



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 8 µl Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen.

Nach Rekonstitution gemäß Anleitung enthält 1 ml der fertigen Dispersion 8 µl Schwefelhexafluorid in den Mikrobläschen, entsprechend 45 Mikrogramm.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Dispersion zur Injektion.

Eine Packung SonoVue enthält 1 Durchstechflasche mit 25 mg lyophilisiertem Pulver

1 Fertigspritze mit 5 ml Kochsalzlösung

1 Mini-Spike-Transfersystem

Angaben zum Aussehen der rekonstituierten Lösung finden Sie in Abschnitt 6.6.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

SonoVue ist zur Anwendung bei Ultraschalluntersuchungen bestimmt, um die Echogenität des Blutes 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 Patienten mit vermuteter oder bekannter kardiovaskulärer Erkrankung zur Opazifizierung der Herzkammern und besserer 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, 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.

#### Doppler im Mikrogefäßsystem

SonoVue verbessert die Darstellung der Vaskularisierung von fokalen Läsionen der Leber und der Brust im Rahmen der Doppler-sonographie, und führt zu einer spezifischeren Charakterisierung der Läsion.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Produkt soll nur von Ärzten mit Erfahrung im diagnostischen Ultraschall angewendet werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von SonoVue 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 gilt auch für ältere Patienten.

#### Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Unbedenklichkeit von SonoVue bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher nicht belegt worden, und das Produkt sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

#### Art der Anwendung

Die Mikrobläschensuspension wird vor der Anwendung hergestellt, indem 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) Kochsalzlösung zur Injektion durch den Gummistopfen in den Inhalt der Durchstechflasche injiziert werden. Anschließend wird die Durchstechflasche für einige Sekunden kräftig geschüttelt, bis das Lyophilisat vollständig aufgelöst ist. Die gewünschte Menge der Suspension kann jederzeit bis zu sechs Stunden nach Rekonstitution in eine Spritze aufgezogen werden. Unmittelbar vor Aufziehen in eine Spritze sollte die Durchstechflasche nochmals geschüttelt werden, um die Mikrobläschen erneut zu suspendieren. SonoVue sollte unmittelbar nach Aufziehen in die Spritze durch Injektion in eine periphere Vene verabreicht werden. Nach jeder Injektion sollte mit 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) Kochsalzlösung zur Injektion gespült werden.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

SonoVue darf 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 sollte 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

Bei Hochrisikopatienten sollte, wenn klinisch angezeigt, eine EKG-Überwachung erfolgen. Es ist zu beachten, dass die Anwendung von SonoVue während einer Stress-Echokardiographie möglicherweise mit einem höheren Risiko verbunden sein könnte, da die Stress-Echokardiographie ischämische Episoden imitieren kann. 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.

### Gehen Sie mit äußerster Vorsicht vor, 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 muss für eine jederzeit einsatzbereite Notfallausrüstung sowie für entsprechend geschultes Personal gesorgt werden.

Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion kann die Gabe von Betablockern (einschließlich Augentropfenpräparaten) die Reaktion verstärken. Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Dosis von Adrenalin an, die zur Behandlung der allergischen Reaktion verabreicht wird.

Die Anwendung von SonoVue sollte bei Patienten mit klinisch signifikanter Lungenerkrankung einschließlich schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung vorsichtig erfolgen.

Während und über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten nach der Anwendung von SonoVue wird eine sorgfältige ärztliche Überwachung des Patienten empfohlen.

Nur eine begrenzte Anzahl an Patienten mit den nachfolgend aufgeführten Erkrankungen hat im Rahmen von klinischen Studien SonoVue erhalten. Angesichts dieser Tatsache sollte die Anwendung von SonoVue bei folgenden Patienten vorsichtig erfolgen: 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.

SonoVue ist nicht geeignet für die Anwendung bei beatmeten Patienten oder Patienten mit instabilen neurologischen Erkrankungen.

Im Tierversuch hat die Anwendung von Echo-kontrastmitteln 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.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Für Patienten, welche verschiedene Gruppen der häufigsten Begleitmedikamente erhielten, wurde in den klinischen Studien keine auffällige Beziehung im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### 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.

#### 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

Die Sicherheit von SonoVue wurde anhand von 4.653 erwachsenen Patienten bewertet, die an 58 klinischen Studien teilgenommen haben.

Die unerwünschten Ereignisse 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).

Siehe Tabelle

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.

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung		
	Häufigkeitskategorie		
	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit*	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörung	Sinuskopfschmerzen	Vasovagale Reaktion
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	
Gefäßerkrankungen	Hautrötung	Hypotonie	
Herzerkrankungen			Myokardinfarkt** Myokardischämie**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein in der Brust, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hitzegefühl	Brustschmerzen, Schmerzen, Erschöpfung	
Untersuchungen	Erhöhter Blutzuckerspiegel		

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

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

#### 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 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 56 ml SonoVue verabreicht, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet wurden. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient be-

obachtet und symptomatisch behandelt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ultraschallkontrastmittel, ATC Code: VO8DA

Die Zugabe von 9 mg/ml (0,9 %) Kochsalzlösung 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  $\mu\text{m}$ , wobei 90 % einen Durchmesser  $< 6 \mu\text{m}$  und 99 % einen Durchmesser  $< 11 \mu\text{m}$  haben. Jeder Milliliter SonoVue enthält 8  $\mu\text{l}$  der Mikrobläschen. 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.



Der Reflexionsgrad hängt von der Konzentration der Mikrobläschen und der Frequenz des Ultraschallstrahls ab. Es konnte gezeigt werden, dass SonoVue in den vorgeschlagenen klinischen Dosierungen 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.

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.

## 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. Bei wiederholter Gabe wurden in Studien an Ratten, aber nicht an Affen, Läsionen im Blinddarm beobachtet, die jedoch unter normalen Dosierungsbedingungen für Menschen nicht relevant sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Macrogol 4000  
Distearoylphosphatidylcholin  
Dipalmitoylphosphatidylglycerol-Natrium  
Palmitinsäure

Lösungsmittel:

9 mg/ml (0,9 %) Kochsalzlösung 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

Darreichung 02 (mit separatem MiniSpike Transfer System):

25 mg trockenes, lyophilisiertes Pulver unter einer Atmosphäre von Schwefelhexafluorid, abgefüllt in farblose Durchstechflaschen des Glastyps I mit Gummistopfen.

Separates Transfer System.

Vorgefüllte Typ I Glasspritze 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 Suspension wie nachfolgend beschrieben in eine Spritze aufgezogen werden kann:

Darreichung 02 (mit separatem MiniSpike Transfer System)

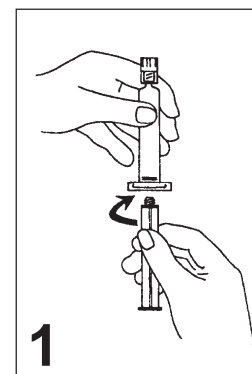
Siehe Abbildungen rechts und auf Seite 4

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

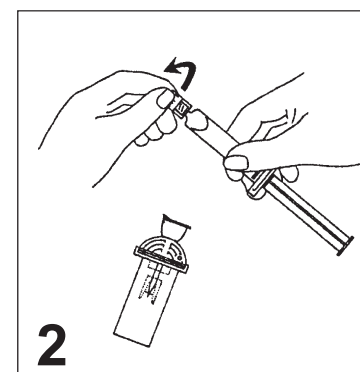
SonoVue sollte sofort mittels Injektion in eine periphere Vene verabreicht werden.

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 h belegt.

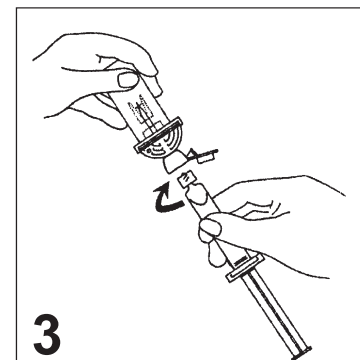
Die Durchstechflasche ist nur für eine Untersuchung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.



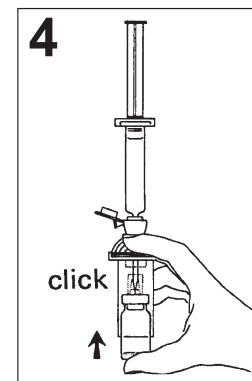
1. Befestigen Sie die Kolbenstange an der Spritze durch Einschrauben im Uhrzeigersinn.



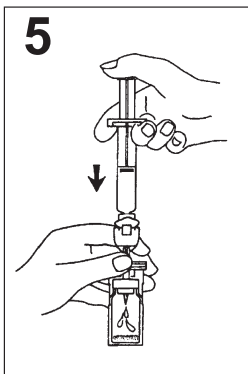
2. Öffnen Sie den Blister des MiniSpike Transfer Systems und entfernen Sie die Spitzen-Abdeckung der Spritze.



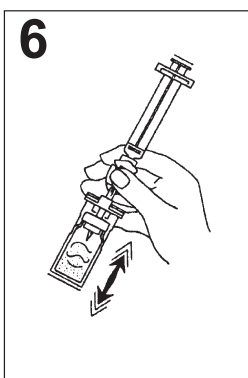
3. Entfernen Sie die Abdeckung des Transfer Systems und verbinden Sie die Spritze durch Einschrauben im Uhrzeigersinn mit dem Transfersystem.



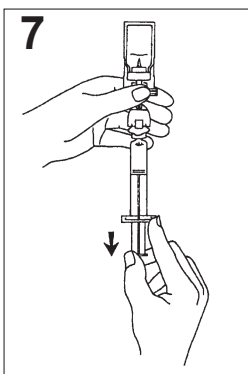
4. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche. Führen Sie die Durchstechflasche in die durchsichtige Hülle des Transfer Systems ein und drücken Sie beide Teile fest zusammen.



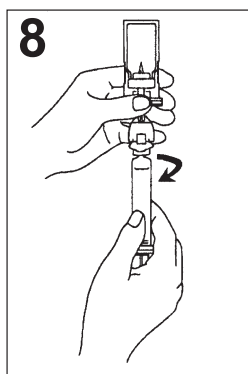
5. Entleeren Sie den Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche, indem Sie die Kolbenstange herunterdrücken.



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 Transfer System ab.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/177/002

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26 März 2001/24 April 2006

## 10. STAND DER INFORMATION

23. April 2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt