

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Luminity 150 microlitros/ml gás e veículo para dispersão injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém, no máximo, $6,4 \times 10^9$ microsferas lipídicas contendo perflutreno com diâmetro médio no intervalo de 1,1-2,5 micrómetros (μm). A quantidade aproximada de gás perflutreno em cada ml é de 150 microlitros (μl).

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml contém 2,679 mg de sódio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gás e veículo para dispersão injetável ou para perfusão

Líquido incolor, uniformemente límpido a translúcido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

O Luminity é um agente realçante de contraste de ultrassons para utilização em doentes adultos cuja ecocardiografia sem contraste foi subótima (subótima é considerada para indicar que, pelo menos, dois dos seis segmentos na vista das 4 ou 2 cavidades do limite ventricular não foram avaliáveis) e que tenham doença arterial coronária suspeita ou estabelecida, para opacificar as cavidades cardíacas e melhorar a delimitação do limite endocárdico do ventrículo esquerdo tanto em repouso como em esforço.

4.2 Posologia e modo de administração

O Luminity só deverá ser administrado por médicos experientes com conhecimentos técnicos na realização e interpretação de ecocardiogramas de contraste e, em caso de reações cardiopulmonares ou de hipersensibilidade, deve estar disponível equipamento de reanimação adequado (ver secção 4.4).

Posologia

Injeção intravenosa em bólus utilizando a técnica de imagiologia de contraste não linear em repouso e em esforço:

A dose recomendada consiste em injeções múltiplas de 0,1 a 0,4 ml de dispersão, seguidas de um bólus de 3 a 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50 mg/ml (5 %) para manter ótimo o realce do contraste. A dose total de perflutreno não deverá exceder 1,6 ml.

Injeção intravenosa em bólus utilizando a técnica de imagiologia fundamental em repouso:

A dose recomendada é de 10 microlitros de dispersão/kg por injeção intravenosa em bólus lento, seguida de um bólus de 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose

50 mg/ml (5 %). Se necessário, 5 minutos após a primeira injeção, pode ser administrada uma segunda dose de 10 microlitros de dispersão/kg, seguida de um segundo bólus de 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50 mg/ml (5 %) para prolongar o realce do contraste.

Perfusão intravenosa utilizando a técnica de imagiologia de contraste não linear (repouso e esforço) ou a técnica de imagiologia fundamental em repouso:

A dose recomendada é administrada através de uma perfusão intravenosa de 1,3 ml de dispersão adicionados a 50 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50 mg/ml (5 %). A taxa de perfusão deverá ser iniciada a 4 ml/minuto, mas ajustada conforme o necessário para alcançar uma potenciação ótima da imagem, sem exceder 10 ml/minuto.

População pediátrica:

A eficácia e segurança de Luminity ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes até aos 18 anos. Não existem dados disponíveis.

Doentes com compromisso hepático

O Luminity não foi estudado especificamente em doentes com compromisso hepático. A utilização neste grupo de pacientes deve basear-se numa avaliação dos riscos e benefícios realizada pelo médico.

Doentes com compromisso renal

O Luminity não foi estudado especificamente em doentes com compromisso renal. A utilização neste grupo de pacientes deve basear-se numa avaliação dos riscos e benefícios realizada pelo médico.

Doentes idosos

O Luminity não foi estudado especificamente em doentes idosos. A utilização neste grupo de pacientes deve basear-se numa avaliação dos riscos e benefícios realizada pelo médico.

Modo de administração

Via intravenosa.

Antes da administração de Luminity, o produto tem de ser ativado utilizando um dispositivo de agitação mecânica, o Vialmix (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este produto só deverá ser administrado por via intravenosa.

O Luminity não deverá ser utilizado com a técnica de imagiologia fundamental para a ecocardiografia em esforço uma vez que a eficácia e a segurança não foram estabelecidas.

Doentes com estado cardiopulmonar instável

Durante a ecocardiografia realçada com contraste ocorreram reações cardiopulmonares graves, incluindo mortes, durante a administração ou até 30 minutos após a administração do Luminity aos doentes, incluindo aos com doenças cardíacas e pulmonares graves (ver secção 4.8). Deverá ter-se muita precaução quando se considerar a administração do Luminity a doentes com estado cardiopulmonar instável, por exemplo: angina instável, enfarte miocárdico agudo, arritmias ventriculares graves, insuficiência cardíaca grave (NYHA IV) ou insuficiência respiratória grave. O Luminity apenas deve ser administrado a estes doentes após uma avaliação cuidadosa do benefício/risco.

A ecocardiografia realçada com contraste apenas deve ser considerada nestes doentes se for provável que os resultados obtidos conduzam a uma alteração no controlo individual do doente.

Os doentes com estado cardiopulmonar instável devem ser monitorizados durante a administração e, pelo menos, até 30 minutos após a administração do Luminity. Para estes doentes a monitorização deve incluir determinações dos sinais vitais, eletrocardiografia e, se clinicamente adequado, saturação de oxigénio cutânea. Têm de estar sempre prontamente disponíveis equipamento de reanimação e pessoal treinado.

Doentes com síndrome de sofrimento respiratório agudo no adulto, endocardite, coração com válvulas prostéticas, estados agudos de inflamação sistémica ou sépsis, estados conhecidos de coagulação hiperativa e/ou tromboembolismo recorrente

O Luminity apenas deve ser administrado após consideração cuidadosa e a utilização deve ser cuidadosamente monitorizada durante a administração em doentes com síndrome de sofrimento respiratório agudo no adulto, endocardite, coração com válvulas prostéticas, estados agudos de inflamação sistémica ou sépsis, estados conhecidos de coagulação hiperativa e/ou tromboembolismo recorrente.

Reações de hipersensibilidade

Após a administração de Luminity foram notificadas reações de hipersensibilidade imediatas graves (por ex.: anafilaxia, choque anafilático e reações anafilatóides, hipotensão e angioedema), incluindo em doentes que já tinham tido reação(ões) alérgica(s) ao polietilenoglicol (ver Secção 6.1). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e a administração deve ser feita sob orientação de um médico experiente no controlo de reações de hipersensibilidade, incluindo reações alérgicas graves, que podem requerer reanimação. Têm de estar prontamente disponíveis equipamento de emergência e pessoal treinado na sua utilização.

Doença pulmonar

Deverá ter-se precaução em doentes com doença pulmonar clinicamente significativa, incluindo fibrose pulmonar intersticial difusa e doença pulmonar obstrutiva crónica grave, uma vez que não foram realizados estudos nestes doentes.

Doença de células falciformes

Na utilização pós-comercialização, os doentes com doença de células falciformes notificaram episódios de dor aguda intensa (dor vaso-oclusiva) pouco tempo após a administração de microsferas contendo perflutreno. O Luminity deve ser utilizado com precaução em doentes com doença de células falciformes após uma avaliação risco-benefício rigorosa pelo médico.

Doentes com *shunts* cardíacos

A segurança do Luminity em doentes com *shunts* cardíacos da direita para a esquerda, bidirecionais ou temporários da direita para a esquerda não foi ainda estudada. Nestes doentes, as microsferas fosfolipídicas encapsuladas poderão atravessar os pulmões e entrar diretamente na circulação arterial. Deverá ter-se precaução ao considerar a administração de Luminity a estes doentes.

Doentes com ventilação mecânica

A segurança das microsferas em doentes com ventilação mecânica não foi estabelecida. Deverá ter-se precaução ao considerar a administração de Luminity a estes doentes.

Administração e procedimento mecânico de ativação

O Luminity não deve ser administrado por métodos não especificados na secção 4.2 (por ex. Injeção por via intra-arterial).

Se o Luminity for administrado diretamente ao doente sem passar pelo procedimento de ativação mecânica utilizando o Vialmix (ver secção 6.6), o produto não irá produzir o efeito a que se destina.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação e não foram identificadas outras formas de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita a perflutreno, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Este medicamento só deve ser receitado a mulheres grávidas com muita precaução.

Aleitamento

Não se sabe se o Luminity é excretado no leite materno humano. Por conseguinte, deverá ter-se precaução ao administrar Luminity a mulheres que estejam a amamentar.

Fertilidade

Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Dado que o Luminity não tem qualquer efeito farmacológico, e com base nos seus perfis farmacocinético e farmacodinâmico, é esperado que a influência sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas seja nula ou negligenciável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas após a utilização de Luminity em ensaios de referência e de suporte (total de 2.526 doentes) ocorreram minutos após a administração e resolveram-se geralmente sem intervenção terapêutica no prazo de 15 minutos. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram: cefaleias (2,0 %), rubor (1,0 %) e dor lombar (0,9 %).

Tabela de reações adversas

As reações adversas foram notificadas com as seguintes frequências (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100a < 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1.000a < 1/100$; raras $\geq 1/10.000a < 1/1.000$; muito raras $< 1/10.000$), desconhecidas (dados insuficientes para uma estimativa). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecidas: Crise vaso-oclusiva da anemia de células falciformes
Doenças do sistema imunitário	Desconhecidas: Reações alérgicas, anafilaxia, choque anafilático e reações do tipo anafilatóide, hipotensão e angioedema, lábios inchados, broncospasmo, rinite, inchaço das vias respiratórias superiores, compressão na garganta, edema facial, olhos inchados
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: cefaleias Pouco frequentes: tontura, disgeusia Raras: parestesia Desconhecidas: convulsões, hipoestesia facial, perda de consciência
Afeções oculares	▪ Desconhecidas: alterações da visão

Cardiopatias	Raras: bradicardia, taquicardia, palpitações <ul style="list-style-type: none"> ▪ Desconhecidas: parada cardíaca, síndrome de Kounis, arritmias ventriculares (fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular, contrações ventriculares prematuras), assistolia, fibrilhação auricular, isquemia cardíaca, taquicardia supraventricular, arritmia supraventricular
Vasculopatias	Frequentes: rubor Pouco frequentes: hipotensão Raras: síncope, hipertensão, arrefecimento periférico
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes: dispneia, garganta irritada Raras: dificuldade respiratória, tosse, garganta seca Desconhecidas: Parada respiratória, diminuição da oxigenação, hipoxia
Doenças gastrintestinais	Pouco frequentes: dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, Raras: dispepsia Desconhecidas: afeção da língua
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes: prurido, sudação aumentada Raras: erupção cutânea, urticária, eritema, exantema eritematoso
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes: dor lombar Raras: artralgia, dor lateral, dor no pescoço, câibra muscular Desconhecidas: Espasmo muscular, dor e desconforto musculoesquelético, mialgia, hipertonia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes: dor torácica, fadiga, sensação de calor, dor no local da injeção Raras: pirexia, calafrios
Exames complementares de diagnóstico	Raras: eletrocardiograma anormal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não se conhecem as consequências clínicas da sobredosagem com o Luminity. Doses únicas até 100 microlitros de dispersão/kg e doses múltiplas até 150 microlitros de dispersão/kg foram bem toleradas nos ensaios clínicos de Fase I. O tratamento de uma sobredosagem deverá ser orientado para o suporte de todas as funções vitais e a instituição rápida de terapêutica sintomática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: meios de contraste para ultrassonografia, microsferas de fosfolípidos, Código ATC: V08D A04

O produto consiste em microsferas de perflutreno encapsuladas por lípidos. As microsferas no intervalo de diâmetros de 1 a < 10 µm contribuem para o efeito de contraste ao gerarem reflexão (ecos) bastante realçada.

Os ecos de ultrassonografia do sangue e dos tecidos biológicos moles, tais como o tecido adiposo e o muscular, são gerados em interfaces devido a pequenas diferenças nas propriedades ultrassónicas dos

tecidos. As propriedades ultrassónicas do produto são muito diferentes das dos tecidos moles e geram ecos fortes.

Como o Luminity consiste em microsferas que são estáveis e suficientemente pequenas para a passagem transpulmonar, são obtidos sinais de eco realçados no lado esquerdo do coração e na circulação sistémica.

Não é possível definir uma relação rigorosa dose/resposta, ainda que as doses mais elevadas tenham demonstrado produzir um efeito de contraste de maior duração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do Luminity foram avaliadas em indivíduos saudáveis normais e em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) após administração intravenosa de uma dose de 50 µl/kg do produto.

O componente perflutreno do Luminity foi rapidamente depurado da circulação sistémica através dos pulmões. A percentagem da dose de perflutreno excretada no ar expirado foi de aproximadamente 50 % da dose administrada devido às pequenas quantidades de perflutreno administradas e à incapacidade de quantificar os níveis baixos de perflutreno por cromatografia em fase gasosa. Na maior parte dos indivíduos, após 4-5 minutos, o perflutreno foi indetetável no sangue e no ar expirado. As concentrações de perflutreno no sangue mostraram um declínio do tipo monoexponencial com uma semivida média de 1,3 minutos em indivíduos saudáveis e de 1,9 minutos em indivíduos com DPOC. A depuração sistémica de perflutreno foi semelhante em indivíduos saudáveis e em indivíduos com DPOC. A depuração pulmonar total (Cl_{pulm}) do perflutreno mostrou não ser diferente em indivíduos saudáveis em comparação com indivíduos com DPOC. Verificou-se que a Cl_{pulm} era significativamente reduzida (51 %) nas mulheres em comparação com os homens (para todos os indivíduos). Estes resultados sugerem que a eliminação sistémica global do perflutreno é rápida e não é significativamente reduzida nos doentes com DPOC em comparação com indivíduos normais. Foram efetuadas medições Doppler de ultrassons com o Luminity em conjunto com a avaliação farmacocinética do perflutreno. A intensidade do sinal Doppler teve uma boa correspondência com as concentrações medidas e extrapoladas de perflutreno no sangue. O tempo para a obtenção da intensidade máxima do sinal Doppler t_{max} mostrou ser semelhante ao t_{max} para o perflutreno no sangue (1,13 *versus* 1,77 minutos). A queda de 99% na intensidade do sinal Doppler observado no prazo de 10 minutos ($t_{1/2}$ aproximadamente 2 minutos) esteve em concordância com o declínio nos níveis sanguíneos mensuráveis de perflutreno.

Em estudos clínicos com Luminity foram utilizadas técnicas de imagiologia fundamental e não linear (segunda harmónica, fase multipulso e/ou modulação da amplitude) utilizando aquisição contínua e disparada.

Os fosfolípidos naturais presentes no Luminity (ver secção 6.1) são distribuídos pelas reservas lipídicas endógenas do corpo (por exemplo, fígado), enquanto que o componente sintético (MPEG5000) mostrou ser excretado na urina em estudos pré-clínicos. Todos os lípidos são metabolizados em ácidos gordos livres. A farmacocinética e o metabolismo do MPEG5000 DPPE não foram ainda avaliados em humanos.

Farmacocinética em grupos populacionais especiais

Idosos

A farmacocinética não foi estudada especificamente em idosos.

Compromisso renal

A farmacocinética não foi estudada especificamente em doentes com doença renal.

Compromisso hepático

A farmacocinética não foi estudada especificamente em doentes com doença hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco particular para os seres humanos com base nos estudos convencionais de genotoxicidade, fertilidade, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal e tolerância local.

Em estudos sobre toxicidade com doses únicas e doses repetidas em ratos e macacos, observaram-se respiração alterada, alterações na frequência cardíaca e diminuição da atividade pouco após a injeção intravenosa de Luminity em doses $\geq 0,3$ ml/kg. Doses mais elevadas do produto, tipicamente ≥ 1 ml/kg, originaram sinais mais graves, incluindo falta de resposta e ocasionalmente morte. Estes níveis estão substancialmente acima da dose clínica máxima recomendada. Os ratos tratados com Luminity durante 1 mês apresentaram, dependendo da dose, infiltração eosinófila peribrônquilar e perivascular reversível, acumulação alveolar de macrófagos e aumento do tamanho e do número das células de *Goblet* nos pulmões. Estes efeitos foram observados com níveis de exposição muito acima da exposição humana máxima, indicando pouca relevância para a utilização clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

1,2-dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-fosfatidilcolina (DPPC)
Sal monossódico de 1,2-dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-ácido fosfático (DPPA)
Sal monossódico de *N*-(metoxipolietileno glicol 5000 carbamoílo)-1,2-dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamina (MPEG5000 DPPE)
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado
Cloreto de sódio
Propilenoglicol
Glicerol
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

O produto deve ser utilizado 12 horas após a ativação. O produto pode ser reativado até 48 horas após a ativação inicial e utilizado até 12 horas após a segunda ativação.

Após a ativação: não conservar acima de 30°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conserve no frigorífico (2°C - 8°C)

Condições de conservação do medicamento após ativação, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,5 ml de líquido num frasco para injetáveis em vidro do tipo I borossilícico transparente com rolha de liofilização de elastómero clorobutilo e selado com cápsula de alumínio com um botão de plástico do tipo *flip-off*.

A embalagem pode ser de 1 ou 4 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

É essencial seguir as instruções de utilização e manuseamento do Luminity e aderir a procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação. Como os demais produtos parentéricos, os frascos para injetáveis têm de ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e à integridade dos frascos para injetáveis. Antes de administrar o produto, este tem de ser ativado utilizando o Vialmix, um dispositivo de agitação mecânica. O Vialmix não está incluído na embalagem do Luminity, mas será fornecido aos profissionais dos cuidados de saúde ao encomendar a embalagem.

O Luminity é ativado utilizando o Vialmix, que tem um tempo de agitação programado de 45 segundos. O Vialmix irá alertar o operador se a frequência de agitação for inferior a 5 % ou mais da frequência pretendida. Está também programado para se desligar e fornecer avisos visuais e sonoros se a frequência de agitação exceder a frequência pretendida em 5% ou estiver abaixo da frequência pretendida em 10%.

Processo de ativação e administração

- O frasco para injetáveis deve ser ativado utilizando o Vialmix. Imediatamente após a ativação, o Luminity tem o aspeto de uma dispersão branca leitosa.

Nota: se o produto ficar em repouso durante mais de 5 minutos após a ativação, deverá ser ressuspensão com 10 segundos de agitação manual antes de ser retirado, com seringa, do frasco para injetáveis. O Luminity deverá ser utilizado no prazo de 12 horas após a ativação. O produto pode ser reativado até 48 horas após a ativação inicial e utilizado até 12 horas após a segunda ativação, quer seja conservado sob refrigeração ou à temperatura ambiente. Não conserve o frasco para injetáveis acima dos 30°C após a ativação.

- A rolha do frasco para injetáveis deve ser perfurada com uma agulha de seringa estéril ou com uma *mini-spike* não siliconada estéril antes de retirar a dispersão.

- A dispersão deve ser retirada do frasco para injetáveis utilizando uma seringa com uma agulha estéril de 18 a 20 gauge ou anexa a uma *mini-spike* não siliconada estéril. Quando se utilizar uma agulha, esta deverá ser posicionada de forma a retirar o material do meio do líquido no frasco para injetáveis invertido. Não deve ser injetado ar para o interior do frasco para injetáveis. O produto deve ser utilizado imediatamente após ser retirado do frasco para injetáveis.

- O Luminity pode ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5 %).

O conteúdo do frasco para injetáveis destina-se apenas a utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/361/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de Setembro de 2006

Data da última renovação: 15 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricantes responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco seja modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas do perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Luminity 150 microlitros/ml gás e veículo para dispersão injetável ou para perfusão perflutreno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém, no máximo, $6,4 \times 10^9$ microsferas lipídicas contendo perflutreno com diâmetro médio no intervalo de 1,1-2,5 μm (aproximadamente 150 microlitros de gás perflutreno por ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: 1,2-dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-fosfatidilcolina (DPPC), sal monossódico de 1,2-dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-ácido fosfatídico (DPPA), sal monossódico de *N*-(metoxipolietileno glicol 5000 carbamoílo)-1,2-dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamina (MPEG5000 DPPE), dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, cloreto de sódio, propilenoglicol, glicerol, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Gás e veículo para dispersão injetável ou para perfusão

1 x frascos para injetáveis de dose unitária de 1,5 ml
4 x frascos para injetáveis de dose unitária de 1,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após ativação: utilizar em 12 horas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Após ativação: não conservar acima de 30°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/361/001 4 frascos para injetáveis de dose unitária
EU/1/06/361/002 1 frasco para injetáveis de dose unitária

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para a não inclusão de informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Luminity 150 microlitros/ml gás e veículo para dispersão injetável ou para perfusão
perflutreno
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

LOT:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Luminity 150 microlitros/ml gás e veículo para dispersão injetável ou para perfusão perflutreno

Leia com atenção este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Luminity e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Luminity
3. Como utilizar Luminity
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Luminity
6. Outras informações

1. O que é Luminity e para que é utilizado

O Luminity é um agente de contraste para ultrassonografia, que contém microesferas (bolhas minúsculas) de gás perflutreno como substância ativa.

O Luminity é apenas para uso em diagnóstico. É um agente de contraste (um medicamento que ajuda a tornar visíveis as estruturas internas do corpo durante exames imagiológicos).

O Luminity é utilizado em adultos para ajudar a obter imagens mais nítidas das cavidades cardíacas, sobretudo do ventrículo esquerdo durante uma ecocardiografia (exame de diagnóstico por ultrassons através do qual se obtém uma imagem do coração). O Luminity é administrado em doentes com doença arterial coronária suspeita ou estabelecida (obstrução dos vasos sanguíneos do coração), quando a imagem obtida através de uma ecocardiografia sem contraste não é suficientemente boa.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Luminity

Não utilize Luminity

-se tem alergia ao perflutreno ou a qualquer outro componente de Luminity (indicados na secção 6).

Informe o seu médico no caso de já ter tido uma reação alérgica com Luminity ou com outro agente de contraste para ultrassonografia.

Advertências e Precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Luminity

- se lhe disseram que tem um *shunt* cardíaco
- se tiver doenças pulmonares ou cardíacas graves ou se necessitar de aparelho mecânico para respirar
- se tiver uma válvula artificial no coração
- se tiver uma inflamação aguda grave/sepsia
- se tiver um sistema hiperativo de coagulação (problemas de coagulação sanguínea) ou tromboembolismo recorrente (coágulos sanguíneos)
- se tiver doença hepática
- se tiver doença renal
- se tiver doença de células falciformes

- se já tiver tido alguma reação alérgica ao polietilenoglicol

Crianças e adolescentes

O Luminity não deverá ser administrado em crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos) uma vez que não foram realizados estudos nestes estes grupos.

Outros medicamentos e Luminity

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico se estiver grávida ou a amamentar e consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Luminity lhe ser administrado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Luminity não tem qualquer efeito na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Luminity contém sódio.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e. é essencialmente "isento de sódio".

Luminity contém propilenoglicol.

Este medicamento contém 103,5 mg/ml de propilenoglicol, o que é equivalente a 182,2 mg em cada frasco.

3. Como utilizar Luminity

O Luminity é administrado antes ou durante o seu exame de ultrassonografia por profissionais dos cuidados de saúde, tais como médicos, que têm experiência neste tipo de exame. Estes profissionais dos cuidados de saúde irão calcular a dose adequada para si.

O Luminity é para administração por via intravenosa (injeção administrada diretamente na veia). Antes de administrar o medicamento, este tem de ser ativado através de um dispositivo de agitação mecânica chamado Vialmix, que é fornecido aos profissionais dos cuidados de saúde que necessitam de preparar este medicamento. Este procedimento assegura que o medicamento é corretamente agitado pelo tempo necessário para que se dê a “dispersão” das microesferas de gás perflutreno na medida certa para garantir uma boa qualidade da imagem.

O Luminity é então administrado na veia por injeção em “bólus” (administrada de uma vez só) ou por perfusão (solução intravenosa) após ter sido diluído com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou glucose 50 mg/ml (5 %). Em alguns casos, o seu médico poderá optar por utilizar duas injeções para completar o exame de ultrassonografia. O método utilizado e a determinação da dose de Luminity dependem da técnica utilizada na ecocardiografia.

Se lhe for administrado mais Luminity do que deveria

A probabilidade de uma sobredosagem é escassa uma vez que o medicamento é administrado por um médico, Em caso de sobredosagem, o médico tomará as medidas adequadas.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, **embora** estes não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns doentes podem sofrer reações de tipo alérgico, tais como inchaço da face. No entanto, existe o risco de que estas reações do tipo alérgico se tornem graves e possam incluir choque anafilático (uma reação alérgica grave que pode potencialmente colocar a sua vida em risco). Alguns doentes sofreram

problemas cardíacos, incluindo ataque cardíaco e paragem cardíaca, após reações de tipo alérgico. Adicionalmente, alguns doentes podem ter convulsões, que podem estar associadas a estas reações alérgicas.

Ocorreram problemas cardíacos ou respiratórios, incluindo paragem cardíaca, em alguns doentes. Em estudos clínicos, estas reações foram raramente reportadas e, para relatórios após introdução no mercado, a frequência é desconhecida. Doentes com doença de células falciformes notificaram uma crise de células falciformes, geralmente descrita como dor de costas intensa, após receberem Luminity.

Efeitos secundários frequentes (pode afetar 1 a 10 doentes)

Cefaleias, rubor (vermelhidão).

Efeitos secundários pouco frequentes (pode afetar 1 em 100 doentes)

- Tonturas,
- alteração do paladar,
- pressão arterial baixa,
- dificuldade em respirar, garganta irritada,
- dor abdo-minal, diarreia, náuseas (sentir-se enjoado), vômitos,
- comichão,
- sudação aumentada,
- dor nas costas (dor lombar), dor no peito (dor torácica),
- fadiga,
- sensação de calor e
- dor no local da injeção.

Efeitos secundários raros (pode afetar 1 em 1000 doentes)

- Entorpecimento, sensação de formigueiro ou ardor,
- frequência cardíaca alterada, palpitações (sentir o coração a bater mais forte ou de forma irregular),
- sensação de desmaio,
- aumento da pressão arterial,
- arrefecimento periférico,
- problemas respiratórios, tosse, garganta seca, dificuldade em engolir,
- erupção cutânea, vermelhidão da pele,
- dor nas articulações, dor lateral, dor no pescoço, câimbra muscular, febre, rigidez muscular e
- electrocardiograma anormal.

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- crise de células falciformes
- perda de consciência,
- face dormente
- inchaço dos olhos
- e perturbação da visão

Estes efeitos secundários geralmente desaparecem rapidamente sem qualquer tratamento.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Luminity

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Luminity após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo a seguir a VAL.

Antes da ativação (agitação), conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Após a ativação (agitação), não conservar acima de 30°C.

A dispersão deve ser-lhe administrada até 12 horas após a ativação (agitação).

O produto pode ser reativado até 48 horas após a ativação inicial e utilizado até 12 horas após a segunda ativação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Luminity

A substância ativa é o perflutreno. Cada ml contém, no máximo, $6,4 \times 10^9$ microsferas lipídicas contendo perflutreno com diâmetro médio no intervalo de 1,1-2,5 micrómetros. A quantidade aproximada de gás perflutreno em cada ml de Luminity é de 150 microlitros.

Os outros componentes são 1,2-**dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-fosfatidilcolina** (DPPC), sal monossódico de 1,2-**dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-ácido fosfatídico** (DPPA), sal monossódico de *N*-(**metoxipoliétileno glicol 5000 carbamoílo**)-1,2-**dipalmitoílo-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamina** (MPEG5000 DPPE), dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, cloreto de sódio, propilenoglicol, glicerol e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Luminity e conteúdo da embalagem

O Luminity é um gás e veículo para dispersão injetável ou para perfusão. Antes da ativação (agitação) do conteúdo do frasco para injetável, o Luminity apresenta-se como um líquido incolor, uniformemente límpido a translúcido. Após a ativação, o produto tem o aspeto de um líquido branco leitoso.

Está disponível numa embalagem contendo um ou quatro frascos para injetáveis de dose unitária com 1,5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Tel:+353 1 223 3542

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

É essencial seguir as instruções de utilização e manuseamento do Luminity e aderir a procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação. Como os demais produtos parentéricos, os frascos para injetáveis têm de ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e à integridade dos frascos para injetáveis. Antes de administrar o produto, este tem de ser ativado utilizando o Vialmix, um dispositivo de agitação mecânica. O Vialmix não está incluído na embalagem do Luminity, mas será fornecido aos profissionais dos cuidados de saúde ao encomendar a embalagem.

O Luminity é ativado utilizando o Vialmix, que tem um tempo de agitação programado de 45 segundos. O Vialmix irá alertar o operador se a frequência de agitação for inferior a 5 % ou mais da frequência pretendida. Está também programado para se desligar e fornecer avisos visuais e sonoros se a frequência de agitação exceder a frequência pretendida em 5% ou estiver abaixo da frequência pretendida em 10%.

Processo de ativação e administração

- O frasco para injetáveis deve ser ativado utilizando o Vialmix. Imediatamente após a ativação, o Luminity tem o aspeto de uma dispersão branca leitosa.

Nota: se o produto ficar em repouso durante mais de 5 minutos após a ativação, deverá ser ressuspensão com 10 segundos de agitação manual antes de ser retirado, com seringa, do frasco para injetáveis. O Luminity deverá ser utilizado no prazo de 12 horas após a ativação. O produto pode ser reativado até 48 horas após a ativação inicial e utilizado até 12 horas após a segunda ativação, quer seja conservado sob refrigeração ou à temperatura ambiente. Não conserve o frasco para injetáveis acima dos 30°C após a ativação.

- A rolha do frasco para injetáveis deve ser perfurada com uma agulha de seringa estéril ou com uma *mini-spike* não siliconada estéril antes de retirar a dispersão.

- A dispersão deve ser retirada do frasco para injetáveis utilizando uma seringa com uma agulha estéril de 18 a 20 gauge ou anexa a uma *mini-spike* não siliconada estéril. Quando se utilizar uma agulha, esta deverá ser posicionada de forma a retirar o material do meio do líquido no frasco para injetáveis invertido. Não deve ser injetado ar para o interior do frasco para injetáveis. O produto deve ser utilizado imediatamente após ser retirado do frasco para injetáveis.

- O Luminity pode ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou solução injetável de glicose 50 mg/ml (5 %).

O conteúdo do frasco para injetáveis destina-se apenas a utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.