ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Luminity 150 microlitres/ml, gaz et solvant pour dispersion injectable/pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient au maximum $6,4 \times 10^9$ microsphères lipidiques contenant du perflutren, de diamètre moyen compris entre 1,1 et 2,5 μm . La quantité de perflutren est approximativement de 150 μl de gaz perflutren par ml.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque ml contient 2,679 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz et solvant pour dispersion injectable/pour perfusion

Liquide incolore, limpide à translucide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Luminity est un agent de contraste pour échographie indiqué chez les patients adultes chez lesquels une échocardiographie sans produit de contraste ne s'est pas révélée optimale (on entend par non-optimale qu'au moins 2 des 6 segments de la paroi ventriculaire n'étaient pas évaluables en coupe 2-ou 4-cavités) et présentant une pathologie coronaire avérée ou suspectée, pour opacifier les cavités cardiaques et améliorer la délimitation de la paroi endocardique ventriculaire gauche, au repos et à l'effort.

4.2 Posologie et mode d'administration

Luminity doit être administré uniquement par des professionnels de santé spécialisés dans la réalisation et l'interprétation de l'échocardiographie de contraste, et un chariot de réanimation approprié doit être disponible en cas de réactions cardiopulmonaires ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4).

Posologie

Injection intraveineuse en bolus, utilisant une technique d'imagerie non linéaire avec contraste, au repos et à l'effort:

La dose recommandée est de multiples injections de 0,1 ml à 0,4 ml de dispersion, suivies d'injection en bolus de 3 à 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50mg/ml (5%) pour maintenir un niveau de contraste optimal. La dose maximale de perflutren est de 1,6 ml.

Injection intraveineuse en bolus utilisant une technique d'imagerie fondamentale, au repos.

La dose recommandée est de 10 microlitres/kg de suspension par injection intraveineuse lente en bolus, suivie d'une injection intraveineuse en bolus de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose 50mg/ml (5%). Si nécessaire, une seconde dose de 10 microlitres/kg de suspension, suivie d'une seconde injection en bolus de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50mg/ml (5%), peut être administrée 5 minutes après la première injection pour prolonger le réhaussement du contraste.

Perfusion intraveineuse, utilisant une technique d'imagerie non linéaire avec contraste, (au repos et à l'effort) ou une technique d'imagerie fondamentale (au repos).

La dose recommandée par perfusion intraveineuse est de 1,3 ml de dispersion dilués dans 50 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50mg/ml (5%). La vitesse de perfusion doit être initiée à 4 ml/minute, puis ajustée autant que nécessaire afin d'obtenir un réhaussement optimal de l'image, sans dépasser 10 ml/minute.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Luminity n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. .

Patients présentant une insuffisance hépatique

Luminity n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Son utilisation dans cette population de patients doit être effectuée sur la base d'une évaluation bénéfice-risque par le médecin.

Patients présentant une insuffisance rénale

Luminity n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients présentant une insuffisance rénale. Son utilisation dans cette population de patients doit être effectuée sur la base d'une évaluation bénéfice-risque par le médecin.

Patients âgés

Luminity n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients âgés. Son utilisation dans cette population de patients doit être effectuée sur la base d'une évaluation bénéfice-risque par le médecin.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Avant d'administrer Luminity, le produit doit être activé à l'aide d'un agitateur mécanique, le Vialmix, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce produit ne doit être administré que par voie intraveineuse.

Luminity ne doit pas être utilisé avec une technique d'imagerie fondamentale pour l'échographie à l'effort dans la mesure où l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies.

Patients avec état cardiopulmonaire instable

Durant l'échocardiographie de contraste, des réactions cardio-pulmonaires graves, pouvant être fatales, ont eu lieu dans les 30 minutes suivant l'administration de Luminity chez des patients dont certains présentaient des pathologies cardiaques et pulmonaires (voir rubrique 4.8). Une extrême prudence doit être observée lorsqu'il est envisagé d'administrer Luminity à des patients présentant un état cardiopulmonaire instable, tel que angor instable, infarctus aigu du myocarde, arythmies ventriculaires

sévères, insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) ou insuffisance respiratoire. Luminity ne doit être administré à ces patients qu'après un examen minutieux du rapport bénéfice / risque.

L'échocardiographie de contraste doit être envisagée seulement pour les patients chez lesquels les résultats sont susceptibles de modifier leur prise en charge.

Les patients présentant un état cardiopulmonaire instable doivent être surveillés pendant au moins les 30 premières minutes suivant l'administration de Luminity. Chez ces patients, la surveillance doit comporter la mesure des signes vitaux, l'électrocardiogramme et, le cas échéant, la mesure de la saturation cutanée en oxygène. Le matériel de réanimation et du personnel qualifié doivent toujours être disponibles à tout moment.

Les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire, une endocardite, des valves prothétiques de coeur, une inflammation systémique, une septicémie, un état d'hypercoagulabilité et/ou de thrombo-embolie récidivante.

Luminity ne doit être utilisé qu'après évaluation du risque et cette utilisation doit être surveillée étroitement chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire, des états connus d'hypercoagulabilité et/ou de thrombo-embolie récidivante.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et immédiates (telles qu'anaphylaxie, choc anaphylactique et réactions anaphylactoïdes, hypotension et angioedème) ont été rapportées après administration de Luminity, notamment chez les patients ayant présenté une ou plusieurs réactions allergiques antérieures au polyéthylène glycol (voir rubrique 6.1). Les patients doivent être placés sous étroite surveillance et l'administration doit se faire sous la direction d'un médecin formé à la prise en charge des réactions d'hypersensibilité, dont les réactions allergiques sévères, qui peuvent nécessiter une réanimation. Le matériel d'urgence et le personnel formé à son utilisation doivent être disponibles à tout moment.

Pathologie pulmonaire

Luminity doit être utilisé qu'avec prudence chez les patients présentant des pathologies pulmonaires avec incidence clinique significative, telles que la fibrose pulmonaire interstitielle diffuse et la bronchopneumopathie chronique obstructive sévère, car aucune étude n'a été menée chez ces patients.

Drépanocytose

Au cours de la pharmacovigilance, les patients présentant une drépanocytose ont rapporté des épisodes de douleur aiguë sévère (douleur vaso-occlusive) peu de temps après l'administration des microsphères contenant du perflutren. Luminity doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une drépanocytose, et après l'évaluation du rapport bénéfice-risque par le médecin.

Patients avec communications intracardiaques

La tolérance de Luminity chez les patients présentant une communication intracardiaque droite gauche, bi-directionnelle ou transitoire droite-gauche n'a pas été étudiée. Pour ces patients, les microbulles encapsulées dans des phospholipides peuvent passer directement dans la circulation artérielle sans passer par les poumons. Luminity ne sera administré qu'avec prudence chez ces patients.

Patients sous assistance respiratoire

La tolérance des microsphères chez les patients sous assistance respiratoire n'a pas été établie. Luminity ne sera administré qu'avec prudence chez ces patients.

Administration et procédure d'agitation mécanique

Luminity ne doit pas être administré par des méthodes non décrites en rubrique 4.2 (telle que l'injection intra-artérielle).

Si Luminity est administré directement aux patients sans avoir été activé selon la procédure d'agitation mécanique utilisant le Vialmix, (voir rubrique 6.6), le produit ne produira pas l'effet attendu.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins d'une millimole de sodium (23 mg) par dose, il est donc considéré comme pratiquement exempt de sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée et aucune autre forme d'interaction n'a été identifiée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour le perflutren, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Luminity ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Allaitement

Le passage de Luminity dans le lait maternel n'a pas été établi. En conséquence, Luminity ne sera administré qu'avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études animales n'indiquent aucun effet nuisible direct ou indirect sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Luminity n'ayant pas d'effet pharmacologique, sur la base de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, aucun effet ou un effet mineur est attendu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables consécutifs à l'administration de Luminity, reportés au cours des études cliniques pivot ou support (total : 2 526 patients), sont apparus dans les minutes qui ont suivi l'administration du produit et ont habituellement disparu sans intervention thérapeutique dans un délai de 15 minutes. Les effets indésirables le plus fréquemment reportés sont : maux de têtes (2,0 %), bouffées vasomotrices (1,0 %), douleur du dos (0,9 %).

Tableau présentant la liste des effets indésirables

Des effets indésirables ont été rapportés avec les fréquences décrites ci-dessous (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$; rare : $\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$; très rare : $< 1/10.000$) ; indéterminé (ne peut pas être estimé d'après les données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminé : crise vaso-occlusive en cas d'anémie drépanocytaire
Affections du système immunitaire	Indéterminé : Réactions de type allergique, anaphylaxie, choc anaphylactique et réactions de type anaphylactoïdes, hypotension, angio-oedème, gonflement des lèvres, bronchospasmes, rhinite, gonflement des voies aériennes supérieures, constriction de la gorge, gonflement du visage, gonflement des yeux
Affections du système nerveux	Fréquent : maux de tête Peu fréquent : vertige, dysgueusie Rare : paresthésie

	Indéterminé : convulsions, hypoesthésie faciale, perte de connaissance
Affections oculaires	Indéterminé : vision anormale
Affections cardiaques	Rare : bradycardie, tachycardie, palpitations Indéterminé : L'arrêt cardiaque, syndrome de Kounis, arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, contractions ventriculaires prématurées), asystole, fibrillation atriale, ischémie cardiaque, tachycardie supraventriculaire, arythmie supraventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent : bouffées vasomotrices Peu fréquent : hypotension Rare : syncope, hypertension, froideur des extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent : dyspnée ; irritation de la gorge Rare : détresse respiratoire, toux, gorge sèche Indéterminé : Arrêt respiratoire, oxygénation réduite, hypoxie
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissement Rare : dyspepsie Indéterminé : Affection de la langue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : prurit, augmentation de la transpiration Rare : rash, urticaire, erythème, rash érythémateux
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent : douleur du dos Rare : arthralgie, douleurs lombaires, douleur du cou, crampes musculaires Indéterminé : spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, gêne musculosquelettique, myalgie, hypertonie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : douleur thoracique, fatigue, sensation de chaleur, douleur au site d'injection Rare : pyrexie, frissons.
Investigations	Rare : électrocardiogramme anormal

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les conséquences cliniques d'un surdosage avec Luminity ne sont pas connues. Des doses uniques allant jusqu'à 100 microlitres de suspension et des doses multiples allant jusqu'à 150 microlitres de suspension ont été bien tolérées dans les essais cliniques de phase I. Le traitement d'un surdosage doit être orienté vers le soutien de toutes les fonctions vitales et un traitement symptomatique doit être initié rapidement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: produit de contraste pour échographie, microsphères de phospholipides
Code ATC: V08D A04

Le produit est constitué de perflutren encapsulé dans de microsphères de lipides. Les microsphères de diamètre compris entre 1 et 10 µm contribuent à l'effet de contraste en générant des échos ultrasonores fortement réhaussés.

Les échos ultrasonores provenant du sang et des tissus biologiques mous, tels que la graisse et les muscles sont générées aux interfaces, du fait des petites différences de propriétés ultrasoniques des tissus. Les propriétés ultrasoniques du produit sont très différentes de celles des tissus mous et vont générer des échos de forte intensité.

Les microsphères de Luminity étant suffisamment stables et petites pour passer la barrière pulmonaire, des signaux échographiques rehaussés du cœur gauche et de la circulation systémique sont obtenus.

Une parfaite relation effet/dose n'a pu être définie, cependant, il a été montré que des doses élevées induisaient un effet de contraste prolongé dans le temps.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de Luminity ont été déterminées sur des sujets sains et sur des sujets présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), après administration intraveineuse d'une dose de 50 µl/kg de produit.

Le perflutren, substance active de Luminity, est rapidement éliminé de la circulation systémique, par les poumons. Le pourcentage de perflutren mesuré dans l'air expiré est environ de 50 % de la dose administrée. Cette mesure est approximative du fait de la faible quantité de perflutren administré et de la difficulté à quantifier des petites quantités de perflutren par chromatographie gazeuse. Chez la plupart des sujets, le perflutren n'était plus détecté dans le sang ni dans l'air expiré après 4-5 minutes. Les concentrations sanguines de perflutren ont présenté une décroissance mono-exponentielle, avec une demi vie moyenne de 1,3 minutes chez le sujet sain et de 1,9 minutes chez le sujet présentant une BPCO. La clairance systémique du perflutren était similaire chez les sujets sains et les sujets présentant une BPCO. La clairance totale pulmonaire (CL_{pulm}) du perflutren, n'a pas été différente chez les sujets sains et les sujets présentant une BPCO. La CL_{pulm} a été significativement plus faible chez les femmes (réduite de 51 %), comparativement aux sujets de sexe masculin (tous sujets). Les résultats laissent supposer que l'élimination systémique du perflutren est rapide et n'est pas modifiée de façon significative chez les sujets présentant une BPCO, comparativement aux sujets sains. Un écho Doppler a été réalisé avec Luminity dans le cadre de l'évaluation de la pharmacocinétique du perflutren. L'intensité du signal Doppler correspondait bien à la concentration sanguine de perflutren mesurée et extrapolée. Le temps au pic d'intensité du signal Doppler t_{max} , a été similaire au t_{max} du perflutren sanguin (1,13 versus 1,77 minutes). La chute de 99 % de l'intensité du signal Doppler observée après 10 minutes ($T_{1/2}$ approximativement de 2 minutes), était bien corrélée à la diminution de la concentration sanguine mesurable de perflutren .

Les techniques d'imagerie fondamentale et non-linéaire (seconde harmonique, inversion de phase et/ou modulation d'amplitude), avec acquisition continue et synchronisée, ont été utilisées dans les études cliniques de Luminity.

Les phospholipides naturels contenus dans Luminity, (voir rubrique 6.1) sont distribués dans les réservoirs lipidiques endogènes (par exemple le foie), alors qu'il a été montré au cours des études précliniques, que les composants synthétiques (MPEG5000) étaient excrétés dans les urines. Tous les lipides sont métabolisés en acides gras libres. La pharmacocinétique et le métabolisme du MPEG5000 DPPE n'ont pas été étudiés chez l'homme.

Propriétés pharmacocinétiques chez des populations particulières

Patients âgés

Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients souffrant d'une maladie rénale.

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients souffrant d'une maladie hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, issues des études de la génotoxicité, des fonctions de la reproduction, du développement embryonnaire ou fœtale, de l'accouchement ou du développement post-natal et de la tolérance locale, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des changements anormaux des rythmes respiratoire ou cardiaque et une baisse de l'activité, ont été observés rapidement après l'injection intraveineuse de doses $\geq 0,3$ ml/kg de Luminity, en dose unique ou doses répétées, au cours des études de toxicité effectuées chez le rat et le singe. Des doses plus élevées, ≥ 1 ml/kg, ont entraîné des signes plus sévères dont l'absence de réponse et occasionnellement la mort. Ces niveaux de dose sont significativement au dessus de la dose maximale recommandée en clinique. Les rats traités avec Luminity pendant 1 mois, ont montrés des effets indésirables dose dépendants et réversibles, au niveau des poumons : infiltration périvasculaire et péribronchiolaire d'éosinophiles, accumulation alvéolaire des macrophages et augmentation du nombre et de la taille des cellules à gobelet. Ces effets ont été observés à des niveaux de dose bien au dessus de la dose maximale administrée chez l'homme, et présentent, de ce fait, une faible pertinence pour une utilisation clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-phosphatidylcholine (DPPC),
sel monosodique de 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-acide phosphatidique (DPPA),
sel monosodique de *N*-(méthoxypolyéthylène glycol 5000 carbamoyl)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-phosphatidyléthanolamine (MPEG5000 DPPE),

phosphate de sodium monobasique monohydraté,
phosphate de sodium dibasique heptahydraté,
chlorure de sodium,
propylèneglycol,
glycérine,
eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Le produit doit être utilisé dans les 12 heures suivant l'activation. Le produit peut être réactivé jusqu'à 48 heures après l'activation initiale et utilisé dans un délai de 12 heures suivant la seconde activation.

Après activation : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)

Pour les conditions de conservation du médicament après activation du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,5 ml de liquide dans un flacon transparent en verre borosilicate de type I fermé par un bouchon en chlorobutyl élastomère, et scellé avec une capsule en aluminium munie d'un bouchon flip-off.

Le produit est présenté en boîtes contenant 1 ou 4 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est essentiel de suivre les instructions d'utilisation et de manipulation de Luminity et de respecter une asepsie stricte pendant la préparation. Comme pour tout médicament injectable, il est nécessaire de réaliser un contrôle visuel des flacons, afin de vérifier l'absence de particules et l'intégrité du flacon. Avant son administration, le produit doit être activé à l'aide d'un agitateur mécanique Vialmix. Le Vialmix n'est pas inclus dans la boîte de Luminity mais sera livré aux professionnels de santé lors de la commande.

Luminity est activé par agitation avec le Vialmix pendant une durée programmée de 45 secondes. Le Vialmix alerte l'opérateur si la fréquence d'agitation chute de 5% ou plus par rapport à la fréquence prédéfinie. Le Vialmix est programmé pour s'arrêter et déclencher une alarme sonore et visuelle si la fréquence d'agitation est de 5% supérieure à la fréquence prédéfinie ou chute de 10%.

Procédé d'activation et d'administration :

- le flacon doit être activé à l'aide de l'agitateur Vialmix. Immédiatement après agitation, Luminity présente l'aspect d'une suspension blanc laiteux.

Note : si on laisse reposer le produit plus de 5 minutes après activation, il devra être remis en suspension par une agitation manuelle de 10 secondes, avant d'être prélevé dans la seringue. Luminity doit être utilisé dans les 12 heures suivant son activation. Le produit peut être réactivé jusqu'à 48 heures après l'activation initiale et utilisé dans un délai de 12 heures suivant la seconde activation, qu'il soit conservé au réfrigérateur ou à température ambiante. Après activation, conserver le flacon à une température ne dépassant pas 30°C.

- Le bouchon du flacon doit être perforé à l'aide d'une aiguille stérile ou d'un mini-spike non siliconé, avant de prélever la suspension.

- la suspension doit être prélevée à l'aide d'une seringue munie soit d'une aiguille stérile de calibre 18 à 20 gauge ou à l'aide d'un mini-spike non siliconé. Si l'aiguille est utilisée, le prélèvement doit se faire flacon renversé et aiguille positionnée au milieu de la suspension à prélever. Il ne doit pas être injecté d'air dans le flacon. Une fois prélevé du flacon, le produit doit être utilisé immédiatement.

- Luminity peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ou avec une solution injectable de glucose 50 mg/ml (5%).

Le produit est à usage unique

Tout produit restant ou inutilisé doit être traité conformément aux dispositions réglementaires nationales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/361/001-002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la premiere autorisation : 20 septembre 2006

Date du dernier renouvellement : 15 juillet 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Luminity 150 microlitres/ml, gaz et solvant pour dispersion injectable/pour perfusion.
perflutren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient maximum $6,4 \times 10^9$ microsphères lipidiques contenant du perflutren, de diamètre moyen compris entre 1,1 et 2,5 μm (approximativement 150 microlitres de gaz perflutren par ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-phosphatidylcholine (DPPC), sel monosodique de 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-acide phosphatidique (DPPA), sel monosodique de *N*-(méthoxypolyéthylène glycol 5000 carbamoyl)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-phosphatidyléthanolamine (MPEG5000 DPPE), phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, chlorure de sodium, propylèneglycol, glycérine, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gaz et solvant pour dispersion injectable/pour perfusion.

1 flacon unidose de 1,5 ml
4 flacons unidoses de 1,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après activation : utiliser dans un délai de 12 heures

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Après activation : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/361/001 4 flacons unidoses

EU/1/06/361/002 1 flacon unidose

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

La justification de la non utilisation de braille est acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<Sans objet.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

<Sans objet.>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

FLACON

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Luminity 150 microlitres/ml, gaz et solvant pour dispersion injectable/pour perfusion.
perflutren
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

LOT:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1,5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Luminity 150 microlitres/ ml, gaz et solvant pour dispersion injectable/pour perfusion. perflutren

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Luminity, et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Luminity
3. Comment utiliser Luminity
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Luminity
6. Informations supplémentaires

1 Qu'est-ce que Luminity et dans quel cas est-il utilisé

Luminity, est un agent de contraste pour échographie qui contient des microsphères (petites bulles) de gaz de perflutren en tant que substance active.

Luminity est destiné uniquement à un usage diagnostique. C'est un agent de contraste (médicament qui aide à visualiser les structures corporelles internes pendant les examens d'imagerie).

Luminity est utilisé chez l'adulte afin d'obtenir un scan plus clair des cavités du cœur, particulièrement du ventricule gauche, pendant une échocardiographie (test diagnostique où l'image du cœur est obtenue à l'aide d'ultrasons). Luminity est utilisé chez les patients soupçonnés ou confirmés comme atteints d'une maladie coronarienne (obstruction des vaisseaux sanguins apportant le sang vers le cœur), quand l'image obtenue à l'aide d'une échocardiographie sans contraste n'est pas parfaite.

2 Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Luminity

Ne prenez jamais LUMINITY

- si vous êtes allergique au perflutren ou à l'un des autres composants contenus dans Luminity (mentionnés dans la rubrique 6).

Prévenez votre médecin, si vous avez déjà eu une réaction allergique après administration de Luminity ou tout autre produit de contraste échographique

Mises en garde et précautions

Parlez à votre médecin avant d'utiliser Luminity

- si vous présentez une cardiopathie avec communication intra-cardiaque
- si vous avez une maladie cardiaque ou pulmonaire sévère ou si vous avez besoin de ventilation artificielle

- si vous avez un prothèse valvulaire dans votre cœur
- si vous avez une inflammation aiguë sévère / une septicémie
- si vous avez une hypercoagulabilité connue (problèmes de coagulation sanguine) ou une thrombo-embolie récidivante (caillots de sang)
- si vous avez une maladie du foie
- si vous avez une maladie des reins
- si vous présentez une drépanocytose
- si vous avez présenté dans le passé une réaction allergique au polyéthylène glycol

Enfants et adolescents

Luminity ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans) étant donné que ce produit n'a pas été étudié dans ces groupes.

Autres médicaments et Luminity

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Luminity n'exerce aucun effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Luminity contient du sodium.

Ce produit contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est à dire quasiment « sans-sodium »

Luminity contient du propylène glycol.

Ce médicament contient 103,5 mg/ml de propylène glycol, ce qui correspond à 182,2 mg dans chaque flacon.

3. Comment utiliser Luminity

Luminity vous a été prescrit par un professionnel de santé en vue d'un examen échographique. Le médecin qui réalisera l'échographie vous administrera la dose adaptée pendant l'examen.

Luminity doit être administré par voie intraveineuse (injection directe dans la veine). Avant d'être utilisé, ce médicament doit être activé par agitation à l'aide d'un dispositif mécanique appelé Vialmix, qui est fourni aux médecins qui doivent préparer le médicament. Ceci permet de s'assurer que le médicament est agité de manière adéquate et suffisamment longtemps pour permettre la « dispersion » des microsphères de gaz de perflutren de la taille correcte afin d'obtenir une bonne qualité d'image.

Luminity est administré dans une veine sous forme d'injection « bolus » (administré en une fois) ou sous forme de perfusion (solution goutte-à-goutte) après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50 mg/ml (5 %). Dans certains cas, votre médecin peut choisir d'utiliser deux injections pour faire l'examen par échographie. La manière dont Luminity est administré ainsi que la dose injectée dépendent de la technique échocardiographique utilisée.

S'il vous a été administré plus de LUMINITY que vous n'auriez dû

Il est peu probable qu'un surdosage survienne du fait que le médicament est administré par un médecin. En cas de surdosage, le médecin prendra les mesures nécessaires pour y remédier.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Quelques patients peuvent présenter des réactions de type allergique comme un gonflement du visage. Il y a cependant un risque que ces réactions deviennent graves et entraînent un choc anaphylactique (réponse allergique grave pouvant engager le pronostic vital).). Quelques patients ont présenté des problèmes cardiaques, notamment crise cardiaque et arrêt cardiaque, à la suite de réactions de type allergique. De plus, quelques patients peuvent présenter des convulsions, qui peuvent être associées à ces réactions allergiques.

Des troubles cardiaques ou respiratoires, y compris un arrêt cardiaque, se sont manifestés chez certains patients. Dans les essais cliniques, ces réactions ont été rapportées rarement et, de fréquence indéterminée après commercialisation. Les patients présentant une drépanocytose ont rapporté des crises drépanocytaires, se manifestant généralement par une douleur dorsale sévère, après avoir reçu Luminity.

Effets indésirables fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
maux de tête, flush (rougeur de la face).

Effets indésirables peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- vertige,
- altération du goût,
- baisse de tension,
- difficulté à respirer, irritation de la gorge,
- douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements,
- démangeaisons,
- augmentation de la transpiration,
- douleurs du dos, douleur à la poitrine,
- fatigue,
- sensations de chaleur et
- douleurs au point d'injection.

Effets indésirables rares (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- engourdissement, sensation de picotement ou de brûlure,
- modification du rythme cardiaque, palpitation (vous sentez votre cœur battre plus vite ou de façon irrégulière),
- fatigue,
- hausse de tension,
- extrémités froides,
- problèmes de respiration, toux, gorge sèche, difficulté à avaler,
- urticaire,
- douleurs aux articulations, douleur du cou, crampes musculaires, fièvre, raideur musculaire
- et anomalie de l'électrocardiogramme.

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- drépanocytose,
- perte de connaissance,
- engourdissement du visage,
- gonflement des yeux
- et vision anormale

Ces effets indésirables disparaissent généralement rapidement et sans aucun traitement.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver Luminity

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Luminity après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte, après EXP.

Avant activation (agitation) : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Après activation (agitation) : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

La suspension doit être administrée dans un délai de 12 heures après l'activation (agitation).

Le produit peut être réactivé jusqu'à 48 heures après l'activation initiale et utilisé jusqu'à 12 heures après la seconde activation.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Luminity

La substance active est le perflutren. Chaque ml contient au maximum $6,4 \times 10^9$ microbulles lipidiques contenant du perflutren, de diamètre moyen compris entre 1,1 et 2,5 μm . La quantité de perflutren est approximativement de 150 μl de gaz perflutren par ml.

Les autres composants sont : 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-phosphatidylcholine (DPPC), sel monosodique de 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-acide phosphatidique (DPPA), sel monosodique de *N*-(méthoxypolyéthylène glycol 5000 carbamoyl)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-phosphatidyléthanolamine (MPEG5000 DPPE), phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, chlorure de sodium, propylène glycol, glycérine, eau pour préparations injectables

Qu'est ce que Luminity et le contenu de l'emballage extérieur

Luminity est constitué d'un gaz et d'un solvant pour dispersion injectable/pour perfusion. Avant l'activation (agitation) du contenu du flacon, Luminity a un aspect liquide incolore, de limpide à translucide. Après l'activation (agitation), le produit a un aspect liquide blanc laiteux.

Il est disponible en boîtes de 1 ou 4 flacons unidoses de 1,5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Lantheus EU Limited
Rocktwist House,

Block 1, Western Business Park
Shannon, Co. Clare V14 FW97
Irlande

Tél:+353 1 223 3542

Fabricant

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath V14 FW97
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Il est essentiel de suivre les instructions d'utilisation et de manipulation de Luminity et de respecter une asepsie stricte pendant la préparation. Comme pour tout médicament injectable, il est nécessaire de réaliser un contrôle visuel des flacons, afin de vérifier l'absence de particules et l'intégrité du flacon. Avant son administration, le produit doit être activé à l'aide d'un agitateur mécanique Vialmix. Le Vialmix n'est pas inclus dans la boîte de Luminity mais sera livré aux professionnels de santé lors de la commande.

Luminity est activé par agitation avec le Vialmix pendant une durée programmée de 45 secondes. Le Vialmix alerte l'opérateur si la fréquence d'agitation chute de 5 % ou plus par rapport à la fréquence prédéfinie. Le Vialmix est programmé pour s'arrêter et déclencher une alarme sonore et visuelle si la fréquence d'agitation est de 5 % supérieure à la fréquence prédéfinie ou chute de 10 %.

Procédé d'activation et d'administration :

- le flacon doit être activé à l'aide de l'agitateur Vialmix. Immédiatement après agitation, Luminity présente l'aspect d'une suspension blanc laiteux.

Note : si on laisse reposer le produit plus de 5 minutes après activation, il devra être remis en suspension par une agitation manuelle de 10 secondes, avant d'être prélevé dans la seringue. Luminity doit être utilisé dans les 12 heures suivant son activation. Le produit peut être réactivé jusqu'à 48 heures après l'activation initiale et utilisé dans un délai de 12 heures suivant la seconde activation, qu'il soit conservé au réfrigérateur ou à température ambiante. Après activation, conserver le flacon à une température ne dépassant pas 30°C.

- Le bouchon du flacon doit être perforé à l'aide d'une aiguille stérile ou d'un mini-spike[®] non siliconné, avant de prélever la suspension.

- La suspension doit être prélevée à l'aide d'une seringue munie soit d'une aiguille stérile de calibre 18 à 20 gauge ou à l'aide d'un mini-spike non siliconné. Si l'aiguille est utilisée, le prélèvement doit se faire flacon renversé et aiguille positionnée au milieu de la suspension à prélever. Il ne doit pas être injecté d'air dans le flacon. Une fois prélevé du flacon, le produit doit être utilisé immédiatement.

- Luminity peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ou avec une solution injectable de glucose 50 mg/ml (5%).

Le produit est à usage unique.

Tout produit restant ou inutilisé doit être traité conformément aux dispositions réglementaires nationales.