

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
3. DARREICHUNGSFORM
4. KLINISCHE ANGABEN
 - 4.1. ANWENDUNGSGEBIETE
 - 4.2. DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG
 - 4.3. GEGENANZEIGEN
 - 4.4. BESONDERE WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG
 - 4.5. WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN UND SONSTIGE WECHSELWIRKUNGEN
 - 4.6. SCHWANGERSCHAFT, STILLZEIT UND FERTILITÄT
 - 4.7. AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN
 - 4.8. NEBENWIRKUNGEN
 - 4.9. ÜBERDOSIERUNG
5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
 - 5.1. PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN
 - 5.2. PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN
 - 5.3. PRÄKLINISCHE DATEN ZUR SICHERHEIT
6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
 - 6.1. LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE
 - 6.2. INKOMPATIBILITÄTEN
 - 6.3. DAUER DER HALTBARKEIT
 - 6.4. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
 - 6.5. ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES
 - 6.6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG
7. INHABER DER ZULASSUNG
8. ZULASSUNGSNUMMERN
9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SonoVue-8 Mikroliter/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Dispersion zur Injektion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der fertigen Dispersion enthält 8 µl Schwefelhexafluorid Mikrobäschen, entsprechend 45 Mikrogramm.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Dispersion zur Injektion.
Weißes Pulver
Klares, farbloses Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

SonoVue ist zur Anwendung bei Ultraschalluntersuchungen bestimmt, um die Echogenität des Blutes oder von Flüssigkeit im Harntrakt zu erhöhen. Dadurch wird ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis erreicht.

SonoVue soll nur bei Patienten angewendet werden, bei denen die Untersuchung ohne Kontrastmittel nicht aussagekräftig ist.

Echokardiographie

SonoVue ist ein transpulmonales Echokontrastmittel zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit vermuteter oder bekannter kardiovaskulärer Erkrankung zur Opazifizierung der Herzkammern und besseren Abgrenzung der linksventrikulären Endokardgrenzen.

Doppler im Makrogefäßsystem

SonoVue erhöht die Nachweis- oder Ausschlussgenauigkeit für Abnormalitäten in zerebralen Arterien und der extrakraniellen Carotis sowie in peripheren Arterien bei erwachsenen Patienten, indem es das Doppler-Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert.

SonoVue erhöht die Qualität der Doppler-Fluss-Darstellung und die Zeitdauer der klinisch nutzbaren Signalverstärkung bei der Beurteilung der Portalvene bei erwachsenen Patienten.

Doppler im Mikrogefäßsystem

SonoVue verbessert die Darstellung der Vaskularisierung von fokalen Läsionen der Leber und der Brust im Rahmen der Dopplersonographie bei erwachsenen Patienten, und führt zu einer spezifischeren Charakterisierung der Läsion.

Ultraschalluntersuchung der ableitenden Harnwege

SonoVue ist angezeigt zur Anwendung bei Ultraschalluntersuchungen der ableitenden Harnwege zum Nachweis eines vesikoureteralen Refluxes bei pädiatrischen Patienten, vom Neugeborenen bis zu 18 Jahren. Zur Einschränkung der Interpretation eines negativen urologischen Ultraschalls, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel soll nur von Ärzten mit Erfahrung im diagnostischen Ultraschall angewendet werden. Es muss für eine jederzeit einsatzbereite Notfallausrüstung sowie für entsprechend geschultes Personal gesorgt werden.

Dosierung

Intravenöse Anwendung

- Die empfohlene Dosis von SonoVue bei Erwachsenen beträgt: B-mode-Untersuchung der Herzkammern in Ruhe oder unter Stress: 2 ml
- Doppleruntersuchung der Gefäße: 2,4 ml

Während einer einzelnen Untersuchung kann eine zweite Injektion gegeben werden, wenn dies vom Arzt für notwendig erachtet wird.

Ältere Patienten

Die Dosisempfehlung zur intravenösen Anwendung gilt auch für ältere Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SonoVue bei intravenöser Anwendung im Rahmen einer Echokardiographie oder Doppleruntersuchung der Gefäße bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher nicht belegt worden.

Intravesikale Anwendung

- Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die empfohlene Dosis von SonoVue 1 ml.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Intravenöse Anwendung

SonoVue sollte unmittelbar nach Aufziehen in die Spritze durch Injektion in eine periphere Vene verabreicht werden. Nach jeder Injektion sollte mit 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion gespült werden.

Intravesikale Anwendung

Ein steriler 6 Ch-8 Ch Blasenkatheter wird unter sterilen Bedingungen in die Harnblase eingeführt. Die Harnblase wird entleert und mit isotonischer Natriumchloridlösung (normale sterile 0,9% Natriumchloridlösung) zu etwa einem Drittel oder der Hälfte des berechneten Gesamtvolumens [(Alter in Jahren + 2) x 30] ml gefüllt. SonoVue wird über den Katheter in die Harnblase eingebracht. Die Harnblase wird dann weiter mit isotonischer Natriumchloridlösung gefüllt, bis der Patient Harndrang verspürt oder der Anwender einen ersten leichten Gegendruck bei der Injektion bemerkt. Während des Füllens und Entleerens wird eine Ultraschalluntersuchung der Harnblase und Nieren durchgeführt. Unmittelbar nach der ersten Entleerung kann die Harnblase für eine zweite Entleerung und Ultraschalluntersuchung erneut mit Kochsalzlösung gefüllt werden, ohne dass SonoVue ein zweites Mal gegeben werden muss. Für die Ultraschalluntersuchung des Harntrakts mit Kontrastmittel wird ein niedriger mechanischer Index (≤ 0.4) zur Bildgebung von Blase, Harnleiter und Niere empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Intravenös darf SonoVue bei Patienten mit bekanntem Rechts-Links-Shunt, schwerem pulmonalen Hochdruck (pulmonalarterieller Druck > 90 mmHg), unkontrolliertem systemischen Hochdruck und bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom nicht angewendet werden.

SonoVue darf bei Patienten mit Zeichen einer kardiovaskulären Instabilität nicht zusammen mit Dobutamin verwendet werden, da Dobutamin bei solchen Patienten kontraindiziert ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen während oder kurz nach der Anwendung von SonoVue bei Patienten ohne vorherige Exposition gegenüber Arzneimitteln mit Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen beobachtet, einschließlich Patienten mit früheren Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Macrolog, auch bekannt als Polyethylenglycol (PEG) (siehe Abschnitt 4.8).

SonoVue enthält Macrolog (PEG) (siehe Abschnitt 6.1). Bei Patienten mit früheren Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber PEG kann das Risiko schwerwiegender Reaktionen erhöht sein.

Es wird empfohlen, alle Patienten während und für mindestens 30 Minuten nach der Anwendung von SonoVue engmaschig ärztlich zu kontrollieren, um das Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung einer Anaphylaxie mit Epinephrin sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten, die Betablocker erhalten, da die Wirkung gering sein kann oder unerwünschte alpha-adrenergische und vagotone Reaktionen (Hypertension, Bradykardie) begünstigt werden können.

Intravenöse Anwendung

Kardiopulmonare Instabilität

Bei Hochrisikopatienten sollte, wenn klinisch angezeigt, eine EKG-Überwachung erfolgen und es wird eine engmaschige ärztliche Überwachung empfohlen.

Es muss mit äußerster Vorsicht vorgegangen werden, wenn Sie die Anwendung von SonoVue bei Patienten mit frischem akutem Koronarsyndrom oder klinisch instabiler ischämischer Herzkrankheit in Erwägung ziehen; einschließlich bei Patienten mit: sich entwickelndem oder fortbestehendem Myokardinfarkt, typischer Angina im Ruhezustand innerhalb der vorangegangenen 7 Tage, signifikanter Verschlechterung kardialer Symptome innerhalb der vorangegangenen 7 Tage, kürzlich durchgeführter Koronararterienintervention oder sonstigen Faktoren, die auf eine klinische Instabilität hindeuten (z. B. unlängst eingetretene Verschlechterung der EKG-, Labor- oder klinischen Befunde), akutem Herzversagen, Herzinsuffizienz der Klasse III/IV oder schweren Rhythmusstörungen, da bei diesen Patienten allergieähnliche und/oder vasodilatorische Reaktionen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können. SonoVue sollte bei diesen Patienten erst nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden, unter sorgfältiger Überwachung der Vitalzeichen während und nach der Anwendung.

Es ist zu beachten, dass eine Stress-Echokardiographie nicht nur eine ischämische Episode hervorrufen kann, sondern die Stressfaktoren selbst vorhersehbare, dosisabhängige Effekte auf das kardiovaskuläre System auslösen können (z.B. Erhöhung des Herzschlags, Blutdrucks und der ventrikulären ektopischen Aktivität bei Dobutamin, bzw. Absenkung des Blutdrucks bei Adenosin und Dipyridamol), ebenso wie unvorhersehbare Überempfindlichkeitsreaktionen.

Sollte die Anwendung von SonoVue in Zusammenhang mit einer Stress-Echokardiographie erfolgen, so muss daher der Zustand der Patienten stabil sein; verifiziert durch die Abwesenheit von Brustschmerzen bzw. EKG-Veränderungen während der vorangegangenen zwei Tage. Außerdem sollten SonoVue-verstärkte echokardiographische Untersuchungen unter pharmakologischem Stress (z.B. mit Dobutamin) unter EKG-Überwachung und Blutdruck-Kontrolle erfolgen.

Andere Begleiterkrankungen

Vorsicht ist bei der Anwendung von SonoVue bei folgenden Patienten geboten: Patienten mit akuter Endokarditis, künstlichen Herzklappen, akuten systemischen Entzündungen und/oder Sepsis, überaktivem Koagulationsstatus und/oder vor kurzem erlittenen Thromboembolien sowie Nieren- oder Lebererkrankungen im Endstadium, da die Anzahl an Patienten mit solchen Erkrankungen im Rahmen von klinischen Studien mit SonoVue begrenzt waren.

Interpretation von urologischem Ultraschall mit SonoVue und Einschränkungen der Nutzung

Bei Ultraschall mit SonoVue können falsch-negative Fälle auftreten und diese nicht abgeklärt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Technische Empfehlung

Im Tierversuch hat die Anwendung von Echokontrastmitteln infolge von Wechselwirkungen mit dem Ultraschallstrahl zu biologischen Nebenwirkungen geführt (z.B. Schädigung der Endothelzellen, Ruptur der Kapillargefäße). Wenngleich diese biologischen Nebenwirkungen beim Menschen nicht gemeldet wurden, wird die Anwendung eines niedrigen mechanischen Index empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) per Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von SonoVue während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Schwefelhexafluorid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund seiner raschen Elimination aus dem Körper durch die ausgeatmete Luft geht man jedoch davon aus, dass das Stillen zwei bis drei Stunden nach der Anwendung von SonoVue wieder aufgenommen werden kann.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf schädliche Wirkungen auf die Fertilität hin.

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

SonoVue hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Intravenöse Anwendung bei Erwachsenen

Die Sicherheit von SonoVue nach intravenöser Anwendung wurde anhand von 4.653 erwachsenen Patienten bewertet, die an 58 klinischen Studien teilgenommen haben. Nebenwirkungen nach intravenöser Verabreichung von SonoVue waren im Allgemeinen nicht schwerwiegend, vorübergehend und bildeten sich spontan zurück. In klinischen Studien wurde nach intravenöser Gabe am häufigsten über folgende Nebenwirkungen berichtet: Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Übelkeit.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und den folgenden Häufigkeitskategorien eingeteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung		
	Häufigkeitskategorie		
	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit*	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörung		Vasovagale Reaktion
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	
Herzkrankungen			Myokardinfarkt** Myokardischämie** Kounis-Syndrom***
Gefäßerkrankungen	Hautrötung	Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen		Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein in der Brust, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hitzegefühl	Brustschmerzen, Schmerzen, Erschöpfung	

* Reaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit hindeuten, können u.a. sein: Hauterythem, Bradykardie, Hypotension, Dyspnoe, Bewusstseinsverlust, Herzstillstand/Herz-Kreislauf-Stillstand, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock.

** In einigen der Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten mit einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit wurden auch Fälle von Myokardischämie und/oder Myokardinfarkt gemeldet.

*** Akutes allergisches Koronarsyndrom

In sehr seltenen Fällen wurde über Reaktionen mit tödlichem Ausgang berichtet, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von SonoVue standen. Bei den meisten dieser Patienten bestand ein hohes Grundrisiko schwerer kardialer Komplikationen, auf das der tödliche Ausgang zurückzuführen sein könnte.

Intravesikale Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit von SonoVue nach intravesikaler Anwendung wurde anhand von mehr als 6.000 pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 2 Tagen und 18 Jahren) bewertet. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

www.afmps.be

Abteilung Vigilanz:

Website: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Überdosierung

Da bis heute keine Fälle von Überdosierung berichtet wurden, sind weder Anzeichen noch Symptome von Überdosierung bekannt. In einer Phase-I-Studie wurden gesunden Probanden bis zu 52 ml SonoVue verabreicht, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet wurden. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet und symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ultraschall-Kontrastmittel, ATC Code: VO8DA05

Schwefelhexafluorid ist ein inertes, ungiftiges Gas, welches in wässriger Lösung schwer löslich ist. In der Literatur wird die Verwendung dieses Gases zur Untersuchung der Atemfunktion und zur pneumatischen Retinopexie beschrieben. Die Zugabe von 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung zur Injektion zu dem lyophilisierten Pulver gefolgt von kräftigem Schütteln führt zur Bildung der Mikrobläschen aus Schwefelhexafluorid. Die Mikrobläschen haben einen mittleren Durchmesser von etwa 2,5 µm, wobei 90% einen Durchmesser < 6 µm und 99% einen Durchmesser < 11 µm haben. Jeder Milliliter SonoVue enthält 8 µl der Mikrobläschen. Der Reflexionsgrad hängt von der Konzentration der Mikrobläschen und der Frequenz des Ultraschallstrahls ab. Die Grenzfläche zwischen dem Schwefelhexafluoridbläschen und dem wässrigen Medium wirkt als Reflektor des Ultraschallstrahls und führt so zu einer Verstärkung der Blutechogenität und erhöht den Kontrast zwischen dem Blut und dem umgebenden Gewebe.

Intravenöse Anwendung

Es konnte gezeigt werden, dass SonoVue in den vorgeschlagenen klinischen Dosierungen zur intravenösen Anwendung zu einer ausgeprägten Erhöhung der Signalintensität führt mit einer Dauer von mehr als 2 Minuten bei der B-Mode-Untersuchung in der Echokardiographie und von 3 bis 8 Minuten bei der Doppleruntersuchung der Makrogefäße sowie des Mikrogefäßsystems.

Intravesikale Anwendung

Bei der intravesikalen Anwendung im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen der ableitenden Harnwege bei Kindern und Jugendlichen erhöht SonoVue die Signalintensität von Flüssigkeiten in Harnröhre, Harnblase, Harnleitern und Nierenbecken und erleichtert so den Nachweis eines Rückflusses von Harn aus der Harnblase in die Harnleiter. Die Wirksamkeit von SonoVue zum Nachweis oder Ausschluss eines vesikouretralen Refluxes wurde in zwei publizierten „open-label“ monozentrischen Studien belegt. Die An- oder Abwesenheit eines vesikouretralen Refluxes wurde zwischen SonoVue Ultraschall und einem Standardröntgenverfahren verglichen. In einer Studie mit 183 Patienten (366 Nieren-Harnleiter Anwendungen) zeigte der SonoVue Ultraschall bei 89 von 103 Anwendungen bei Anwesenheit eines Refluxes korrekt-positive Ergebnisse und bei 226 von 263 Anwendungen bei Abwesenheit eines Refluxes korrekt negative Ergebnisse. In einer zweiten Studie mit 228 Patienten (463 Nieren-Harnleiter Anwendungen), zeigte der SonoVue Ultraschall bei 57 von 71 Anwendungen mit Reflux korrekt-positive und bei 302 von 392 Anwendungen ohne Reflux korrekt negative Ergebnisse.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mit einer klinischen Dosis verabreichte Gesamtmenge an Schwefelhexafluorid ist äußerst gering (die in einer Dosis von 2 ml verabreichten Mikrobläschen enthalten 16 µl Gas). Schwefelhexafluorid löst sich im Blut und wird anschließend abgeatmet.

Nach intravenöser Einzelinjektion von 0,03 beziehungsweise 0,3 ml SonoVue pro kg (etwa das ein-beziehungsweise zehnfache der maximalen klinischen Dosis) an gesunde Probanden wurde das Schwefelhexafluorid rasch wieder ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit betrug 12 min (Bereich 2 bis 33 min). Mehr als 80% des verabreichten Schwefelhexafluorids wurde innerhalb von 2 min und 100% innerhalb von 15 min nach Injektion in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden.

Bei Patienten mit diffuser interstitieller pulmonaler Fibrose wurde durchschnittlich 100% der verabreichten Dosis in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden und die Halbwertszeit war ähnlich wie bei den gesunden Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einigen Studien mitwiederholter Gabe an Ratten, aber nicht an Affen, wurden Läsionen im Blinddarm beobachtet, die jedoch unter normalen Dosierungsbedingungen für Menschen nicht relevant sind. Die lokale intravesikale Verträglichkeit von SonoVue wurde ebenfalls untersucht. In einer Studie mit Einmalgabe und einer Studie mit wiederholter Gabe an weiblichen Ratten, beide Studien mit einem anschließenden behandlungsfreien Intervall, wurde die lokale Toxizität durch makroskopische und histopathologische Untersuchung beider Nieren, Harnleiter, Harnblase und Harnröhre bestimmt. Diese Untersuchung zeigte weder in der Studie mit Einmalgabe noch in der Studie mit wiederholter Gabe in den untersuchten Organen, insbesondere in der Harnblase, Läsionen durch die Testsubstanz. Daraus wurde geschlossen, dass SonoVue bei der Anwendung im Harntrakt der Ratte gut verträglich ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Macrogol 4000
Colfoscerilstearat
1-(1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidyl)glycerol-Natriumsalz
Palmitinsäure

Lösungsmittel:
9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung zur Injektion

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution wurde eine chemische und physikalische Stabilität für 6 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt die Verantwortung für die Lagerzeit während der Anwendung und die Lagerbedingungen vor der Anwendung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

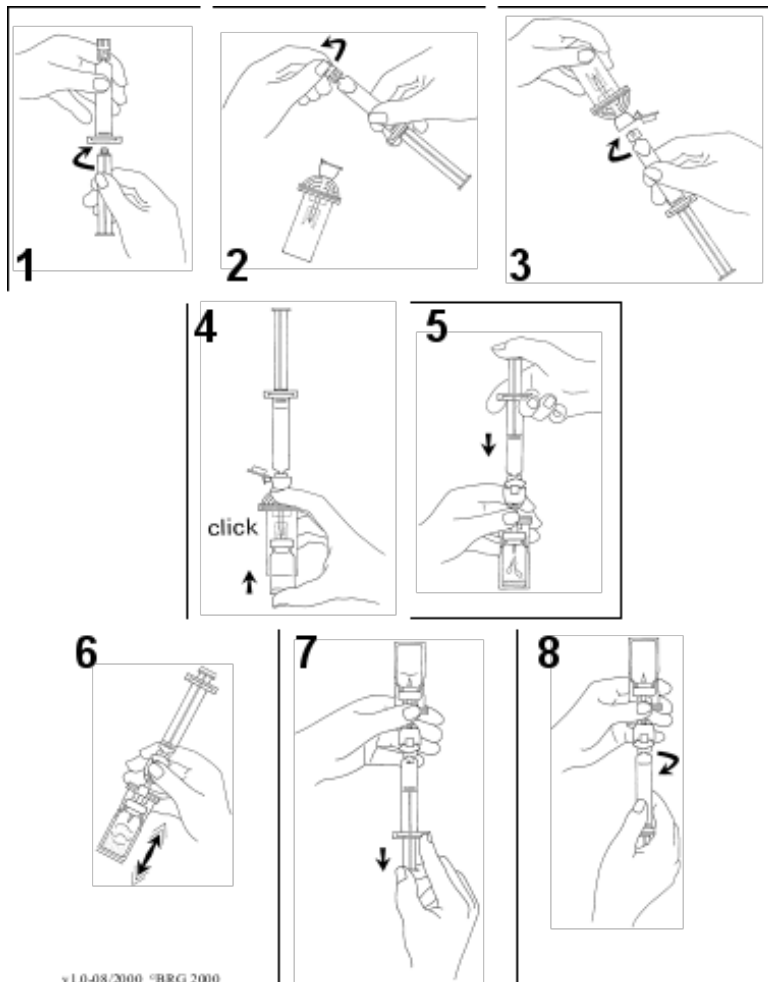
Farblose Durchstechflasche aus Glas Typ I, die mit einem grauen Gummistopfen und einer Flipp-off Aluminiumkappe verschlossen ist und 25 mg trockenes, lyophilisiertes Pulver unter einer Atmosphäre von Schwefelhexafluorid enthält. Ein separates Transfersystem (MiniSpike).

Fertigspritze aus Klarglas Typ I mit 5 ml 9 mg/ml (0,9%) Kochsalzlösung zur Injektion.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vor der Anwendung sollte das Produkt überprüft werden, um sicherzustellen, dass das Behältnis und der Verschluss nicht beschädigt sind.

SonoVue muss vor der Verwendung zubereitet werden, indem 5 ml 9 mg/ml (0,9%) Kochsalzlösung zur Injektion durch den Gummistopfen in den Inhalt der Durchstechflasche injiziert werden. Die Durchstechflasche muss dann für 20 Sekunden kräftig geschüttelt werden, wonach das gewünschte Volumen der Dispersion wie nachfolgend beschrieben in eine Spritze aufgezogen werden kann:



v1.0-08/2000 ©BRG 2000

1. Befestigen Sie die Kolbenstange an der Spritze durch Einschrauben im Uhrzeigersinn.
2. Öffnen Sie die Blisterpackung des MiniSpike Transfersystems und entfernen Sie die Spitzen-Abdeckung der Spritze.
3. Entfernen Sie die Abdeckung des Transfersystems und verbinden Sie die Spritze durch Einschrauben im Uhrzeigersinn mit dem Transfersystem.
4. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche. Führen Sie die Durchstechflasche in die durchsichtige Hülle des Transfersystems ein und drücken Sie beide Teile fest zusammen.
5. Entleeren Sie den Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche, indem Sie die Kolbenstange herunterdrücken.
6. Schütteln Sie kräftig 20 Sekunden lang, um den Inhalt der Durchstechflasche zu mischen, damit eine milchig weiße homogene Flüssigkeit entsteht.
7. Drehen Sie das System auf den Kopf und ziehen Sie vorsichtig SonoVue in die Spritze auf.
8. Schrauben Sie die Spritze vom Transfersystem ab.

Nicht verwenden, wenn die entstandene Flüssigkeit klar ist und/oder feste Bestandteile des Lyophilisates in der Suspension sichtbar sind.

SonoVue sollte sofort mittels Injektion in eine periphere Vene im Rahmen einer Echokardiographie oder Doppleruntersuchung der Gefäße bei Erwachsenen oder mittels intravesikaler Anwendung im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung der ableitenden Harnwege bei Kindern und Jugendlichen verabreicht werden.

Falls SonoVue nicht sofort nach Rekonstitution verwendet wird, sollte die Mikrobläschensuspension vor dem Aufziehen in die Spritze nochmals geschüttelt werden. Die chemische und physikalische Stabilität der Mikrobläschensuspension wurde für einen Zeitraum von 6 Stunden belegt.

Die Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bracco International B.V.
Argonstraat 3
6422 PH Heerlen
Niederlande

8. ZULASSUNGNUMMERN

EU/1/01/177/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26 März 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24 April 2006

10. STAND DER INFORMATION

18/03/2026

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