

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

SonoVue, 8 mikroliter/ml, pulver og væske til injeksjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver milliliter av dispersjonen inneholder 8 mikroliter svovelheksafluorid mikrobobler, tilsvarende 45 mikrogram.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, dispersjon.

Hvitt pulver.

Klar, fargeløs oppløsningsvæske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

SonoVue brukes ved ultralydundersøkelser for å forsterke ekkogenisitet av blodet, eller av væske i urinveiene, og derved gi øket kontrastvirkning.

SonoVue bør bare brukes når ultralydundersøkelse uten kontrastmiddel ikke er konklusiv.

Ekkokardiografi

SonoVue er et transpulmonalt ekkokardiografisk kontrastmiddel som brukes hos voksne pasienter med mistenkt eller fastslått kardiovaskulær sykdom for å gi kontrasteffekt i hjertekamrene og øke kontrasten i avbildningen av venstre ventrikkels endokard.

Makrovaskulær dopplerundersøkelse

SonoVue forbedrer muligheten for å oppdage eller utelukke patologiske endringer i hjernens kar, karotider eller perifere arterier hos voksne pasienter ved å forsterke signalamplituden.

SonoVue forbedrer kvaliteten på doppleranalysen og varigheten av den klinisk betydningsfulle signalforsterkningen ved undersøkelse av vena porta hos voksne pasienter.

Mikrovaskulær dopplerundersøkelse

SonoVue forbedrer visualiseringen av vaskulariseringen av lever- og brystforandringer ved dopplerundersøkelse hos voksne pasienter, hvilket medfører en mer spesifikk karakterisering.

Ultralyd av urinveiene

SonoVue er indisert for bruk ved ultralyd av urinveiene hos pediatriske pasienter, fra nyfødt til 18 år, for påvisning av vesikoureteral refluks. For begrensninger ved tolkning av negativ ultralyd, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Preparatet skal bare brukes av lege med erfaring fra diagnostiske ultralydundersøkelser.

Akuttutstyr og personale som er utdannet for bruk av dette må være tilgjengelig.

Dosering

Intravenøs bruk

Anbefalte doser av SonoVue til voksne er:

- B-mode ekkokardiografi av kamrene i hvile eller under stresstest: 2 ml.
- Dopplerskanning av blodkar: 2,4 ml.

Under en undersøkelse kan en andre injeksjon med den anbefalte dosen gis hvis legen bedømmer dette som nødvendig.

Eldre

Doseringsanbefalingene ved intravenøs administrasjon er de samme til eldre pasienter.

Barn

Sikkerhet og effekt av SonoVue er ikke fastslått hos pasienter under 18 år ved intravenøs administrasjon og bruk i ekkokardiografi og vaskulær dopplerundersøkelse.

Intravesikal bruk

- Hos pediatrike pasienter er den anbefalte dosen av SonoVue 1 ml.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Intravenøs bruk

SonoVue skal administreres umiddelbart ved injisering i en perifer vene. Hver injeksjon skal følges av en gjennomspyling med 5 ml natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9%).

Intravesikal bruk

Etter introduksjon av et sterilt, 6F-8F kateter inn i urinblæren under sterile forhold, tømmes blæren for urin og fylles deretter med saltoppløsning (vanlig, steril 0,9 % natriumkloridoppløsning) til cirka en tredjedel eller halyparten av blærens estimerte volum $[(\text{alder i år} + 2) \times 30]$ ml. SonoVue administreres deretter gjennom kateteret. Etter administrering av SonoVue, fylles blæren opp med saltoppløsning til pasienten føler behov for å urinere, eller ved første svake tegn på trykk i motsatt retning av infusjonen. Ultralyd av blæren og nyrene utføres under fylling og tømning av blæren. Umiddelbart etter første uttømming kan blæren igjen fylles med saltoppløsning for en ny runde med uttømming og bildediagnostikk, uten at det er nødvendig å administrere SonoVue på nytt. En lav mekanisk indeks (≤ 0.4) anbefales ved bildediagnostikk av blære, urinledere og nyrer ved ultralyd av urinveiene med kontrast.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Intravenøs bruk av SonoVue er kontraindisert til pasienter som har høyre-venstreshunt, alvorlig pulmonal hypertensjon (lungearterietrykk > 90 mm Hg), ukontrollert hypertoni og til pasienter med ARDS (adult respiratory distress syndrome).

SonoVue skal ikke brukes i kombinasjon med dobutamin hos pasienter med tilstander som tyder på kardiovaskulær instabilitet der dobutamin er kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er sett under eller kort tid etter administrering av SonoVue hos pasienter som ikke tidligere er eksponert for legemidler som inneholder svovelheksafluorid mikrobobler, inkludert pasienter med tidligere overfølsomhetsreaksjon(er) overfor makrogol, også kjent som polyetylen glykol (PEG) (se pkt. 4.8).

SonoVue inneholder PEG (se pkt. 6.1). Pasienter med tidligere overfølsomhetsreaksjon(er) overfor PEG kan ha økt risiko for alvorlige bivirkninger.

Det anbefales å holde pasienten under nøye medisinsk overvåkning under og i minst 30 minutter etter administrering av SonoVue, for å overvåke risikoen for alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.2).

Vis forsiktighet ved anafylaktisk behandling med epinefrin hos pasienter som bruker betablokkere, da responsen kan være dårlig eller fremme uønskede alfa-adrenerge og vagotone effekter (hypertensjon, bradykardi).

Intravenøs bruk

Pasienter med ustabil hjerte-lunge-tilstand

Overvåking med EKG skal gjøres hos høyrisikopasienter når det er klinisk indisert, og nøye medisinsk overvåkning anbefales.

Ved administrasjon av SonoVue skal ekstrem forsiktighet utvises hos pasienter med nylig akutt koronarsyndrom eller klinisk ustabil iskemisk hjertesykdom inkludert: hjerteinfarkt som er under utvikling eller pågående hjerteinfarkt, angina ved hvile i løpet av siste 7 dager, signifikant forverring av hjertesymptomer i løpet av siste 7 dager, nylig utført kirurgi på kransarterier, eller andre faktorer som indikerer ustabil klinisk tilstand (f.eks. nylig forverring av EKG, laboratorie- eller kliniske funn), akutt hjertesvikt, hjertesvikt klasse III/IV, eller alvorlige rytmeforstyrrelser, da allergilignende og/eller vasodilaterende reaksjoner kan føre til livstruende tilstander. SonoVue skal kun administreres til slike pasienter etter en grundig nytte-/risikovurdering og nøye overvåking av vitale tegn bør utføres under og etter administrering.

Det bør sterkt betones at stressekkokardiografi ikke bare kan fremkalle en iskemisk episode, men stressfaktorene kan også fremkalle forutsigbare, doseavhengige effekter på det kardiovaskulære systemet (f.eks. økt hjerterytme, blodtrykk og ventrikulær ektopisk aktivitet ved dobutamin, eller senket blodtrykk ved adenosin og diprydamol) i tillegg til uforutsigbare, hypersensitivitetsreaksjoner. Dersom SonoVue skal brukes i forbindelse med stressekkokardiografi, skal derfor pasienter ha en stabil tilstand verifisert ved fravær av brystmerter eller EKG-forandring i de to foregående dagene. Dessuten skal EKG og blodtrykk overvåkes under SonoVue-forsterket ekkokardiografisk undersøkelse med farmakologisk stresstest (f.eks. dobutamin).

Andre samtidige sykdommer

Forsiktighet skal iakttas når produktet gis til pasienter med: akutt endokarditt, innoperert klaff, akutt systemisk inflammasjon og/eller sepsis, hyperkoagulativ tilstand og/eller nylig diagnostisert tromboemboli og nyre- eller leversykdom i sluttstadiet, ettersom antall pasienter med disse sykdomstilstandene var begrenset i de kliniske studiene med SonoVue.

Tolkning av miksjonsultral lyd av urinveiene med SonoVue og begrensninger ved bruk

Falske negative tilfeller kan oppstå ved miksjonsultral lyd av urinveiene med SonoVue og dette har ikke blitt avklart (se pkt. 5.1).

Tekniske anbefalinger

I dyrestudier avslørte bruk av kontrastmiddel for ultralyd biologiske bivirkninger (f.eks. skade på endotelceller, kapillærruptur) gjennom interaksjon med ultralydstrålen. Selv om biologiske bivirkninger ikke er rapportert hos mennesker, anbefales bruken av en lav mekanisk index.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data savnes fra bruk til gravide kvinner. Dyrestudier tyder ikke på noen skadelige effekter når det gjelder graviditet, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsopplysninger). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av SonoVue under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om svovelheksafluorid passerer over i morsmelk. På grunn av dets raske eliminering fra kroppen via utånding, ansees det imidlertid at amming kan gjenopptas to til tre timer etter administrering av SonoVue.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelige. Dyrestudier indikerer ingen skadelig effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

SonoVue har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne pasienter: Intravenøs bruk

Sikkerheten for SonoVue etter intravenøs administrasjon ble vurdert hos 4653 voksne pasienter som deltok i 58 kliniske studier. Bivirkningene rapportert ved intravenøs administrasjon av SonoVue var generelt ikke alvorlige, forbigående og gikk over spontant uten ettervirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene etter intravenøs administrasjon i kliniske studier var hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet og kvalme.

Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklassesystem	Bivirkninger		
	Frekvenskategori		
	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet*	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, parestesi, svimmelhet, smaksforstyrrelse		Vasovagal reaksjon
Øyesykdommer		Tåkesyn	
Hjertesykdommer			Hjerteinfarkt** Hjerteiskemi** Kounis syndrom***
Karsykdommer	Rødme	Hypotensjon	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, Abdominal smerter		Oppkast
Hud og underhudssykdommer	Utslett	Kløe	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ubehag i brystet, reaksjon på injeksjonsstedet, varmefølelse	Brystsmerter, smerter, fatigue	

* Tilfeller av antatt hypersensitivitet kan omfatte: hudrødme, bradykardi, hypotensjon, dyspné, bevissthetstap, hjertestans/respirasjonsstans, anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk.

** Ble rapportert i noen av hypersensitivitetstilfellene, hovedsakelig hos pasienter med underliggende koronar hjertesykdom, hjerteiskemi og/eller hjerteinfarkt.

*** Allergisk akutt koronarsyndrom

I svært sjeldne tilfeller er det rapportert om dødsfall i tidsmessig sammenheng med bruk av SonoVue. For samtlige av disse pasienter forelå det en høy underliggende risiko for større hjertekomplikasjoner, noe som kan ha ført til dødsfallene.

Pediatrisk populasjon: Intravesikal bruk

Sikkerhet av SonoVue etter intravesikal administrering er basert på publisert litteratur som involverer bruk av SonoVue hos 6000 pediatriske pasienter (aldersspenn fra 2 dager til 18 år). Ingen bivirkninger ble rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ettersom ingen tilfeller av overdosering er rapportert, er verken tegn eller symptomer ved overdosering identifisert. I en fase-I studie ble det administrert opp til 52 ml SonoVue til friske frivillige uten at alvorlige bivirkninger ble rapportert. Ved overdosering skal pasienten overvåkes og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kontrastmiddel for ultralydsundersøkelser
ATC-kode: V08D A05

Svovelheksafluorid er en inert, ufarlig gass som har lav vannløselighet. I litteraturen finnes rapporter om gassens bruk ved studier av åndedrettsfysiologi og ved pneumatisk retinopeksi. Tilsetning av natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9%) til det frysetørkede pulveret og den følgende kraftige rystingen produserer mikrobobler av svovelheksafluorid. Mikroboblenes gjennomsnittlige diameter er ca. 2,5 µm hvorav 90% har en diameter mindre enn 6 µm og 99% har en diameter mindre enn 11 µm. Hver milliliter av SonoVue inneholder 8 mikroliter mikrobobler. Refleksjonsevnen beror på mikroboblenes konsentrasjon og ultralydens frekvens. Flaten mellom svovelheksafluoridboblene og løsningen fungerer som reflektor for ultralydbølgen og forsterker dermed blodets ekkosignaler og øker kontrasten mellom blodet og det omkringliggende vevet.

Intravenøs bruk

Ved anbefalte doser for intravenøs administrering har SonoVue vist seg å gi en markant økning av signalintensiteten i mer enn 2 minutter ved B-modus skanning ved ekkokardiografi og i 3-8 minutter ved dopplerskanning av makro- og mikrosirkulasjon.

Intravesikal bruk

Ved ultralyd av urinveiene hos pediatriske pasienter etter intravesikal administrering øker SonoVue signalintensiteten av væske i uretra, blære, urinledere og nyrebekken, og forenkler påvisning av væskerefluks fra blære inn i urinlederne.

Effekten av SonoVue for påvisning/utelukkelse av vesikoureteral refluks ble undersøkt i to publiserte åpne enkeltcenterstudier. Tilstedeværelse og fravær av vesikoureteral refluks ved ultralyd med SonoVue ble sammenlignet med en radiografisk referanstandard. I én studie som inkluderte 183 pasienter (366 nyre-urinleder-enheter), påviste ultralyd med SonoVue korrekt positive tilfeller av refluks i 89 av 103 enheter og negative tilfeller i 226 av 263 enheter uten refluks. I den andre studien som inkluderte 228 pasienter (463 nyre-urinleder-enheter), påviste ultralyd med SonoVue korrekte positive tilfeller i 57 av 71 enheter med refluks og negative tilfeller i 302 av 392 enheter uten refluks.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den totale mengden svovelheksafluorid som gis ved klinisk dosering er ekstremt lav (i en dose på 2 ml inneholder mikroboblene 16 mikroliter gass). Svovelheksafluorid løses i blodet og forsvinner med utåndingsluften.

Etter intravenøs engangsinjeksjon av 0,03 eller 0,3 ml SonoVue/kg (cirka 1 respektive 10 ganger maksimal klinisk dose) til forsøkspersoner forsvant svovelheksafluoriden raskt. Den terminale halveringstiden var i gjennomsnitt 12 minutter (fra 2 til 33 minutter). Mer enn 80% av gitt svovelheksafluorid ble gjenfunnet i utåndingsluften innen 2 minutter etter injeksjonen og nesten 100% etter 15 minutter.

Hos pasienter med diffus interstitiell lungefibrose gjenfant man i gjennomsnitt 100% av gitt dose i utåndingsluften og den terminale halveringstiden var den samme som ble målt hos friske forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet. Lesjoner i blindtarmen som er observert i studier med gjentatt dosering på rotte, men ikke hos ape, er ikke relevante for mennesker ved normal dosering.

Intravesikal lokal toleranse av SonoVue ble også undersøkt. Ved utførelse av en enkeltdose-studie og en flerdose-studie med rotter, begge etterfulgt av en periode uten behandling, ble lokal toksisitet evaluert gjennom makroskopiske og histopatologiske undersøkelser av begge nyrer, urinledere, blære og uretra. I både enkeltdose- og flerdose-studiene ble det ikke funnet lesjoner relatert til legemidlet i organene som ble undersøkt, spesielt i blæren. Det ble derfor konkludert med at SonoVue tolereres godt i urinveiene hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Makrogol 4000

Distearylfosfatidylkolin

Natriumdipalmitylfosfatidylglyserol

Palmitinsyre

Oppløsningsvæske:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Den kjemiske og fysikalske holdbarheten for dispersjonen er 6 timer. Fra mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis SonoVue ikke brukes umiddelbart er lagringstid og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart type I-glass som inneholder 25 mg frysetørket pulver i en gass av svovelheksafluorid lukket med en grå butylgummipropp og forseglet med aluminiumskapsel med flip off-lokk.

Et overføringssystem (MiniSpike).

En forhåndsfylt sprøyte av klart type I-glass med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning.

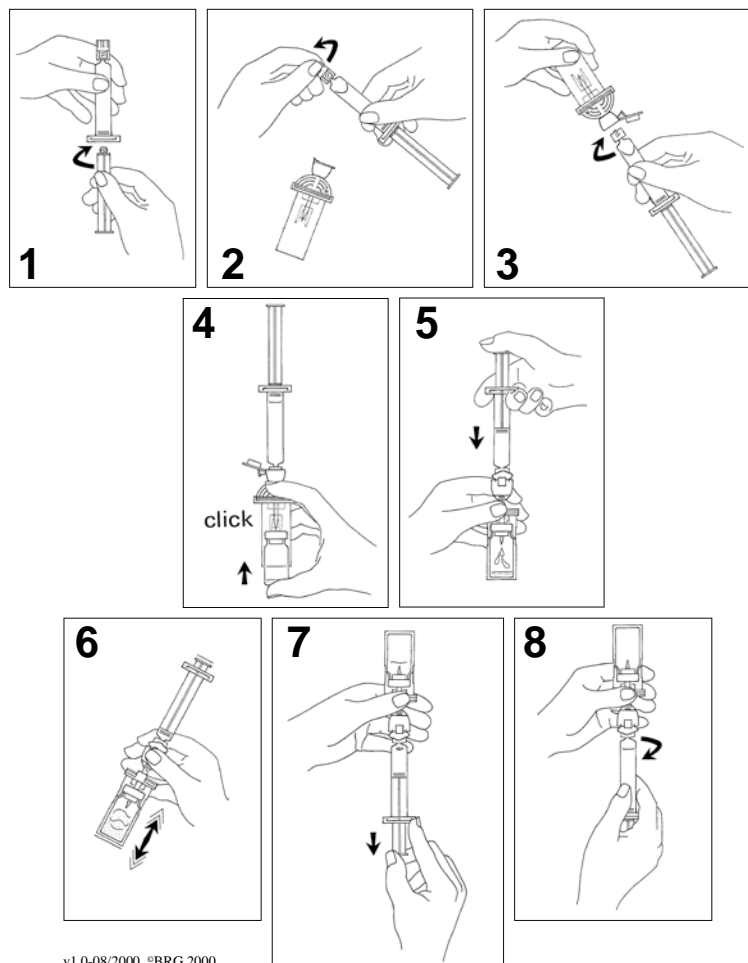
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Undersøk produktet før det brukes for å kontrollere at beholderen og forseglingen ikke er skadet.

SonoVue skal gjøres klart før bruk ved å injisere 5 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9%) til innholdet i injeksjonsflasken gjennom gummimembranen. Injeksjonsflasken skal så rystes kraftig i 20 sekunder og deretter trekkes ønsket volum av dispersjonen opp i en sprøyte etter følgende

anvisninger:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Koble sammen stemplet med sprøyten ved å skru den i med urviseren.
2. Åpne MiniSpike forpakningen og ta bort forseglingen på sprøyten.
3. Åpne overføringssystemets forsegling og koble sprøyten til overføringssystemet ved å vri den i med urviseren.
4. Ta bort beskyttelseslokket fra injeksjonsflasken. Skyv inn injeksjonsflasken i den gjennomsiktige muffen på overføringssystemet og trykk fast injeksjonsflasken til systemet.
5. Tøm sprøytens innhold i injeksjonsflasken ved å trykke på stemplet.
6. Ryst kraftig i 20 sekunder for å blande alt innhold i injeksjonsflasken og danne en hvit melkeaktig homogen væske.
7. Vend systemet opp ned og trekk opp SonoVue forsiktig i sprøyten.
8. Skru løs sprøyten fra overføringssystemet.

Skal ikke brukes dersom det dannes en klar væske og/eller dersom faste partikler av lyofilisatet er tilstede i suspensjonen.

SonoVue skal gis umiddelbart ved å injiseres i en perifer vene ved ekkokardiografi og vaskulær dopplerundersøkelse hos voksne, eller ved intravesikal administrering ved ultralyd av urinveiene hos pediatriske pasienter.

Hvis SonoVue ikke brukes umiddelbart etter rekonstitusjon skal dispersjonen med mikrobobler rystes igjen før den trekkes opp i en sprøyte. Den kjemiske og fysiske holdbarheten for dispersjonen er 6 timer.

Injeksjonsflasken er bare for engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/01/177/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 mars 2001
Dato for siste fornyelse: 24. april 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTRE FORPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

SonoVue 8 mikroliter/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, dispersjon
svovelheksafluorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 8 mikroliter svovelheksafluorid mikrobobler, tilsvarende 45 mikrogram.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Makrogol 4000, distearoylfosfatidylkolin, natriumdipalmitoylfosfatidylglyserol, palmitinsyre,
Oppløsningsvæske: natriumklorid 9 mg/ml.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, 1 overføringssystem

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Intravenøs eller intravesikal bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/177/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

SonoVue 8 mikroliter/ml pulver til injeksjonsvæske, dispersjon
svovelheksafluorid

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intravenøs eller intravesikal bruk

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

25 mg pulver

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Oppløsningsvæske for SonoVue

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

SonoVue, 8 mikroliter/ml, pulver og væske til injeksjonsvæske, dispersjon svovelheksafluorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SonoVue er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt SonoVue
3. Hvordan SonoVue blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SonoVue
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SonoVue er og hva det brukes mot

SonoVue brukes kun til diagnostiske formål.

SonoVue er et kontrastmiddel for ultralydskanning som inneholder små bobler fylt med en gass som kalles svovelheksafluorid.

Dersom du er voksen, hjelper SonoVue med å oppnå klarere ultralydbilder av hjertet, blodkar og/eller vev i lever og bryst.

SonoVue hjelper med å oppnå klarere bilder av urinveiene hos barn.

2. Hva du må vite før du blir gitt SonoVue

Bruk ikke SonoVue dersom:

- du er allergisk overfor svovelheksafluorid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har blitt fortalt at du har en høyre-venstreshunt i hjertet (unormal blodpassasje i hjertet).
- du har alvorlig forhøyet blodtrykk i lungekretsløpet (lungearterietrykk > 90 mmHg).
- du har ukontrollert høyt blodtrykk.
- du har åndenødssyndrom (en alvorlig medisinsk tilstand kjennetegnet av utbredt betennelse i lungene).
- du har blitt bedt om å bruke dobutamin (legemiddel som stimulerer hjertet) på grunn av din alvorlige hjertesykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

Fortell legen din om du i løpet av de to siste dagene har hatt:

- hyppige og/eller gjentatte tilfeller av hjertekrampe (angina) eller smerter i brystet, spesielt hvis du har hjertesykdom i din sykdomshistorie,
- nylig oppståtte EKG-forandringer.

Rådfør deg med lege før du blir gitt SonoVue dersom:

- du nylig har hatt hjerteinfarkt eller operasjon av kransarteriene,
- du lider av hjertekrampe (angina) eller brystmerter eller alvorlig hjertesykdom,
- du lider av alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen,
- din alvorlige hjertesykdom nylig er blitt verre,
- du har akutt betennelse av hjertets indre hinne (endokarditt),
- du har innoperert kunstig hjerteklaff,
- du har akutt betennelse og/eller infeksjon,
- du har et kjent problem med levering av blodet,
- du har nyre- eller leversykdom,

Hvis du blir gitt SonoVue sammen med et legemiddel, driver sport eller med et apparat som stimulerer hjertet for å visualisere hjertet ditt under stressende arbeid, vil hjerteraktiviteten, blodtrykket og rytmen overvåkes.

SonoVue inneholder makrogol, et stoff som også er kjent som polyetylenglykol (PEG). Tilfeller av alvorlige allergiske reaksjoner er rapportert. Pasienter med tidligere allergisk(e) reaksjon(er) overfor PEG kan ha økt risiko for alvorlige bivirkninger. Snakk med legen dersom du tidligere har hatt allergiske reaksjoner overfor PEG-holdige produkter.

Det er nødvendig med nøye medisinsk tilsyn i minst 30 minutter etter at du er blitt gitt SonoVue, for å overvåke risikoen for alvorlige allergiske reaksjoner.

Barn og ungdom

Hos pasienter under 18 år kan SonoVue kun brukes ved ultralyd av urinveiene.

Andre legemidler og SonoVue

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Fortell lege spesielt dersom du tar betablokkere (legemidler til hjertesykdom og høyt blodtrykk eller for glaukom i øyendråper).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du blir gitt dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent at SonoVue passerer over i brystmelken hos mennesker. Du må likevel ta et opphold i ammingen to til tre timer etter ultralyd-undersøkelsen.

Kjøring og bruk av maskiner

SonoVue påvirker ikke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

SonoVue inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan SonoVue blir gitt

SonoVue administreres til deg av helsepersonale som har erfaring i denne type undersøkelser.

Ved ultralydundersøkelser av hjerte eller blodkar og/eller vev i lever eller bryst hos voksne: Dosen som administreres inn i venen beregnes for deg avhengig av hvilken kroppsdel som skal undersøkes. Den anbefalte dosen er 2 eller 2,4 ml per pasient. Denne dosen kan gjentas og opptil

4,8 ml kan gis ved behov.

Ved ultralydundersøkelse av urinveiene hos barn er den anbefalte dosen 1 ml per pasient administrert inn i blæren på følgende måte:

Etter tømning av blæren vil saltoppløsning introduseres inn i blæren via et tynt kateter. SonoVue gis via det tynne kateteret etterfulgt av saltoppløsning for å fylle opp blæren. Tømning og fylling av blæren med saltoppløsning kan gjentas om nødvendig.

Dersom du har en alvorlig lunge- eller hjertesykdom vil du bli overvåket under og i minst 30 minutter etter injeksjonen av SonoVue.

Dersom du blir gitt for mye SonoVue

Overdose er ikke sannsynlig ettersom SonoVue administreres av lege. I tilfelle overdose vil legen sørge for riktig behandling.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene av SonoVue er sjeldne, og normalt ikke alvorlige. Noen pasienter kan imidlertid oppleve alvorlige bivirkninger som kan kreve behandling.

Informér legen din straks hvis du merker noen av de følgende bivirkningene – du kan ha behov for medisinsk behandling: hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen som kan gjøre det vanskelig å svelge eller puste, hudutslett, elveblest, hevelse i hendene, føttene eller anklene.

Følgende bivirkninger har vært rapportert med SonoVue:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 mennesker):

- hodepine,
- nummenhet,
- svimmelhet,
- rar smak i munnen,
- rødhet,
- ubehag i brystet,
- sykdomsfølelse (kvalme),
- magesmerter,
- hudutslett,
- varmekfølelse,
- lokale reaksjoner der injeksjonen ble gitt, som: smerte eller en uvanlig følelse på injeksjonsstedet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 mennesker):

- tåkesyn,
- redusert blodtrykk,
- kløe,
- rygg smerter,
- smerter generelt,
- bryst smerter,
- utmattelse (fatigue),
- alvorlig og mindre alvorlig allergisk reaksjon (inkludert rødhet i huden, nedsatt hjerterytme, redusert blodtrykk, pustevansker, tap av bevissthet, hjerte-/hjerne-lungestans eller mer alvorlig reaksjon med pustevansker og svimmelhet).

Ikke kjent (frekvens kan ikke vurderes ut ifra tilgjengelige data):

- brystmerter med stråling til nakken eller venstre arm, som kan være tegn på en potensielt alvorlig allergisk reaksjon kalt Kounis syndrom,
- besvimelse,
- i noen tilfeller av allergiske reaksjoner ble det rapportert om manglende oksygentilførsel til hjertet eller hjertestans hos pasienter med blodkarsykdom i hjertet,
- oppkast.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SonoVue

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen/EXP som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

SonoVue dispersjon vil bli gitt til deg innen seks timer etter at det er blandet ut.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SonoVue

- Virkestoff er svovelheksafluorid i form av mikrobobler.
- Hjelpstoffer er makrogol 4000, distearylfosfatidylkolin, natriumdipalmitylfosfatidylglyserol, palmitinsyre.

Glassprøyten inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvordan SonoVue ser ut og innholdet i pakningen

SonoVue er en pakning som består av et hetteglass (av glass) inneholdende hvitt pulver, en glassprøyte inneholdende oppløsningsvæsken og et overføringssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

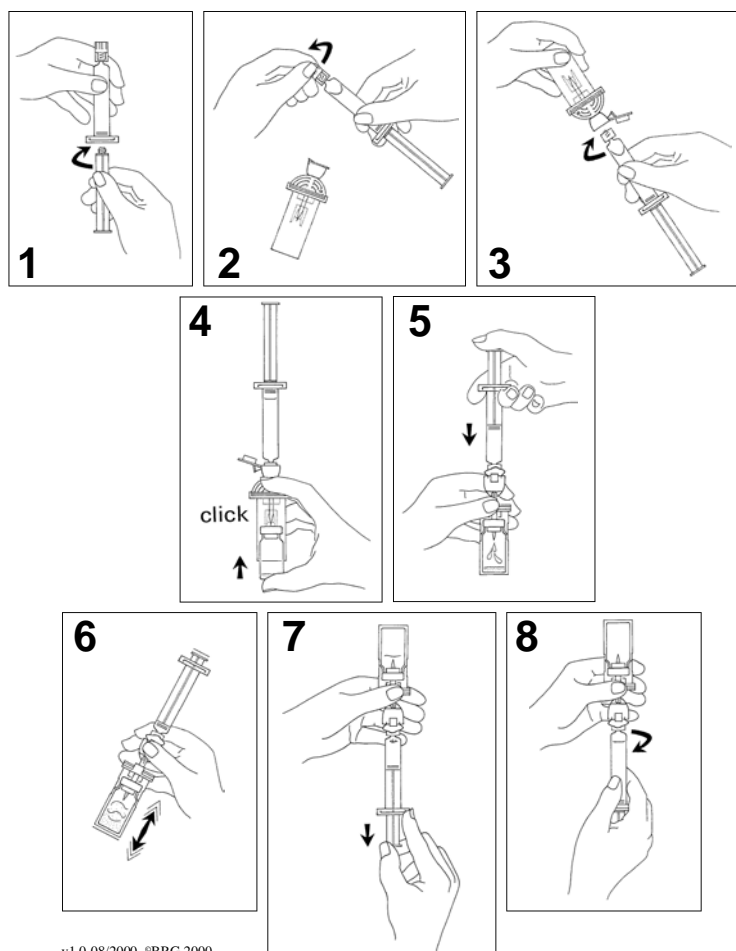
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvis SonoVue ikke brukes umiddelbart etter rekonstituering, ristes dispersjonen igjen før den trekkes opp i en sprøyte.

Produktet er kun til engangsbruk for én undersøkelse. Ubrukt væske som er igjen etter en fullført undersøkelse, må kastes.

Rekonstitusjonsanvisninger:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Koble sammen stemplet med sprøyten ved å skru den i med urviseren.
2. Åpne MiniSpike forpakningen og ta bort forseglingen på sprøyten.
3. Åpne overføringssystemets forsegling og koble sprøyten til overføringssystemet ved å vri den i med urviseren.
4. Ta bort beskyttelseslokket fra injeksjonsflasken. Skyv inn injeksjonsflasken i den gjennomsiktige muffen på overføringssystemet og trykk fast injeksjonsflasken til systemet.
5. Tøm sprøytens innhold i injeksjonsflasken ved å trykke på stemplet.
6. Ryst kraftig i 20 sekunder for å blande alt innhold i injeksjonsflasken og danne en hvit melkeaktig homogen væske.
7. Vend systemet opp ned og trekk opp SonoVue forsiktig i sprøyten.
8. Skru løs sprøyten fra overføringssystemet.

Etter rekonstitusjon er SonoVue en melkeaktig, hvit dispersjon.

Skal ikke brukes dersom det dannes en klar væske og/eller dersom faste partikler av lyofilisatet er tilstede i suspensjonen.

Dispersjon av SonoVue skal administreres innen seks timer fra tilberedelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.