microvasculatuur.

Intravesicaal gebruik

Voor ultrasonografie van de urinewegen in pediatrie patiënten na intravesicale toediening, verhoogt SonoVue de signaalintensiteit van vloeistoffen in de urinebuis, de blaas, de urineleiders en het nierbekken en vergemakkelijkt SonoVue de detectie van reflux van vloeistoffen vanuit de blaas naar de urineleiders.

De werkzaamheid van SonoVue voor de detectie/uitsluiting van vesicoureterale reflux werd onderzocht in twee gepubliceerde open-label monocentrische studies. De aan- of afwezigheid van vesicoureterale reflux met SonoVue echografie werd vergeleken met de radiografische referentiestandaard. In één studie met 183 patiënten (366 nier-urineleider eenheden) was SonoVue echografie correct positief in 89 van de 103 eenheden met reflux en correct negatief in 226 van de 263 eenheden zonder reflux. In de tweede studie met 228 patiënten (463 nier-urineleider eenheden) was de SonoVue echografie correct positief bevonden in 57 van de 71 eenheden met reflux en correct negatief in 302 van de 392 eenheden zonder reflux.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De totale hoeveelheid geïnjecteerd zwavelhexafluoride in de klinische dosering is zeer klein (in 2 ml van de microluchtbelletjes zit 16 µl gas). Het zwavelhexafluoride lost op in het bloed en wordt vervolgens uitgeademd.

Na een eenmalig i.v. injectie van 0,03 of 0,3 ml SonoVue/kg (\pm 1 en 10 maal de maximale klinische dosis) aan gezonde vrijwilligers werd het zwavelhexafluoride snel geklaard. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 12 minuten (variërend van 2 tot 33 minuten). Meer dan 80% van het toegediende zwavelhexafluoride werd binnen 2 minuten teruggevonden in de uitgeademde lucht, en na 15 minuten werd bijna 100% teruggevonden.

Bij patiënten met diffuse interstitiële pulmonale fibrose, bedroeg het percentage dat werd teruggevonden in de uitgeademde lucht gemiddeld 100% terwijl de eliminatiehalfwaardetijd gelijk was aan die werd gemeten bij gezonde vrijwilligers.

5.3 Gegevens uit preklinisch onderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Beschadigingen van het caecum die werden geconstateerd bij onderzoek naar herhaalde toediening bij de rat, maar niet bij apen, zijn niet relevant voor de mens onder normale toedieningscondities.

Intravesiculaire lokale tolerantie voor SonoVue werd eveneens geëvalueerd. Een studie met enkele dosis en een studie met herhaalde doses, beide gevolgd door een periode zonder behandeling, werden uitgevoerd in vrouwelijke ratten. De lokale toxiciteit werd geëvalueerd door macroscopisch en histopathologisch onderzoek van beide nieren, urineleiders, de urineblaas en urinebuis. In geen enkel onderzocht orgaan, in het bijzonder de urineblaas, werden letsels waargenomen, gerelateerd aan de teststof, zowel wat betreft de studie met enkele dosis als de studie met herhaalde doses. Daarom werd geconcludeerd dat SonoVue goed wordt verdragen in de urinewegen van de rat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Macrogol 4000
Distearylfosfatidylcholine
Dipalmitoylfosfatidylglycerol natrium
Palmitinezuur.

Oplosmiddel:

Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na reconstitutie is de suspensie 6 uur chemisch en fysisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel direct gebruikt worden. Wanneer het niet direct gebruikt wordt, zijn de in acht genomen bewaartermijnen en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I kleurloze glazen flacon met 25 mg droog, gelyofyliseerd poeder in een atmosfeer van zwavelhexafluoride afgesloten met een grijze butyl rubberen stop en verzegeld met een aluminium krimpzegel met een afneembaar schuifje.

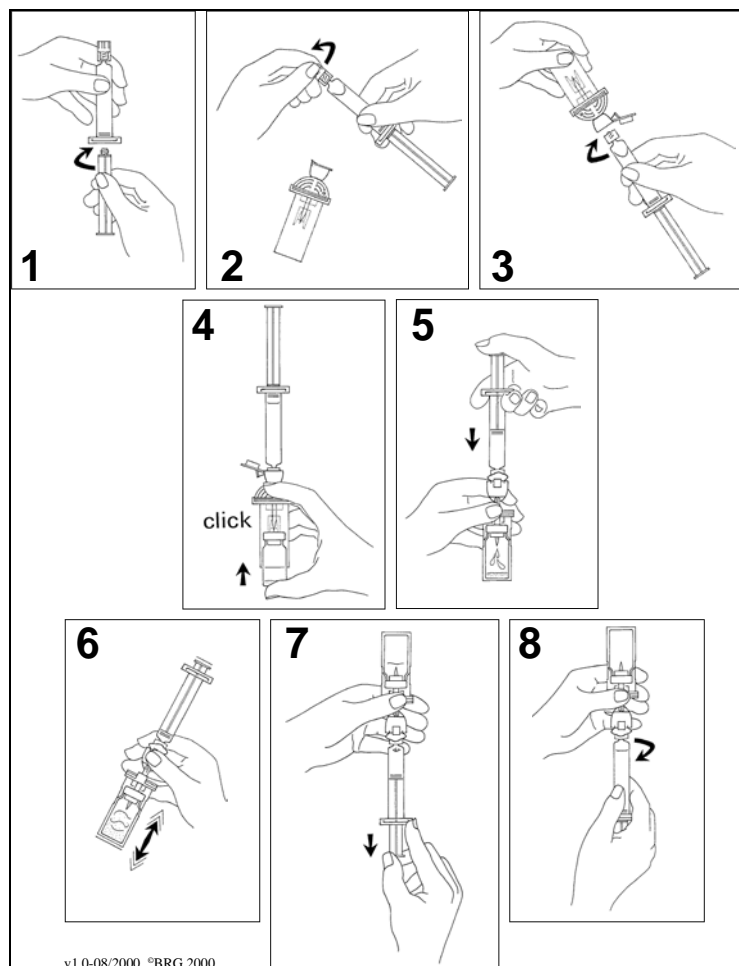
Een transfer systeem (MiniSpike).

Type I doorzichtige glazen voorgevulde injectiespuit met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen and andere instructies

Voor gebruik controleren of de flacon en sluiting niet beschadigd zijn.

SonoVue wordt bereid door via het septum 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, te injecteren bij de inhoud van de flacon. De flacon moet dan gedurende 20 seconden stevig geschud worden waarna het gewenste volume van de suspensie opgezogen kan worden in een injectiespuit als volgt:



1. Zet de zuigerstang vast door hem met de klok mee in de injectiespuit te schroeven.
2. Open de verpakking van het Mini-Spike transfersysteem en verwijder de kap van de injectiespuit.
3. Open de dop van het transfersysteem en zet de injectiespuit vast door hem met de klok mee vast te schroeven.
4. Verwijder de beschermplaat van de flacon. Laat de flacon in de doorzichtige huls van het transfersysteem glijden en druk hem stevig op zijn plaats.
5. Ledig de inhoud van de injectiespuit in de flacon door de zuigerstang neer te drukken.

6. Schud 20 seconden krachtig heen en weer om de inhoud van de flacon te mengen om een witte, melkachtige, homogene vloeistof te verkrijgen.
7. Keer het systeem om en zuig SonoVue voorzichtig op in de injectiespuit.
8. Schroef de injectiespuit los van het transfersysteem.

Gebruik het product niet als de verkregen vloeistof helder is en/of er vaste lyofilisaat-deeltjes te zien zijn in de suspensie.

SonoVue dient onmiddellijk te worden toegediend door middel van een injectie in een perifere ader voor het gebruik in echocardiografie en Doppler-echocardiografie in volwassenen of door intravesicale toediening voor het gebruik in ultrasonografie van de urinewegen in pediatrische patiënten.

Wanneer SonoVue niet direct na reconstitutie gebruikt wordt, moet de microluchtbellensuspensie opnieuw geschud worden voordat het opgezogen wordt in een injectiespuit. De chemische en fysieke stabiliteit van de microluchtbellensuspensie gedurende 6 uur is bewezen.

De flacon is voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bracco International bv
Strawinskylaan 3051
NL-1077 ZX Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/177/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2001.

Datum van laatste verlenging: 24 april 2006.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder zal voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen indienen, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de aanpak te evalueren bij kinderen die met SonoVue versterkte VUS ondergaan vergeleken met kinderen die VCUG ondergaan voor evaluatie van VUR moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de observationele cohortstudie uitvoeren en de resultaten ervan indienen (volgens het overeengekomen protocol).	Definitief studie rapport moet ingediend worden uiterlijk 1Q 2022

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SonoVue 8 microliter/ml poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
zwavelhexafluoride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml van de suspensie bevat 8 µl zwavelhexafluoride microluchtbelletjes, overeenkomend met 45 microgram.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Macrogol 4000, distearylfosfatidylcholine, dipalmitoylfosfatidylglycerol natrium, palmitinezuur, oplosmiddel: natriumchloride 9 mg/ml.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 transfer systeem.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of intravesicaal gebruik
Lees voor gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het zicht and bereik van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. ZO NODIG, BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/177/002

13. PARTIJNUMMER

Chargenr:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Rechtvaardiging voor het niet opnemen van Braille is aanvaard.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

SonoVue 8 microliter/ml poeder voor suspensie voor injectie
zwavelhexafluoride

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus of intravesicaal gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Chargenr.:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

25 mg poeder.

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN, ZO NODIG, TOEDIENINGWEG(EN)

Natriumchloride 9 mg/ml oplossing voor injectie
Oplosmiddel voor SonoVue

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

SonoVue, 8 microliter/ml, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Zwavelhexafluoride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u één bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is SonoVue en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is SonoVue en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

SonoVue is uitsluitend bestemd voor diagnostisch gebruik.

SonoVue is een contrastmiddel voor ultrasone procedures (echoscopie) dat zeer kleine belletjes bevat die gevuld zijn met een gas met de naam zwavelhexafluoride.

Als u een volwassen persoon bent, helpt SonoVue om uw hart, bloedvaten en/of lever- en borstweefsel beter in beeld te brengen.

Bij kinderen helpt SonoVue om de urinewegen beter in beeld te brengen.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U is verteld dat u een rechts-links-shunt van het hart heeft.
- U heeft ernstige pulmonale hypertensie (druk in longslagader > 90 mmHg).
- U heeft hoge bloeddruk die niet goed onder controle is.
- U heeft 'adult respiratory distress syndrome' (een ernstige, medische aandoening die zich kenmerkt door uitgebreide ontsteking in de longen).
- U is verteld dat u vanwege uw ernstige hartziekte geen dobutamine (een geneesmiddel dat het hart stimuleert) mag gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Informeer uw arts als u in de laatste 2 dagen:

- frequente en/of herhaalde angina of borstpijn had, in het bijzonder wanneer u in het verleden hartproblemen had;

- recente ECG afwijkingen had.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt:

- als u onlangs een myocardinfarct heeft gehad of bent geopereerd aan uw kransslagaders;
- als u angina pectoris of borstpijn of ernstige hartziekte heeft;
- als u ernstige hartritmestoornissen heeft;
- als uw hartziekte onlangs is verergerd;
- als u een acute ontsteking heeft van het hartzakje (endocarditis);
- als u kunsthartkleppen heeft;
- als u een acute algemene ontsteking of infectie heeft;
- als bekend is dat u een bloedstollingsprobleem heeft;
- als u een ernstige nier- of leverziekte heeft.

Als u SonoVue samen met een geneesmiddel, oefening of hulpmiddel krijgt dat het hart stimuleert om uw hart onder belasting in beeld te brengen, worden uw hartactiviteit, bloeddruk en hartritme in de gaten gehouden.

SonoVue bevat macrogol, een stof die ook bekend staat als polyethyleenglycol (PEG). Er zijn gevallen van ernstige allergische reacties gemeld. Er kan een hoger risico zijn op ernstige reacties bij patiënten die eerder een allergische reactie hebben gehad op PEG. Vertel het uw arts als u ooit allergisch gereageerd heeft op producten die PEG bevatten.

Er is nauwlettend medisch toezicht vereist gedurende ten minste 30 minuten na de toediening van SonoVue om te controleren of u een ernstige allergische reactie krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

In patiënten jonger dan 18 jaar mag SonoVue enkel gebruikt worden voor ultrasonografie van de urinewegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast SonoVue nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Laat het uw arts in het bijzonder weten wanneer u bètablokkers gebruikt (dit zijn geneesmiddelen voor de behandeling van hartziekte en hoge bloeddruk of voor glaucoom in oogdruppels).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Het is niet bekend of SonoVue overgaat in de moedermelk. U moet echter na afloop van uw echoscopisch onderzoek gedurende twee tot drie uur stoppen met het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

SonoVue heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

SonoVue bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe krijgt u dit middel?

SonoVue wordt bij u toegediend door een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met dit soort onderzoek.

Voor ultrasone scan van het hart of de bloedvaten en/of lever- en borstweefsel bij volwassenen: de toe te dienen dosis in de ader wordt voor u berekend, afhankelijk van het deel van het lichaam dat onderzocht wordt. De aanbevolen dosis is 2 of 2,4 ml per patiënt. Deze dosis zou herhaald kunnen worden, zo nodig, tot 4,8 ml.

De aanbevolen dosis voor ultrasone scan van de urinewegen bij kinderen is 1 ml per patiënt, die dient toegediend te worden in de blaas op de volgende manier:

Na lediging van de blaas wordt een zoutoplossing ingespoten in de blaas via een dunne buis.

Vervolgens wordt via de dunne buis SonoVue toegediend, waarna de zoutoplossing wordt toegediend om de blaas verder te vullen. Het vullen en ledigen van de blaas met de zoutoplossing kan herhaald worden indien nodig.

Indien u een ernstige long- of hartaandoening heeft, wordt u na de injectie van SonoVue gedurende 30 minuten nauwlettend in de gaten gehouden.

Heeft u te veel van middel gekregen?

Het risico van een overdosering is niet groot aangezien SonoVue door een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg wordt toegediend. Er wordt passende actie ondernomen mocht u toch te veel van dit middel toegediend krijgen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen van SonoVue komen zelden voor en zijn gewoonlijk niet ernstig. Desalniettemin kunnen sommige patiënten ernstige bijwerkingen vertonen die een behandeling vereisen.

Waarschuw onmiddellijk uw arts als u één van de volgende bijwerkingen opmerkt: mogelijk heeft u medische hulp nodig: opzwellen van het gezicht, mond of keel waardoor het slikken of ademen bemoeilijkt wordt; huiduitslag; netelroos; opzwellen van de handen, voeten of enkels.

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij het gebruik van SonoVue:

Soms optredende bijwerkingen (treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- Hoofdpijn,
- Verdoofd gevoel,
- Duizeligheid,
- Vreemde smaak in de mond,
- Roodheid,
- Ongemak op de borst,
- Misselijkheid,
- Buikpijn,
- Huiduitslag,
- Zich warm voelen,
- Lokale reacties op de injectieplaats, zoals pijn of een ongewoon gevoel op de injectieplaats.

Zelden (treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 1000 mensen):

- Wazig zien,
- Verlaging van de bloeddruk,
- Jeuk,

- Rugpijn,
- Algemene pijn,
- Pijn op de borst,
- Vermoeidheid,
- Ernstige en minder ernstige allergische reacties (zoals rood worden van de huid, verlaging van het hartritme, verlaging van de bloeddruk, kortademigheid, bewustzijnsverlies, hartstilstand of hart- en ademhalingsstilstand of ernstigere reactie met ademhalingsproblemen en duizeligheid).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Pijn op de borst, uitstralend naar de nek of de linkerarm. Dit kunnen tekenen zijn van Kounis-syndroom, een mogelijk ernstige allergische reactie,
- Zwakte,
- In sommige van de gevallen van allergische reacties, bij patiënten met hartvaatziekte, werd te weinig zuurstoftoevoer naar het hart of hartstilstand gemeld,
- Braken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is vermeld op de verpakking. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

SonoVue suspensie dient binnen zes uur na bereiding aan u te worden toegediend.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is zwavelhexafluoride in de vorm van microluchtbelletjes.
- De andere stoffen in dit middel zijn macrogol 4000, distearoylfosfatidylcholine, dipalmitoylfosfatidylglycerol natrium, palmitine zuur.

De glazen injectiespuit bevat natrium chloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Hoe ziet SonoVue eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

SonoVue is een kit met de volgende samenstelling: een glazen flacon die een wit poeder bevat, een glazen spuit die een oplosmiddel bevat en een transfer systeem.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant:

Houder van de vergunning voor het in de handel:

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

Fabrikant:

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

Deze bijsluiter werd voor het laatst goedgekeurd op

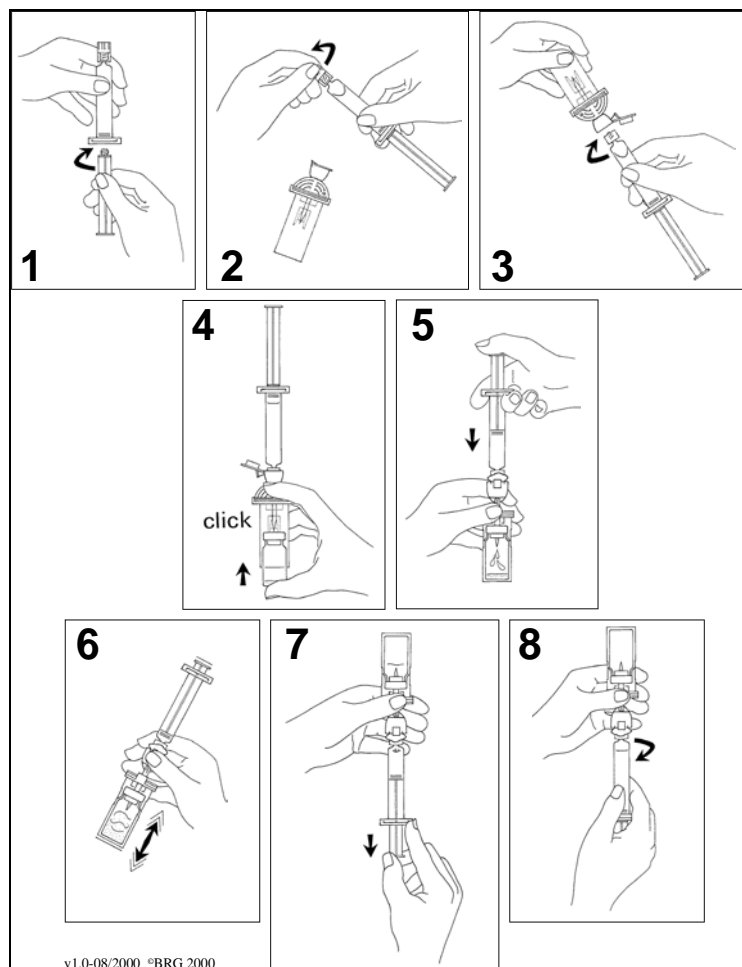
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Als SonoVue niet onmiddellijk na reconstitutie wordt gebruikt, moet de suspensie weer worden geschud voordat die in een spuit wordt opgezogen.

Het product is uitsluitend bestemd voor gebruik voor één onderzoek. Eventueel ongebruikte vloeistof aan het einde van een onderzoek moet worden weggegooid.

Reconstitutie-instructies:

1. Zet de zuigerstang vast door hem met de klok mee in de spuit te schroeven.
2. Open de Mini-Spike verpakking en verwijder de kap van de punt van de spuit.
3. Open de dop van het transfersysteem en maak de spuit hieraan vast door hem met de klok mee in te schroeven.
4. Verwijder de beschermplaat van de flacon. Laat hem in de doorzichtige huls glijden en druk

- hem stevig op zijn plaats.
5. Leeg de inhoud van de spuit door de zuigerstang neer te drukken.
 6. Schud 20 seconden krachtig heen en weer om de inhoud van de flacon te mengen om een witte, melkachtige, homogene vloeistof te verkrijgen.
 7. Draai het systeem om en zuig SonoVue op in de spuit.
 8. Schroef de spuit los van het systeem.

Na reconstitutie is SonoVue een homogene, witte, melkachtige suspensie.

Gebruik het product niet als de verkregen vloeistof helder is en/of er vaste lyofilisat-deeltjes te zien zijn in de suspensie.

SonoVue-suspensie moet binnen zes uur na bereiding worden toegediend.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor zwavelhexafluoride, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over allergie voor PEG uit de literatuur, spontane meldingen waaronder sommige gevallen met een nauw tijdsverband en gezien het plausibele werkingsmechanisme, oordeelt het PRAC dat de waarschuwingrubriek aangepast moet worden om te wijzen op de rol van PEG bij het optreden van zeldzame doch ernstige overgevoeligheidsreacties en om de bestaande bewoordingen over de overgevoeligheidsreacties te versterken.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten met zwavelhexafluoride dienovereenkomstig aangepast dienen te worden.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor zwavelhexafluoride is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat/de geneesmiddelen die zwavelhexafluoride bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.