



BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

SONOVUE® (zwavelhexafluoride) Opheffing van restrictie indicatie tot niet-cardiale beeldvorming

Geachte heer/mevrouw,

In overeenstemming met de 'European Medicines Agency' (EMA), het College ter beoordeling van geneesmiddelen en de Nederlandse Inspectie voor de Gezondheidszorg, willen wij u informeren omtrent nieuwe belangrijke veiligheidsinformatie met betrekking tot SonoVue® (zwavelhexafluoride) en het gebruik hiervan bij echocardiografie en bij patiënten met onderliggende hartziekten.

In mei 2004 hebben wij u schriftelijk geïnformeerd omtrent zeldzame postmarketing meldingen van ernstige allergieachtige en cardiale bijwerkingen bij het gebruik van SonoVue, waaronder 3 gevallen met fatale afloop bij patiënten met een verhoogd risico op ernstige cardiale complicaties. Met het oog op deze ernstige reacties werd, in afwachting van verdere evaluatie, de indicatie echocardiografie verboden en extra contra-indicaties en andere wijzigingen als voorzorgsmaatregel aan de officiële productinformatie van SonoVue toegevoegd.

De 'Committee for Human Medicinal Products'(CHMP) heeft de evaluatie van de beschikbare gegevens afgerond en heeft geadviseerd de echocardiografische indicatie te herstellen. Wel heeft de CHMP geadviseerd om paragraaf 4.3 en 4.4 in de officiële productinformatie te wijzigen (zie bijlage). De contra-indicaties voor het gebruik van SonoVue zijn uitgebreid naar patiënten met een recent acuut coronair syndroom of klinisch instabiele ischemische hartziekten, waaronder:

- een zich ontwikkelend of aanwezig myocard infarct;
- typisch angina pectoris tijdens rust binnen 7 voorafgaande dagen;
- significante verslechtering van cardiale symptomen binnen 7 voorafgaande dagen;
- recent interventie in de coronair arteriën of overige factoren welke klinische instabiliteit suggereren (b.v. recente verslechtering van het ECG, laboratorium of klinische bevindingen);
- acuut hartfalen, klasse III/IV hartfalen;
- ernstige hartritmestoornissen.

De effecten van stress-echocardiografie kunnen een ischemisch incident nabootsen en dientengevolge de potentiële risico's die gepaard gaan met toediening van SonoVue verhogen. Daarom dienen patiënten, bij gebruik van SonoVue tijdens stress-echocardiografie, in de 2 voorafgaande dagen in een stabiele conditie te verkeren, bevestigd door afwezigheid van pijn op de borst of ECG veranderingen. Daarnaast

Bracco International B.V.

Strawinskylaan 3051- 1077 ZX Amsterdam - P.O. Box 71744 -1008 DE Amsterdam - Telephone: (020) 3012150 - Telefax: (020) 3012160
Telex: 15123 laire nl - Chamber of Commerce Amsterdam 33214612

Bracco Group

dienen ECG en bloeddruk gemeten te worden indien een farmacologische stressor (b.v. dobutamine) wordt toegediend tijdens echocardiografie met SonoVue contrastversterking.

Zorgvuldigheid is geboden bij patiënten met een ischemische hartziekte die SonoVue toegediend krijgen (ongeacht de indicatie), omdat juist bij die patiënten allergieachtige en/of vasodilaterende reacties kunnen leiden tot levensbedreigende situaties.

Noodapparatuur en in het gebruik daarvan getraind personeel moeten direct beschikbaar zijn. Het wordt aanbevolen de patiënt onder streng medisch toezicht te houden gedurende en tot tenminste 30 minuten na toediening van SonoVue.

Tenslotte heeft dierexperimenteel onderzoek aangetoond dat het gebruik van sommige echocontrastmiddelen in combinatie met hoge mechanische index biologische bijwerkingen kan veroorzaken (b.v. endotheel celschade, capillaire rupturen). Ondanks het feit dat deze biologische bijwerkingen met SonoVue niet zijn gerapporteerd bij mensen en niet zijn waargenomen bij dieren, wordt het gebruik van een lage mechanische index aangeraden.

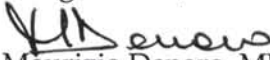
Bovengenoemde wijzigingen zijn inmiddels in de officiële productinformatie opgenomen. Voor meer details ontvangt u bijgaand de herziene officiële productinformatie van SonoVue.

SonoVue is eveneens goedgekeurd voor Doppler onderzoek van de macrovasculatuur (cerebrale, extracraniale carotiden of perifere arteriën en het portale veneuze systeem) en de microvasculatuur (vasculatuur van lever en borst laesies) voor die gevallen waarbij onderzoek zonder contrastversterking geen eenduidige uitslag oplevert. Voor deze niet-cardiale indicaties werden genoemde voorzorgsmaatregelen niet getroffen. Echter, voor het gebruik bij deze patiënten zijn de contra-indicaties en waarschuwingen eveneens van toepassing.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarbij gebruik maken van het meldingsformulier dat u kunt vinden op Internet (www.lareb.nl) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Vermoede bijwerkingen kunnen ook bij ALTANA Pharma bv, telefoonnummer 023-566 87 77, worden gemeld.

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot SonoVue, kunt u contact opnemen met Maurizio Denaro, MD Group Vice-President Head of Research & Development, Medical Affairs afdeling van Bracco International bv op telefoonnummer 0039-02 21 77 26 06, of de distributeur van SonoVue in Nederland, ALTANA Pharma bv, op telefoonnummer 023-566 87 77.

Hoogachtend,


Maurizio Denaro, MD

Group Vice-President

Head of Research & Development

Bracco International B.V.

Strawinskylaan 3051- 1077 ZX Amsterdam - P.O. Box 71744 -1008 DE Amsterdam - Telephone: (020) 3012150 - Telefax: (020) 3012160
Telex: 15123 laire nl - Chamber of Commerce Amsterdam 33214612

Bracco Group

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zwavelhexafluoride microluchtbelletjes 8 µl per ml.

Na reconstitutie zoals voorgeschreven, bevat 1 ml van de bereide suspensie 8 µl zwavelhexafluoride in de microluchtbellen, overeenkomend met 45 µg.

Voor de hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en solvens voor suspensie voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is alleen voor diagnostisch gebruik.

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

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

Echocardiografie

SonoVue is een transpulmonaal echocardiografisch contrastmiddel dat wordt gebruikt bij patiënten met een vermoede 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, doordat het de Doppler signaal/ruis-ratio verbetert.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit product mag alleen worden toegediend door artsen met ervaring op het gebied van diagnostische ultrasonografie.

De suspensie met microbolletjes wordt bereid door vóór gebruik via het septum 5 ml natriumchloride aan de inhoud van de flacon toe te voegen. De flacon wordt dan gedurende enkele seconden stevig geschud totdat het lyofylisaat volledig is gereconstitueerd. Het gewenste volume van de suspensie kan in een injectiespuit opgezogen worden tot 6 uur na reconstitutie. Vlak voor het opzuigen in de injectiespuit moet de flacon geschud worden om de microbolletjes te resuspendieren. SonoVue moet direct na het opzuigen in de injectiespuit worden toegediend in een perifeer bloedvat. Iedere injectie moet worden gevolgd door een spoeling met 5 ml natriumchloride 0,9% g/v oplossing voor injectie.

De aanbevolen doseringen 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.

Bejaarde patiënten

De aanbevolen doseringen zijn ook van toepassing op bejaarde patiënten

Pediatrie patiënten

De veiligheid en effectiviteit van SonoVue bij patiënten beneden 18 jaar is niet vastgesteld en het product mag bij deze patiënten niet gebruikt worden.

4.3 Contra-indicaties

SonoVue moet niet worden toegediend aan patiënten met bekende overgevoeligheid voor zwavelhexafluoride of een van de overige bestanddelen van SonoVue.

SonoVue is gecontraïndiceerd voor gebruik bij patiënten met recent acuut coronairlijden of klinisch instabiel ischemisch hartlijden, inclusief: een zich ontwikkelend of aanwezig zijnde hartinfarct, typische angina in rust in de laatste 7 dagen, significante verslechtering van hartsymptomen in de afgelopen 7 dagen, recente interventie in de kransslagader of andere factoren die kunnen wijzen op klinische instabiliteit (bv. recente verslechtering van ECG, laboratoriumwaarden of klinische parameters), acuut hartfalen, klasse III/IV hartfalen, of ernstige hartritimestoornissen.

SonoVue is gecontraïndiceerd 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.

De veiligheid en werkzaamheid van SonoVue zijn niet getest bij vrouwen tijdens zwangerschap en lactatie, daarom dient SonoVue tijdens de zwangerschap en de lactatie niet te worden toegediend (zie Rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Op klinische indicatie dient bij hoog risico patiënten een ECG controle te worden uitgevoerd. Er dient benadrukt te worden dat stress-echocardiografie, welke een ischemische episode kan nabootsen, potentieel het risico van SonoVue-gebruik kan verhogen. Daarom moeten patiënten een stabiele conditie hebben, welke geverifieerd wordt door de afwezigheid van borstpijn of ECG afwijkingen tijdens de 2 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 (b.v. met dobutamine).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemisch hartlijden, omdat bij deze patiënten allergie gelijkende en/of vaatverwijdende reacties kunnen leiden tot levensbedreigende condities. Noodapparatuur en hierop getraind personeel dienen direct beschikbaar te zijn.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met klinisch significante longaandoeningen waaronder ernstige COPD.

Het wordt aanbevolen om de patiënt onder direct medische supervisie te houden gedurende en tot tenminste 30 minuten na toediening van SonoVue®.

Het aantal patiënten met de hierna volgende aandoeningen die SonoVue kregen toegediend tijdens het klinisch onderzoek was gering, en daarom moet voorzichtigheid worden aanbevolen bij toediening aan patiënten met: acute endocarditis, kunstkleppen, acute systemische ontsteking en/of sepsis, hyperactieve stadia van bloedstolling en/of recent tromboëmbolisme, en laatste stadia van nier- of leverziekten.

SonoVue is niet geschikt voor patiënten die beademd worden of die lijden aan onstabiele neurologische aandoeningen.

In dierstudies wees de toediening van echocontraststoffen op biologische neveneffecten (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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd. Er was geen aanwijsbaar verband tussen het optreden van bijwerkingen tijdens het klinisch onderzoek, bij patiënten die diverse van de meest gebruikelijke categorieën van co-medicatie ontvingen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

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 Preklinisch veiligheidsonderzoek). Voorzichtigheid dient te worden betracht bij toediening aan zwangere vrouwen. Het is niet bekend of zwavelhexafluoride overgaat in de moedermelk. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer SonoVue wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Op basis van de farmacokinetische en farmacodynamische profielen wordt geen of verwaarloosbare invloed verwacht van het gebruik van SonoVue op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen van SonoVue zijn in het algemeen niet ernstig en van voorbijgaande aard. Zij verdwijnen spontaan zonder blijvende effecten.

De meest gemelde bijwerkingen, in klinisch onderzoek, zijn hoofdpijn (2,3%), pijn op de plaats van injectie (1,4%), reacties op de plaats van injectie waaronder bloeduitstorting, warmte, paresthesie (1,7 %).

In enkele gevallen is een verandering in ECG-componenten, bloeddruk en in sommige laboratoriumwaarden waargenomen, doch deze zijn klinisch niet relevant.

De bijwerkingen gerapporteerd tijdens het klinisch onderzoek bij dan 1788 volwassenen zijn:

Orgaansysteem	Vaak (> 1/100, < 1/10)	Soms (>1/1000-<1/100)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperglykemie
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Hoofdpijn	Paresthesie, duizeligheid, slapeloosheid, smaakverandering
Aandoeningen van het oog		Wazig zien

Aandoeningen van de bloedvaten		Vasodilatatie
Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum		pharyngitis, pijn in de sinussen
Aandoeningen van het maagdarmsstelsel	Misselijkheid	Pijn in de bovenbuik
Aandoeningen van huid of onderhuid		Pruritus, erythemateuze rash
Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten		Rugpijn
Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening	Pijn op de plaats van injectie, reacties op de plaats van injectie waaronder bloedingstoringen, warmte, paresthesie	Pijn op de borst, niet-specifieke pijn, asthenie

Eén geval van sensomotorische parese werd gerapporteerd.

Post-marketing

Zeldzame gevallen zijn gemeld volgend op de injectie met SonoVue die wijzen op hypersensitiviteit, welke kan bestaan uit: huiderythem, bradycardie, hypotensie of anafylactische shock. In een aantal van deze gevallen, bij patiënten met onderliggend coronair vaatlijden, gingen bradycardie en hypotensie vergezeld van myocardiale ischemie en/of myocard infarcten.

In zeer zeldzame gevallen, zijn fatale uitkomsten gemeld in een tijdsrelatie met het gebruik van SonoVue. In al deze patiënten was er een groot onderliggend risico op ernstige cardiale complicaties die tot de fatale afloop kunnen hebben geleid.

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 56 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 VO8DA

De toevoeging van natriumchloride 0,9% g/v 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 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.

De intensiteit van het teruggekaatste signaal is afhankelijk van de concentratie van de microluchtbelletjes en de frequentie van het ultrasone geluid. Met de voorgestelde klinische doseringen, 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.

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.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De totale hoeveelheid geïnjecteerd zwavelhexafluoride in de klinische dosering is zeer klein (in 2 ml van de microluchtblelletjes 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 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

Preklinisch veiligheidsonderzoek gaf geen aanwijzing voor speciale risico's voor de mens op basis van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en toxiciteit ten aanzien van de reproductie. Beschadigingen van het caecum die werden geconstateerd in onderzoek na herhaalde toediening bij de rat, maar niet bij apen, zijn niet relevant voor de mens onder normale toedieningscondities.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:
Macrogol 4000
Distearylfosfatidylcholine
Dipalmitoylfosfatidylglycerol natrium
Palmitinezuur.

Oplosmiddel:
Natriumchloride 0,9%g/v oplossing voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SonoVue mag niet gemengd worden met enig ander geneesmiddel dan het bijgeleverde oplosmiddel.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na reconstitutie is de suspensie 6 uur chemisch en fysisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product 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

Geen speciale voorzorgen bij bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking 01 (met integraal Bio-Set transfersysteem):

25 mg droog, gelyofyliseerd poeder in een atmosfeer van zwavelhexafluoride in een kleurloze type I glazen flacon met elastische afsluitring en integraal transfersysteem.

Type I glazen voorgevulde injectiespuit met 5 ml natriumchloride 0,9% g/v oplossing voor injectie.

Verpakking 02 (met separaat Mini-Spike transfersysteem):

25 mg droog, gelyofyliseerd poeder in een atmosfeer van zwavelhexafluoride in een kleurloze type I glazen flacon met elastische afsluitring.

Separaat transfersysteem.

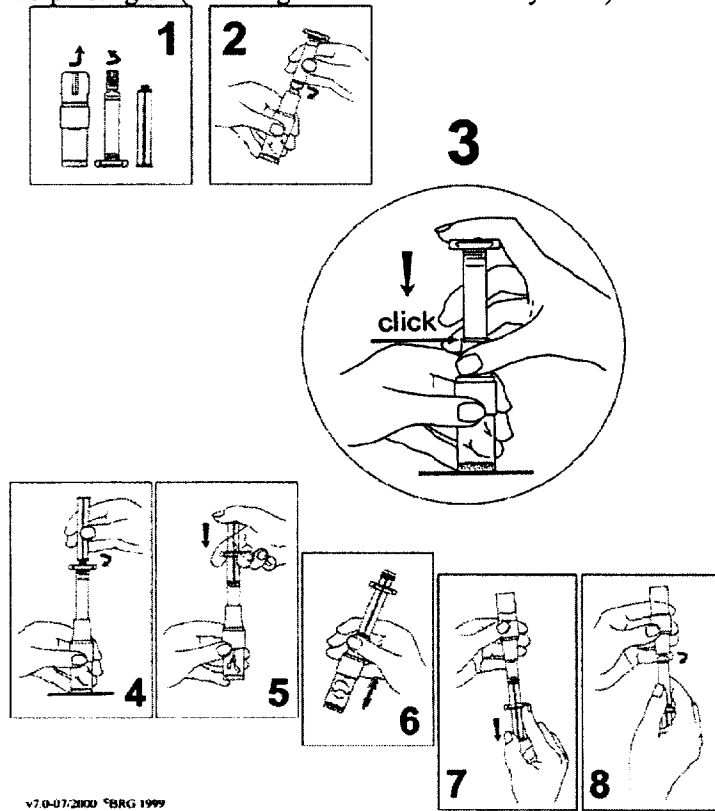
Type I glazen voorgevulde injectiespuit met 5 ml natriumchloride 0,9% g/v oplossing voor injectie.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

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

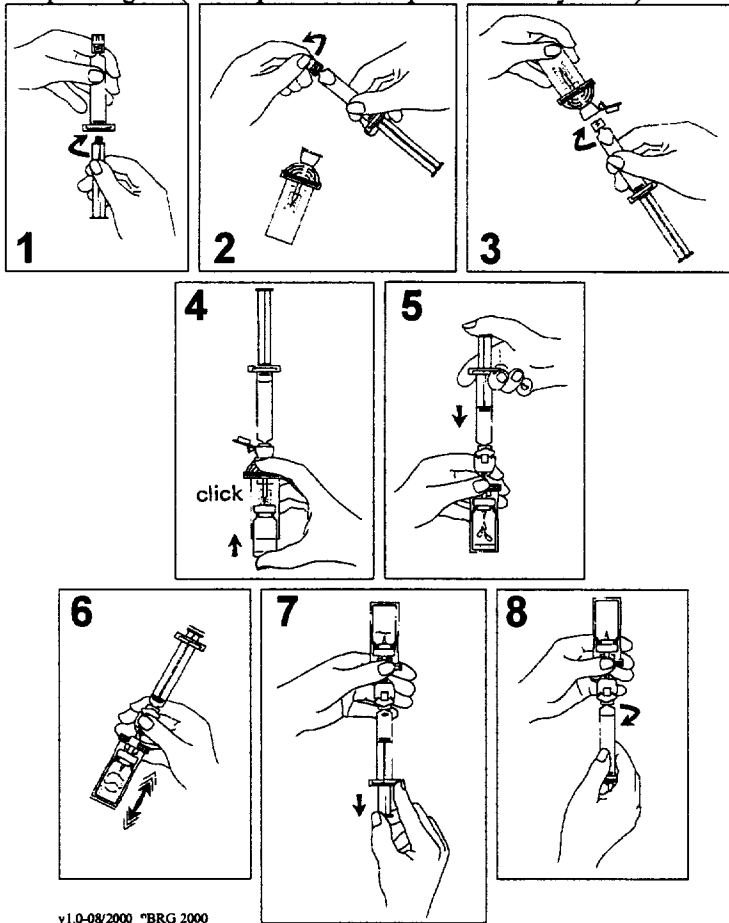
SonoVue wordt bereid door via het septum 5 ml natriumchloride 0,9% g/v oplossing voor injectie, te injecteren bij de inhoud van de flacon. De flacon moet dan gedurende 20 seconden stevig geschud worden waarna het gewenste volume van de suspensie opgezogen kan worden in een injectiespuit als volgt, afhankelijk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

Verpakking 01 (met integraal Bio-Set transfersysteem)



1. Verwijder de kap van de flacon en van de punt van de injectiespuit.
2. Verbind de injectiespuit (zonder zuigerstang) met het Bio-Set transfersysteem door deze met de klok mee vast te schroeven.
3. Houd de flacon verticaal op een tafel en druk de spuit stevig naar beneden tot de rode lijn met een klik in de witte buis van het transfersysteem verdwijnt.
4. Zet de zuigerstang vast door hem met de klok mee in de spuit te schroeven.
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 tot een melkachtige vloeistof.
7. Keer het transfersysteem om en zuig SonoVue op in de injectiespuit.
8. Schroef de spuit los van het transfersysteem.

Verpakking 02 (met separaat Mini-Spike transfersysteem)



v1.0-08/2000 *BRG 2000

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 Flipcap plastic 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 tot een witte melkachtige vloeistof.
7. Keer het systeem om en zuig SonoVue voorzichtig op in de injectiespuit.
8. Schroef de injectiespuit los van het transfersysteem.

SonoVue dient onmiddellijk te worden toegediend door middel van een injectie in een perifere ader.

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

De flacon is voor eenmalig onderzoek. Ongebruikte suspensie moet aan het eind van het onderzoek worden weggegooid.

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

Bracco International bv
Strawinskylaan 3051
NL - 1077 ZX Amsterdam
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/177/001-002

9. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

26 Maart 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST