

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Luminity 150 mikroliter/ml gas og solvens til injektions-/infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder maksimalt $6,4 \times 10^9$ perflutrenholdige lipidmikrosfærer med en gennemsnitlig diameter på 1,1-2,5 mikrometer (μm). Mængden af perflutren gas i hver ml er ca. 150 mikroliter (μl).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på Hver ml indeholder 2,679 mg natrium

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gas og opløsningsmiddel til dispersion til injektion/infusion

Farveløs, ensartet klar til gennemskinnelig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Luminity er et stof til øgning af kontrasten ved ekkokardiografi hos voksne patienter, hvor undersøgelsen uden kontrast har givet et suboptimalt resultat, og hvor der foreligger mistanke om eller er stillet diagnosen iskæmisk hjertesygdom. (Ved suboptimalt resultat forstås i denne forbindelse at det ikke har været muligt at evaluere ventrikelvæggens afgrænsning i 2 eller flere ud af 6 segmenter i 4 - eller 2- kammerbilledet). Luminity anvendes til at øge opaciteten i hjertekamrene og til at opnå en bedre afgrænsning af venstre ventrikels endokardium. Det kan anvendes til undersøgelse i både hvile og under belastning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Luminity må kun administreres af erfarne læger med teknisk ekspertise i udførelse, aflæsning og forståelse af kontrast ultralydskardiogrammer og relevant genoplivningsudstyr skal være tilgængeligt i tilfælde af kardiopulmonale reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4).

Dosering

Intravenøs bolusinjektion ved non-lineær kontrastbilledteknik ved hvile og stress:

Anbefalet dosis er gentagne injektioner på 0,1-0,4 ml dispersion, efterfulgt af en 3-5 ml bolusdosis af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til injektion for at opretholde en optimal kontrastforstærkning. Totaldosis af perflutren bør ikke overstige 1,6 ml.

Intravenøs bolusinjektion ved grundlæggende kontrastbilledteknik ved hvile:

Anbefalet dosis er 10 mikroliter dispersion/kg ved langsom intravenøs bolusinjektion, efterfulgt af en 10 ml bolusdosis natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til injektion. Om nødvendigt kan endnu en dosis 10 mikroliter dispersion/kg efterfulgt af endnu en 10 ml bolusdosis af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til injektion administreres 5 minutter efter første injektion med henblik på at forlænge kontrastforstærkningen.

Intravenøs infusion ved non-lineær kontrastbilledteknik (hvile og stress) eller grundlæggende billedteknik ved hvile:

Anbefalet dosis via intravenøs infusion er 1,3 ml dispersion i tillæg til 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til injektion. Infusionshastigheden skal initialt være 4 ml/minut. For at opnå optimal billedforstærkning skal hastigheden titreres i det omfang det er nødvendigt, op til maksimalt 10 ml/minut.

Pædiatrisk population

Luminitys sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Patienter med nedsat leverfunktion

Luminity er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Anvendelse til denne patientgruppe bør ske på basis af en læges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Luminity er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Anvendelse til denne patientgruppe bør ske på basis af en læges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Ældre

Luminity er ikke blevet specifikt undersøgt hos ældre patienter. Anvendelse til denne patientgruppe bør ske på basis af en læges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Inden administration skal Luminity aktiveres i et mekanisk rysteudstyr, Vialmixeren (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for perflutren eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dette produkt må kun administreres intravenøst.

Luminity bør ikke anvendes med grundlæggende billeddiagnostiske teknikker til stress-ekkokardiografi eftersom virkning og sikkerhed er ikke undersøgt.

Patienter med ustabil kardiopulmonal status

Under kontrastforstærket ekkokardiografi er der forekommet alvorlige, inklusive fatale, kardiopulmonale reaktioner hos patienter under eller inden for 30 minutter efter administration af Luminity, heriblandt hos patienter med alvorlige hjerte- og lungesygdomme (se pkt. 4.8). Der bør udvises ekstrem forsigtighed, hvis man overvejer at administrere Luminity til patienter med ustabil kardiopulmonal status som for eksempel: ustabil angina, akut myokardieinfarkt, alvorlige ventrikulære arytmier, alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA IV) eller respirationssvigt. Luminity skal kun administreres til disse patienter efter omhyggelig afvejning af risici/fordele.

Kontrastforstærket ekkokardiografi må kun overvejes til sådanne patienter, hvis det er sandsynligt at resultaterne giver en ændring i den individuelle patientbehandling.

Patienter med ustabil kardiopulmonal status skal monitoreres under og mindst 30 minutter efter administration af Luminity. Hos disse patienter skal overvågningen inkludere måling af vitale parametre, elektrokardiografi og - hvis klinisk relevant - kutan oxygenmætning.

Genoplivningsudstyr og trænet personale skal altid være umiddelbart tilgængeligt. Hvis Luminity administreres direkte til patienten uden den mekaniske aktiveringsprocedure ved hjælp af Vialmixeren (se afsnit 6.6), vil produktet ikke have den forventede effekt.

Patienter med ARDS (adult respiratory distress syndrome), endokarditis, kunstige hjerteklapper, systemisk inflammation, sepsis, øget koagulationstendens og/eller recidiverende tromboembolisme
Luminity bør kun anvendes efter omhyggelig overvejelse, og en sådan anvendelse bør monitoreres tæt ved administration til patienter med ARDS (adult respiratory distress syndrome), endokarditis, kunstige hjerteklapper, akutte tilstande med systemisk inflammation eller sepsis, øget koagulationstendens og/eller recidiverende tromboembolisme.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaksi, anafylaktisk shock og anafylaktoide reaktioner, hypotension og angioødem) er blevet indberettet efter administration af Luminity, herunder hos patienter med tidligere allergisk(e) reaktion(er) på polyethylenglycol (se pkt. 6.1). Patienter skal monitoreres omhyggeligt og administration skal ske under ledelse af en læge, der har erfaring i behandling af overfølsomhedsreaktioner inklusive allergiske reaktioner, som kan kræve genoplivning. Genoplivningsudstyr og personale, der er trænet i dets anvendelse, skal være umiddelbart tilgængeligt.

Lungesygdom

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med klinisk signifikant lungesygdom, inklusive diffus interstitiel lungefibrose og svær kronisk obstruktiv lungesygdom, eftersom der har ikke været udført studier med disse patienter.

Seglcellesygdom

Ved brug efter markedsføringstilladelse rapporterede patienter med seglcellesygdom episoder med svære akutte smerter (vaso-okklusive smerter) kort efter indgivelse af perflutren-indeholdende mikrosfærer. Luminity bør anvendes med forsigtighed hos patienter med seglcellesygdom efter en nøje afvejning af fordele og risici fra den behandlende læges side.

Patienter med hjerteshunt

Luminitys sikkerhed hos patienter med højre-til-venstre, dobbeltsidig eller transitorisk højre-til-venstre hjerteshunt er ikke undersøgt. Hos disse patienter kan fosfolipidindkapslede mikrosfærer gå uden om lungerne og direkte i det arterielle kredsløb. Der bør udvises forsigtighed, når Luminity overvejes til disse patienter.

Patienter i respirator

Mikrosfærers sikkerhed hos patienter i respirator er ikke undersøgt. Der bør udvises forsigtighed, når Luminity overvejes til disse patienter.

Indgivelse og mekanisk aktiveringsprocedure

Luminity må ikke gives ved administrationsmåder, der ikke er specificerede i pkt. 4.2 (fx intra-arteriel injektion).

Hvis Luminity administreres direkte til patienten uden den mekaniske aktiveringsprocedure ved hjælp af Vialmixeren (se pkt. 6.6), vil produktet ikke have den forventede effekt.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er næsten ”natriumfrit”.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser, og der er ikke identificeret andre former for interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for perflutren under graviditet. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Amning

Det vides ikke, om Luminity udskilles i modermælk. Der bør derfor udvises forsigtighed, når Luminity administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Luminity påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, eftersom Luminity ikke har nogen farmakologisk effekt samt på grund af produktets farmakokinetiske og farmakodynamiske profil.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger indberettet i hovedforsøgene og de understøttende forsøg (i alt 2526 patienter) efter brug af Luminity er opstået indenfor minutter efter administration og er sædvanligvis svundne uden terapeutisk intervention indenfor 15 minutter.. De hyppigst indberettede bivirkninger er: hovedpine (2,0 %), rødme (1,0 %) og rygsmerter (0,9 %).

Liste over bivirkninger, i tabelform

Bivirkninger er indberettet med følgende hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Blod og lymfesystem	Ikke kendt: Vaso-okklusiv krise forårsaget af seglcelleanæmi
Immunsystemet	Ikke kendt: Allergilignende reaktioner, anafylaksi, anafylaktisk shock og anafylaktoide reaktioner, hypotension, angioødem, hævede læber, bronkospasme, rhinitis, hævelse i øvre luftveje, snørende fornemmelse omkring halsen, hævelse af ansigt, hævelse af øjet
Nervesystemet sygdomme	Almindelig: Hovedpine Ikke almindelig: Svimmelhed, dysgeusia Sjælden: Paræstesier Ikke kendt: Kramper, facial hypæstesi, bevidsthedstab
Øjne sygdomme	Ikke kendt: Unormalt syn
Hjerte sygdomme	Sjælden: Bradykardi, takykardi, palpitationer Ikke kendt: Hjertestop, Kounis-syndrom, ventrikulære arytmier (ventrikelflimren, ventrikeltakykardi, præmature ventrikulære kontraktioner), asystoli, atrieflimren, kardiell iskæmi, supraventrikulær takykardi, supraventrikulær arytmi
Vaskulære sygdomme	Almindelig: Ansigtssrødme Ikke almindelig: Hypotension Sjælden: Synkope, hypertension, perifer kulde
Luftveje, thorax og mediastinum sygdomme	Ikke almindelig: Dyspnø, halsirritation Sjælden: Vejtrækningsbesvær, hoste, tør hals

	Ikke kendt: Respirationsstop, nedsat iltning, hypoksi
Mave-tarm-kanalen sygdomme	Ikke almindelig: Abdominalsmerter, diarré, kvalme, opkastning Sjælden: Dyspepsi Ikke kendt: Tungelidelse
Hud og subkutane væv sygdomme	Ikke almindelig: Pruritus, øget svedtendens Sjælden: Udslæt, urticaria, erytem, erytematøst udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv sygdomme	Ikke almindelig: Rygsmerter Sjælden: Artralgi, flanksmerter, nakkesmerter, muskelkramper Ikke kendt: Muskelspasmer, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale gener, myalgi, hypertoni
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet sygdomme	Ikke almindelig: Brystsmerter, træthed, varmfølelse, smerter ved injektionsstedet Sjælden: Pyreksi, kulderystelser
Undersøgelser sygdomme	Sjælden: Abnormt elektrokardiogram

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De kliniske konsekvenser af overdosis af Luminicity kendes ikke. Enkelt-doser på op til 100 mikroliter dispersion/kg og gentagne doser på op til 150 mikroliter dispersion/kg har været veltolererede i kliniske Fase I forsøg. Behandling af overdosis bør omfatte understøttelse af alle vitale funktioner og prompte institution af symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: ultralydskontraststof, mikrosfærer af fosfolipider
ATC-kode: V08D A04

Produktet består af lipidindkapslede perflutrenmikrosfærer. Mikrosfærer i størrelsesordenen 1 til <10 µm diameter bidrager til kontrasteffekten ved at generere meget forstærkede ekkoer.

Ultralydsekkoer fra blod og biologiske bløddelsvæv, fx fedt og muskler, genereres på grund af små forskelle i vævenes ultrasoniske egenskaber ved grænsefladerne. Produktets ultrasoniske egenskaber er meget forskellige fra bløddelsvævs egenskaber og vil generere stærke ekkoer.

Da Luminicity består af mikrosfærer, der er stabile og små nok til transpulmonær passage, forstærkes ekkosignaler i venstre hjertehalvdel og det systemiske kredsløb.

Selvom det er påvist, at højere doser producerer en længerevarende kontrasteffekt, kan et præcist dosis-responsforhold ikke defineres.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Luminicitys farmakokinetiske egenskaber er undersøgt hos raske frivillige og patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) efter intravenøs administration af en dosis på 50 µl/kg.

Luminicitys perflutren-bestanddel clearedes hurtigt fra det systemiske kredsløb via lungerne. Procentdelen af perflutrendosis udskilt i ekspirationsluften var, på grund af de små mængder der blev givet og den manglende evne til at kvantificere lave niveauer af perflutren ved gas-chromatografi, ca.

50 % af den administrerede dosis. Hos de fleste patienter kunne perflutren ikke spores i blodet eller ekspirationsluften efter 4-5 minutter. Koncentrationer af perflutren i blodet vist at falde monoeksponentielt med en gennemsnitlig halveringstid på 1,3 minutter hos raske frivillige og 1,9 minutter hos KOL-patienter. Den systemiske clearance af perflutren var ensartet hos raske frivillige og KOL-patienter. Total lunge-clearance (CL_{lunge}) af perflutren vist ikke at være anderledes hos raske frivillige end hos KOL-patienter. CL_{lunge} fandtes at være betydeligt reduceret (51 %) hos kvinder sammenlignet med mænd (alle patienter). Disse resultater tyder på, at den overordnede systemiske elimination af perflutren er hurtig og ikke betydeligt reduceret hos KOL-patienter sammenlignet med raske frivillige. Der er udført Doppler-ultralydmålinger med Luminity i forbindelse med den farmakokinetiske evaluering af perflutren. Doppler-signalets intensitet svarede godt overens med de målte og ekstrapolerede perflutrenkoncentrationer i blodet. Tid til maksimal intensitet af Doppler-signal t_{max} vist at svare til perflutren blod, t_{max} (1,13 versus 1,77 minutter). Det observerede fald på 99 % i intensitet i Doppler-signal inden for 10 minutter ($t_{1/2}$ ca. 2 minutter) var i overensstemmelse med faldet i målelige blodniveauer af perflutren.

Der er i kliniske forsøg med Luminity anvendt almindelige grundlæggende og non-lineære billedteknikker (second harmonic, multipuls-fase og/eller amplitudemodulation) med såvel vedvarende som udløst acquisition

De naturligt forekommende fosfolipider i Luminity (se pkt. 6.1) fordeles i de endogene lipiddepoter i kroppen (fx leveren), hvorimod den syntetiske komponent (MPEG5000) i kliniske forsøg er vist at udskilles gennem urinen. Alle lipider metaboliseres til frie fedtsyrer. Farmakokinetik og metabolisme af MPEG5000 DPPE er ikke undersøgt hos mennesker.

Farmakokinetik hos specielle befolkningsgrupper

Eldre

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos ældre.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter med nyresygdom.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter med leversygdom.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af genotoksicitet, fertilitet, embryo-/føtaludvikling, fødsel eller post-natal udvikling samt lokal tolerance.

Der er i toksicitetsforsøg med enkeltdoser og gentagne doser på $\geq 0,3$ ml/kg til rotter og aber set abnorm vejrtrækning, ændringer i hjerterefrekvens samt nedsat aktivitet umiddelbart efter intravenøs injektion af Luminity. Højere doser, typisk ≥ 1 ml/kg, resulterede i sværere tegn, inklusiv passivitet og i visse tilfælde død. Disse niveauer er betragteligt over anbefalet maksimal klinisk dosis. Rotter behandlet med Luminity i 1 måned viste dosisrelateret, reversibel perivaskulær og peribronkiolær eosinofilinfiltration, akkumulering af alveolære makrofager og øget størrelse og antal af bægerceller i lungerne. Disse virkninger sås ved optagelsesniveauer ud over den maksimale humane optagelse, og er ikke relevant for klinisk brug.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholin (DPPC)

1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidsyre, mononatriumsalt (DPPA)

N-(methoxypolyethylenglycol
5000 carbamoyl)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3- phosphatidylethanolamin, mononatriumsalt
(MPEG5000 DPPE)
Natriumdihydrogenphosphat monohydrat
Dinatrium hydrogenphosphatheptahydrat
Natriumchlorid
Propylenglycol
Glycerol
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Dette produkt bør anvendes inden for 12 timer efter aktivering. Produktet kan reaktiveres i op til 48 timer efter initial aktivering og anvendes i op til 12 timer efter anden aktivering.

Efter aktivering: Må ikke opbevares over 30°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)

Opbevaringsforhold efter aktivering af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelse

1,5 ml væske i klar borosilicat Type I hætteglas, lukket med chlorbutyl elastomerisk stopper og forseglet med aluminiumkrave, der trækkes af med plastikknop.

Pakningsstørrelser: 1 eller 4 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Det er af yderste vigtighed at brugsvejledningen følges ved anvendelse af Luminuity, og at aseptiske procedurer overholdes omhyggeligt ved tilberedning. Som alle parenterale produkter, skal hætteglassene gennemses for partikler, og det skal tjekkes, at de er ubeskadigede. Inden produktet administreres, skal det aktiveres ved hjælp af Vialmixeren, et mekanisk rystestyr. Vialmixeren er ikke inkluderet i Luminuity-pakken, men leveres til lægen ved bestilling af pakken.

Luminuity aktiveres ved hjælp af Vialmixeren, som har en programmeret rystetid på 45 sekunder. Vialmixeren vil advare brugeren, hvis rystehastigheden varierer med 5 % eller mere under den ønskede hastighed. Den er også programmeret til at selv at lukke ned, og den vil med lys og lyd advare brugeren, hvis rystehastigheden overskrider den ønskede hastighed med 5 % eller falder mere end 10 % under den ønskede hastighed.

Aktiveringsproces og administration

- Hætteglasset skal aktiveres ved hjælp af Vialmixeren. Umiddelbart efter aktivering vil Luminuity fremstå som en mælket, hvid dispersion.

NB: hvis produktet står længere end 5 minutter efter aktivering, skal det genopløses ved at rystes 10 sekunder i hånden, inden det trækkes fra hætteglasset op i sprøjten. Luminuity skal anvendes inden for 12 timer efter aktivering. Produktet kan reaktiveres i op til 48 timer efter initial aktivering og

anvendes i op til 12 timer efter anden aktivering, uanset om det er opbevaret i køleskab eller ved stuetemperatur. Hætteglasset må ikke opbevares ved over 30 °C efter aktivering.

- Hætteglasset skal ventileres med steril kanyle eller steril ikke-silikoneret mini-lancet, inden dispersionen trækkes op.

- Dispersionen skal trækkes op ved hjælp af sprøjte med steril 18-20 g kanyle eller fastgjort på steril ikke-silikoneret mini-lancet. Hvis der anvendes nål, skal den placeres således at materialet trækkes fra midten af hætteglasset, der er vendt om. Der må ikke lukkes luft ind i hætteglasset. Produktet skal anvendes straks efter det er trukket op fra hætteglasset.

- Luminity kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til injektion.

Indholdet af hætteglasset er beregnet som enkeltdosis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lantheus EU Limited
Rocktwist House,
Block 1, Western Business Park
Shannon, Co. Clare V14 FW97
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/361/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 20. september 2006

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Luminity 150 mikroliter/ml gas og solvens til injektions-/infusionsvæske, dispersion
perflutren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder maksimalt $6,4 \times 10^9$ perflutrenindeholdende lipidmikrosfærer med en
gennemsnitlig diameter på 1,1-2,5 μm (ca. 150 mikroliter perflutregas per ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholin (DPPC),
1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidsyre, mononatriumsalt (DPPA),
N-(methoxypolyethylenglycol
5000 carbamoyl)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylethanolamin, mononatriumsalt
(MPEG5000 DPPE), natriumdihydrogenphosphat monohydrat, dinatrium
hydrogenphosphatheptahydrat, natriumchlorid, propylenglycol, glycerol, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

gas og solvens til injektions-/infusionsvæske, dispersion

1 x 1,5 ml enkeltdosis-hætteglas
4 x 1,5 ml enkeltdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter aktivering: anvendes inden for 12 timer

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Efter aktivering: Må ikke opbevares over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lantheus EU Limited
Rocktwist House,
Block 1, Western Business Park
Shannon, Co. Clare V14 FW97
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/361/001 4 enkeltdosis-hætteglas

EU/1/06/361/002 1 enkeltdosis-hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS-ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN,STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Luminity 150 mikroliter/ml gas og solvens til injektions-/infusionsvæske, dispersion
perflutren
Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

LOT:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Luminity 150 mikroliter/ml gas og solvens til injektions-/infusionsvæske, dispersion perflutren

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Luminity
3. Sådan skal du bruge Luminity
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Luminity er et kontraststof til ultralydsundersøgelser, som indeholder mikrosfærer (bittesmå bobler) af perflutren gas som det aktive stof.

Luminity er til diagnostisk brug. Det er et kontraststof (et lægemiddel, der gør kroppens indre nemmere at se i forbindelse med billedundersøgelser).

Luminity anvendes til at få et bedre billede (scanning) af hjertets kamre, især af venstre hjertekammer (ventrikel), under ekkokardiografien (en diagnostisk test, hvor hjertet fotograferes ved hjælp af ultralyd). Luminity anvendes til patienter med mistanke om eller bekræftet koronar hjertesygdom (blokering af de blodkar, der fører blodet til hjertemusklen), når billedet med ekkokardiografi uden kontraststof ikke er optimalt.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Luminity

Du må ikke få Luminity

- hvis du er allergisk over for perflutren eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Hvis du tidligere har haft en allergisk reaktion, efter at du har fået Luminity eller et andet kontraststof til ultralydsundersøgelser, skal du fortælle det til din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Luminity

- hvis du har fået at vide, at du har en hjerteshunt
- hvis du lider af en svær hjerte- eller lungesygdom, eller hvis du har brug for mekanisk hjælp til at trække vejret
- hvis du har kunstige hjerteklapper
- hvis du har akut inflammation/blodforgiftning
- hvis du har hyperaktivt koaguleringsystem (problemer med blodets koagulering) eller tilbagevendende blodpropper
- hvis du har en leversygdom
- hvis du har en nyresygdom

- hvis du har seglcellesygdom
- hvis du tidligere har haft en allergisk reaktion på polyethylenglycol

Børn og unge

Luminity må ikke bruges til børn eller unge (under 18 år), fordi Luminitys virkning på disse aldersgrupper er ikke undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Luminity

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du får Luminity.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Luminity påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Luminity indeholder natrium.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. det er næsten "natriumfrit".

Luminity indeholder propylenglycol.

Dette lægemiddel indeholder 103,5 mg/ml propylenglycol, hvilket svarer til 182,2 mg i hvert hætteglas.

3. Sådan skal du bruge Luminity

Du vil, inden eller under ultralydsundersøgelsen, få Luminity af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring med denne type undersøgelser. Lægen eller sygeplejersken vil beregne den rigtige dosis.

Luminity er til intravenøs anvendelse (direkte indsprøjtning i en vene). Før brug skal dette lægemiddel aktiveres ved at omryste det i et mekanisk udstyr, Vialmixeren, der leveres til de læger, som skal klargøre lægemidlet. Dette sikrer, at lægemidlet omrystes korrekt og i så lang tid, at der opstår en "dispersion" af mikrosfærer med perflutren gas af den rigtige størrelse for at opnå et billede af god kvalitet.

Luminity indsprøjtes derefter i en vene enten som en "bolusinjektion" (hvor alt lægemiddel indsprøjtes på en gang) eller som en infusion (drop) efter fortynding med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til injektion. Lægen kan undertiden vælge at give to indsprøjtninger i forbindelse med ultralydsundersøgelsen. Dosis og den måde, Luminity gives på, afhænger af den teknik, der bruges til ekkokardiografien.

Hvis du får for meget Luminity

Overdosering er ikke sandsynlig, eftersom lægemidlet gives af en læge. I tilfælde af en overdosering træffer lægen de nødvendige foranstaltninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle patienter kan opleve allergilignende reaktioner, som f.eks. hævet ansigt. Der er imidlertid en risiko for, at disse allergilignende reaktioner kan blive alvorlige og kan omfatte anafylaktiske shock (en alvorlig, potentielt livstruende allergisk reaktion). Nogle patienter har oplevet hjerteproblemer, herunder blodprop i hjertet og hjertestop, efter allergiske reaktioner. Derudover kan nogle patienter opleve kramper, som kan forbindes med disse allergiske reaktioner.

Der er forekommet hjerte- og åndedrætsproblemer, herunder hjertestop, hos nogle patienter. Disse bivirkninger blev indberettet sjældent i kliniske forsøg, og hyppigheden kendes ikke i forbindelse med rapporter efter markedsføring.

Patienter med seglcellesygdom har rapporteret seglcellekrise, der almindeligvis beskrives som kraftige rygsmerter, efter at de har fået Luminity.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

Hovedpine, ansigtsrødme.

Ualmindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Svimmelhed
- Ændret smagssans
- Lavt blodtryk
- Vejtrækningsbesvær, halsirritation,
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Øget svedtendens
- Rygsmerter, brystmerter
- Voldsom træthed
- Følelse af varme og
- Smerter ved indsprøjtningstedet.

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1000 personer)

- Følelsesløshed, prikken eller brænden
- Ændret hjerteslag, hjertebanken (dit hjerte banker hårdere eller uregelmæssigt)
- Utilpashed
- Højt blodtryk
- Kolde fingre og tæer
- Vejtrækningsbesvær, hoste, tør hals, synkebesvær
- Udslæt, rødme af huden
- Ledsmarter, sidestik, nakkesmerter, muskelkramper, feber, muskelstivhed og
- Unormalt elektrokardiogram.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- seglcellekrise
- bevidstløshed,
- følelsesløshed i ansigtet
- hævelse af øjet
- unormalt syn

Disse bivirkninger forsvinder som regel hurtigt og uden behandling.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Luminity utilgængeligt for børn.

Brug ikke Luminity efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Inden aktivering (omrystning), opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
Efter aktivering (omrystning), må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Du skal have fået dispersionen inden for 12 timer efter aktivering (omrystning).

Lægemidlet kan genaktiveres op til 48 timer efter den første aktivering og skal anvendes inden for 12 timer efter anden aktivering.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Luminity indeholder:

Aktivt stof er; perflutren. Hver ml indeholder højst $6,4 \times 10^9$ perflutren-holdige lipid-bobler, med en gennemsnitlig diameter på 1,1-2,5 mikrometer. Mængden af perflutrens i hver ml er ca. 150 mikroliter.

Øvrige indholdsstoffer er: 1,2-**dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholin** (DPPC), 1,2-**dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidsyre**, mononatriumsalt (DPPA), *N*-(**methoxypolyethylenglycol** **5000** carbamoyl)-1,2-**dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylethanolamin**, mononatriumsalt (MPEG5000 DPPE), natriumdihydrogenphosphat monohydrat, dinatriumhydrogenphosphatseptahydrat, natriumchlorid, propylenglycol, glycerol, vand til injektionsvæsker.

Luminity's udseende og pakningstørrelse

Luminity er en gas og solvens til dispersion til indsprøjtning eller infusion. Inden aktivering af Luminity, er indholdet i hætteglasset en farveløs, ensartet klar til gennemsigtigt væske. Efter aktivering fremstår produktet som en mælket, hvid væske.

Det fås i pakker af 1 eller 4 enkeltdosis-hætteglas med 1,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Lantheus EU Limited
Rocktwist House,
Block 1, Western Business Park
Shannon, Co. Clare V14 FW97
Irland

Tlf: +353 1 223 3542

Fremstiller

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret i

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. **Error! Hyperlink reference not valid.**

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Det er af yderste vigtighed at brugsvejledningen følges ved anvendelse af Luminity og aseptiske procedurer omhyggeligt overholdes ved tilberedning. Som alle parenterale produkter, skal hætteglassene gennemses for partikler, og det skal tjekkes, at de er ubeskadigede. Inden produktet administreres, skal det aktiveres ved hjælp af Vialmixeren, et mekanisk rystestyr. Vialmixeren er ikke inkluderet i Luminity-pakken, men leveres til lægen ved bestilling af pakken.

Luminity aktiveres ved hjælp af Vialmixeren, som har en programmeret rystetid på 45 sekunder. Vialmixeren vil advare brugeren hvis rystehastigheden varierer med 5 % eller mere under den ønskede hastighed. Den er også programmeret til at selv at lukke ned, og vil med lys og lyd advare brugeren hvis rystehastigheden overskrider den ønskede hastighed med 5 % eller falder mere end 10 % under den ønskede hastighed.

Aktiveringsproces og administration

- Hætteglasset skal aktiveres ved hjælp af Vialmixeren. Umiddelbart efter aktivering vil Luminity fremstå som en mælket, hvid dispersion.

NB: hvis produktet står længere end 5 minutter efter aktivering, skal det genopløses ved at rystes 10 sekunder i hånden, inden det trækkes fra hætteglasset op i sprøjten. Luminity skal anvendes inden for 12 timer efter aktivering. Produktet kan reaktiveres i op til 48 timer efter initial aktivering og anvendes i op til 12 timer efter anden aktivering, uanset om det er opbevaret i køleskab eller ved stuetemperatur. Hætteglasset skal opbevares ved under 30 °C efter aktivering.

- Hætteglasset skal ventileres med steril kanyle eller steril ikke-silikoneret mini-lancet inden dispersionen trækkes op.

- Dispersionen skal trækkes op ved hjælp af sprøjte med steril 18-20 g kanyle eller fastgjort på steril ikke-silikoneret mini-lancet. Hvis der anvendes nål, skal den placeres således at materialet trækkes fra midten af hætteglasset, der er vendt om. Der må ikke lukkes luft ind i hætteglasset. Produktet skal anvendes straks efter det er trukket op fra hætteglasset.

- Luminity kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion eller glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til injektion.

Indholdet af hætteglasset er beregnet som enkeltdosis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.