

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Luminity 150 mikrolitara/ml plin i otapalo za disperziju za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži najviše $6,4 \times 10^9$ lipidnih mikrosfera koje sadrže perflutren, sa srednjim promjerom u rasponu od 1,1-2,5 mikrometara (μm). Približna količina plina perflutrena u jednom ml je 150 mikrolitara (μl).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 2,679 mg natrija

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Plin i otapalo za disperziju za injekciju/infuziju

Bezbojna, jednolično bistra do prozirna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Luminity je ultrazvučno kontrastno sredstvo koje se upotrebljava u odraslih bolesnika kod kojih je nekontrastna ehokardiografija bila suboptimalna (suboptimalno upućuje na to da se pri projekciji 4 ili 2 komore najmanje dva od šest segmenata stijenke klijetke nisu mogla ocijeniti) i kod kojih je utvrđena bolest koronarnih arterija ili se sumnja na nju, kako bi omogućio opacifikaciju srčanih komora i bolje ocrtavanje endokardijalne granice lijeve klijetke pri mirovanju i pod opterećenjem.

4.2 Doziranje i način primjene

Luminity smiju primjenjivati samo osposobljeni liječnici koji posjeduju stručno znanje o provođenju i tumačenju kontrastnih ehokardiograma, a pritom treba biti dostupna odgovarajuća oprema za reanimaciju za slučaj kardiopulmonalnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Intravenska bolus injekcija uz korištenje nelinearne tehnike kontrastnog snimanja pri mirovanju i pod opterećenjem:

Preporučena doza je nekoliko injekcija od 0,1 do 0,4 ml disperzije, nakon čega slijedi bolus od 3 do 5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida ili 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za injekciju kako bi se održalo optimalno pojačanje kontrasta. Ukupna doza perflutrena ne smije premašivati 1,6 ml.

Intravenska bolus injekcija uz korištenje osnovne tehnike snimanja pri mirovanju:

Preporučena doza je 10 mikrolitara disperzije/kg sporom intravenskom bolus injekcijom, nakon čega slijedi bolus od 10 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za injekciju. Ako je potrebno, druga doza od 10 mikrolitara disperzije/kg nakon koje slijedi drugi bolus

od 10 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za injekciju može se primijeniti 5 minuta nakon prve injekcije kako bi se produljilo pojačanje kontrasta.

Intravenska infuzija uz korištenje nelinearne tehnike kontrastnog snimanja (pri mirovanju i pod opterećenjem) ili osnovne tehnike snimanja u mirovanju:

Preporučena doza putem intravenske infuzije je 1,3 ml disperzije koja se dodaje u 50 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za injekciju. Brzina infuzije na početku treba biti 4 ml/minuta, ali se zatim titrira prema potrebi da bi se postiglo optimalno pojačanje slike, pri čemu ne smije premašiti 10 ml/minuta.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Luminityja u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Luminity nije posebno ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Primjena lijeka u ovoj skupini bolesnika treba se temeljiti na liječnikovoj procjeni koristi i rizika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Luminity nije posebno ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Primjena lijeka u ovoj skupini bolesnika treba se temeljiti na liječnikovoj procjeni koristi i rizika.

Stariji bolesnici

Luminity nije posebno ispitivan u starijih bolesnika. Primjena lijeka u ovoj skupini bolesnika treba se temeljiti na liječnikovoj procjeni koristi i rizika.

Način primjene

Intravenska primjena.

Prije primjene Luminity se mora aktivirati pomoću uređaja za mehaničko miješanje Vialmix (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj se lijek smije primjenjivati samo intravenski.

Luminity se ne smije koristiti uz osnovnu tehniku snimanja za ehokardiografiju pod opterećenjem budući da njegova djelotvornost i sigurnost primjene nisu utvrđene.

Bolesnici s nestabilnim kardiopulmonalnim statusom

Tijekom kontrastne ehokardiografije javile su se ozbiljne kardiopulmonalne reakcije, uključujući smrtnu slučajevu, za vrijeme ili u roku od 30 minuta od primjene Luminityja u bolesnika, uključujući one s teškim srčanim ili plućnim bolestima (vidjeti dio 4.8). Izniman oprez potreban je kada se razmatra primjena Luminityja u bolesnika s nestabilnim kardiopulmonalnim statusom, primjerice: s nestabilnom anginom, akutnim infarktomiokarda, teškim ventrikularnim aritmijama, teškim srčanim zatajenjem (NYHA IV) ili respiratornim zatajenjem. Luminity se takvim bolesnicima smije primjenjivati samo nakon pažljive procjene rizika/koristi.

Kontrastna ehokardiografija smije se razmatrati u takvih bolesnika samo ako je vjerojatno da će rezultati dovesti do promjene u liječenju pojedinačnog bolesnika.

Bolesnike s nestabilnim kardiopulmonalnim statusom potrebno je pratiti tijekom te najmanje 30 minuta nakon primjene Luminityja. Za takve bi bolesnike praćenje trebalo uključivati mjerenje vitalnih znakova, elektrokardiografiju te, ako je klinički primjereno, perkutano zasićenje kisikom. Oprema za reanimaciju i osposobljeno osoblje uvijek moraju biti na raspolaganju.

Bolesnici s adultnim sindromom respiratornog distresa, endokarditisom, protetskim srčanim zaliscima, sistemskom upalom, sepsom, hiperaktivnom koagulacijom i/ili rekurentnom tromboembolijom

Luminity se smije koristiti tek nakon pažljivog razmatranja, a njegovu uporabu treba pažljivo pratiti tijekom primjene u bolesnika s adultnim sindromom respiratornog distresa, endokarditisom, srcem s protetskim zaliscima, akutnim stanjima sistemske upale ili sepse, poznatim stanjima hiperaktivne koagulacije i/ili rekurentne tromboembolije.

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija, anafilaktički šok i anafilaktoidne reakcije, hipotenzija i angioedem) zabilježeni su nakon primjene Luminityja, među ostalim u bolesnika s prethodnom alergijskom reakcijom (reakcijama) na polietilenglikol (vidjeti dio 6.1.). Bolesnike je potrebno pažljivo motriti, a primjena treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u zbrinjavanju reakcija preosjetljivosti, uključujući teške alergijske reakcije, koje bi mogle zahtijevati reanimaciju. Oprema za hitnu pomoć i osposobljeno osoblje moraju biti na raspolaganju.

Plućna bolest

Potreban je oprez kod bolesnika s klinički značajnom plućnom bolešću, uključujući difuznu intersticijsku fibrozu pluća i tešku kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, budući da nisu provedena nikakva ispitivanja u tih bolesnika.

Bolest srpastih stanica

Nakon stavljanja lijeka u promet bolesnici s bolesti srpastih stanica prijavili su epizode jake akutne boli (vazookluzivna bol) nedugo nakon primjene mikrosfera koje sadržavaju perflutren. Luminity treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s bolesti srpastih stanica nakon što liječnik pažljivo procijeni rizike i koristi.

Bolesnici sa srčanim spojevima (šantovima)

Sigurnost primjene Luminityja u bolesnika s desno-lijevim, dvosmjernim ili prolaznim desno-lijevim srčanim spojevima nije ispitivana. U tih bolesnika fosfolipidno inkapsulirane mikrosfere mogu zaobići pluća i izravno ući u arterijski krvotok. Potreban je oprez kada se razmatra primjena Luminityja tim bolesnicima.

Bolesnici na mehaničkoj ventilaciji

Sigurnost mikrosfera u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji nije utvrđena. Potreban je oprez kada se razmatra primjena Luminityja tim bolesnicima.

Primjena i postupak mehaničke aktivacije

Luminity se ne smije primjenjivati metodama koje nisu navedene u dijelu 4.2 (npr. injekcijom u arteriju).

Ako se Luminity primjenjuje bolesniku izravno bez prethodno provedenog postupka mehaničke aktivacije pomoću Vialmixa (vidjeti dio 6.6), lijek neće imati planirani učinak.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija i nisu utvrđeni nikakvi drugi oblici interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za perflutren nisu dostupni klinički podaci o izloženim trudnoćama. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili postporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3). Potreban je oprez kod propisivanja trudnicama.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Luminity u majčino mlijeko. Stoga je potreban oprez kada se Luminity primjenjuje ženama koje doje.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da Luminity nema farmakološki učinak te na temelju njegovog farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila, očekuje se da ne utječe ili da zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave zabilježene nakon primjene Luminityja u pivotalnim i suportivnim ispitivanjima (ukupno 2526 bolesnika) javljale su se u roku od nekoliko minuta od primjene i obično se povukle uz terapijsku intervenciju u roku od 15 minuta. Najučestalije zabilježene nuspojave su: glavobolja (2,0%), navale crvenila (1,0%) te bolovi u leđima (0,9%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su bile zabilježene sa sljedećim učestalostima (Vrlo često $\geq 1/10$; Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$; Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$; Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato: vazookluzivna kriza kod bolesti srpastih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato: alergijske reakcije, anafilaksija, anafilaktički šok i anafilaktoidne reakcije, hipotenzija, angioedem, oticanje usana, bronhospazam, rinitis, oticanje gornjih dišnih puteva, stezanje grla, oticanje lica, oticanje oka
Poremećaji živčanog sustava	Često: glavobolja Manje često: omaglica, disgeuzija Rijetko: parestezija Nepoznato: napadaji, hipoestezijska lica, gubitak svijesti
Poremećaji oka	Nepoznato: poremećen vid
Srčani poremećaji	Rijetko: bradikardija, tahikardija, palpitacije Nepoznato: srčani arrest, Kounisov sindrom, ventrikularne aritmije (fibrilacija ventrikula, ventrikularna tahikardija, preuranjene kontrakcije ventrikula), asistola, fibrilacija atrijske, srčana ishemija, supraventrikularna tahikardija, supraventrikularna aritmija
Krvožilni poremećaji	Često: navale crvenila Manje često: hipotenzija Rijetko: sinkopa, hipertenzija, periferna hladnoća
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Manje često: dispneja, nadražaj grla Rijetko: respiratorni distres, kašalj, suho grlo Nepoznato: respiratorni arrest, smanjena oksigenacija, hipoksija
Poremećaji probavnog sustava	Manje često: bol u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje

	Rijetko: dispepsija Nepoznato: poremećaj jezika
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često: pruritus, pojačano znojenje Rijetko: osip, urtikarija, eritem, eritematozni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često: bol u leđima Rijetko: artralgiya, bol u boku, bol u vratu, grčevi mišića Nepoznato: mišićni spazam, mišićno-koštana bol, mišićno-koštana nelagoda, mijalgija, hipertoniya
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često: bol u prsištu, umor, osjećaj vrućine, bol na mjestu primjene injekcije Rijetko: pireksija, tresavica
Pretrage	Rijetko: poremećeni elektrokardiogram

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kliničke posljedice predoziranja Luminityjem nisu poznate. Jednokratne doze do 100 mikrolitara disperzije/kg i višestruke doze do 150 mikrolitara disperzije/kg dobro su se podnosile u kliničkim ispitivanjima faze I. Liječenje predoziranja treba biti usmjereno na potporu svih vitalnih funkcija i brzo uvođenje simptomatske terapije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ultrazvučno kontrastno sredstvo, mikrosfere fosfolipida,
ATK oznaka: V08DA04

Proizvod se sastoji od mikrosfera perflutrena inkapsuliranih lipidom. Mikrosfere u rasponu promjera od 1 do < 10 µm doprinose učinku kontrasta stvaranjem snažno pojačanih odjeka.

Ultrazvučni odjeci iz krvi i bioloških mekih tkiva kao što su masnoća i mišići stvaraju se na graničnoj površini zbog malih razlika u ultrazvučnim svojstvima tkiva. Ultrazvučna svojstva lijeka vrlo su različita od svojstava mekog tkiva i stvorit će snažne odjeke.

Budući da se Luminity sastoji od mikrosfera koje su stabilne i dovoljno malene za prolaz kroz pluća, dobivaju se pojačani odjeci signala u lijevom dijelu srca i sistemskom krvotoku.

Ne može se definirati precizan odnos između doze i odgovora, iako se pokazalo da više doze proizvode učinak kontrasta duljeg trajanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva Luminityja bila su ocijenjena u normalnih zdravih ispitanika i u ispitanika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) nakon intravenske primjene doze lijeka od 50 µl/kg.

Komponenta perflutrena u Luminityju brzo se uklonila iz sistemskog krvotoka putem pluća. Postotak doze perflutrena koja se izlučuje u izdahnutom zraku bio je otprilike 50% primijenjene doze zbog malih količina perflutrena koje su bile primijenjene i nemogućnosti kvantificiranja niskih razina perflutrena plinskom kromatografijom. U većine ispitanika nakon 4-5 minuta perflutren se nije mogao

detektirati u krvi i izdahnutom zraku. Pokazalo se da koncentracije perflutrena u krvi padaju monoeksponencijalno uz srednji poluvijek od 1,3 minute u zdravih ispitanika te od 1,9 minuta u ispitanika s KOPB-om. Sistemski klirens perflutrena bio je sličan u zdravih ispitanika i u ispitanika s KOPB-om. Pokazalo se da se ukupni klirens perflutrena iz pluća ($CL_{pluća}$) ne razlikuje u zdravih ispitanika u usporedbi s ispitanicima s KOPB-om. Uočeno je da je $CL_{pluća}$ bio značajno smanjen (51%) u žena u usporedbi s muškarcima (svi ispitanici). Ovi rezultati upućuju na to da je cjelokupna sistemaska eliminacija perflutrena brza i nije značajno smanjena u bolesnika s KOPB-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Mjerenja Doppler ultrazvukom s Luminityjem provedena su zajedno s farmakokinetičkom evaluacijom perflutrena. Intenzitet Doppler signala dobro je odgovarao izmjerenim i ekstrapoliranim koncentracijama perflutrena u krvi. Pokazalo se da je vrijeme do najvećeg intenziteta Doppler signala t_{max} slično vrijednosti t_{max} perflutrena u krvi (1,13 naspram 1,77 minuta). Uočeni pad od 99% u intenzitetu Doppler signala u roku od 10 minuta ($t_{1/2}$ otprilike 2 minute) bio je u skladu sa smanjenjem mjerljivih razina perflutrena u krvi.

U kliničkim ispitivanjima s Luminityjem korištene su osnovne i nelinearne tehnike snimanja („second harmonic”, „multipulse phase” i/ili „amplitude modulation”) koje koriste i kontinuirane i pulsirajuće signale.

Prirodni fosfolipidi u Luminityju (vidjeti dio 6.1) raspodijeljeni su u endogenim nakupinama lipida u tijelu (primjerice, jetri), dok se za sintetičku komponentu (MPEG5000) u nekliničkim ispitivanjima pokazalo da se izlučuje u mokraću. Svi se lipidi metaboliziraju u slobodne masne kiseline. Farmakokinetika i metabolizam MPEG5000 DPPE nisu ocjenjivani u ljudi.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe

Farmakokinetika nije posebno ispitivana u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika nije posebno ispitivana u bolesnika s bubrežnom bolešću.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika nije posebno ispitivana u bolesnika s bolešću jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti, plodnosti, embriofetalnog razvoja, porođaja, postporođajnog razvoja i lokalne podnošljivosti.

Poremećeno disanje, promjene srčane frekvencije i smanjena aktivnost bili su uočeni ubrzo nakon intravenske injekcije Luminityja u dozama od $\geq 0,3$ ml/kg u ispitivanjima toksičnosti jednokratnih i opetovanih doza provedenima na štakorima i majmunima. Više doze lijeka, obično ≥ 1 ml/kg, rezultirale su težim znakovima, uključujući izostanak odgovora i povremeno smrt. Te su razine znatno iznad preporučene najveće kliničke doze. Štakori koji su primali Luminity tijekom 1 mjeseca imali su s dozom povezanu, reverzibilnu perivaskularnu i peribronhiolarnu infiltraciju eozinofila, alveolarno nakupljanje makrofaga te povećanu veličinu i broj vrčastih stanica u plućima. Ti su učinci zapaženi pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilkolin (DPPC)

1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilna kiselina, mononatrijeva sol (DPPA)

N-(metoksipolietilenglikol 5000 karbamoil)-1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamin, mononatrijeva sol (MPEG5000 DPPE)
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid
propilenglikol
glicerol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Lijek se mora iskoristiti u roku od 12 sati od aktivacije. Lijek se može reaktivirati do 48 sati nakon početne aktivacije te koristiti do 12 sati nakon druge aktivacije.

Nakon aktivacije: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C)

Uvjete čuvanja nakon aktivacije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1,5 ml tekućine u prozirnoj bočici od borosilikatnog stakla tipa I, zatvorena klorobutilnim elastomernim čepom te zapečaćena aluminijskim prstenom s plastičnom „flip-off” kapicom.

Veličine pakiranja od 1 ili 4 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nužno je slijediti upute za uporabu i rukovanje Luminityjem te se pridržavati strogih aseptičkih postupaka tijekom pripreme. Kao što je slučaj sa svim parenteralnim lijekovima, bočice se moraju vizualno pregledati da bi se provjerilo ima li čestica i je li bočica neoštećena. Prije primjene lijek se mora aktivirati korištenjem Vialmixa, uređaja za mehaničko miješanje. Vialmix nije uključen u pakiranje Luminityja, ali će ga zdravstveni radnici dobiti kada naruče pakiranje.

Luminity se aktivira korištenjem Vialmixa koji ima programirano vrijeme miješanja od 45 sekundi. Vialmix će upozoriti rukovatelja ako se frekvencija miješanja promijeni za 5% ili više ispod ciljane frekvencije. Programiran je i da se ugasi te će dati vidljiva i čujna upozorenja ako frekvencija miješanja premaši ciljanu frekvenciju za 5%, ili padne ispod ciljane frekvencije za 10%.

Proces aktivacije i primjena

- Bočica se mora aktivirati korištenjem Vialmixa. Neposredno nakon aktivacije Luminity izgleda kao mliječno bijela disperzija.

Napomena: ako lijek odstoji više od 5 minuta nakon aktivacije, treba ponovno napraviti suspenziju mućkajući ga rukom 10 sekundi, prije izvlačenja suspenzije štrcaljkom iz bočice. Luminity se mora upotrijebiti u roku od 12 sati nakon aktivacije. Lijek se može reaktivirati do 48 sati nakon početne

aktivacije te koristiti do 12 sati nakon druge aktivacije, bez obzira na to čuva li se u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi. Ne čuvati bočicu na temperaturi iznad 30°C nakon aktivacije.

- Bočicu treba odzračiti pomoću sterilne igle za štrcaljku ili sterilnog nesilikoniziranog mini šiljka prije izvlačenja disperzije.

- Disperziju treba izvlačiti iz bočice pomoću štrcaljke sa sterilnom iglom od 18G do 20G ili pričvršćenom na sterilni nesilikonizirani mini šiljak. Kada se koristi igla, ona mora biti postavljena tako da izvlači materijal iz sredine tekućine u preokrenutoj bočici. U bočicu se ne smije ubrizgati zrak. Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon izvlačenja iz bočice.

- Luminity se može razrijediti s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekciju ili 50 mg/ml (5%) otopinom glukoze za injekciju.

Sadržaj bočice namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Tel:+353 1 223 3542

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/361/001 - 002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Priog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Luminity 150 mikrolitara/ml plin i otapalo za disperziju za injekciju/infuziju
perflutren

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži najviše $6,4 \times 10^9$ lipidnih mikrosfera koje sadrže perflutren sa srednjim promjerom u rasponu od 1,1-2,5 μm (otprilike 150 mikrolitara plina perflutrena po ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilkolin (DPPC), 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilna kiselina, mononatrijeva sol (DPPA), *N*-(metoksipolietilenglikol 5000 karbamoil)-1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamin, mononatrijeva sol (MPEG5000 DPPE), natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, propilenglikol, glicerol, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Plin i otapalo za disperziju za injekciju/infuziju

1 x 1,5 ml jednodozna bočica
4 x 1,5 ml jednodozne bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon aktivacije: upotrijebiti u roku od 12 sati

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Nakon aktivacije: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/361/001 4 jednodozne bočice
EU/1/06/361/002 1 jednodozna bočica

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Luminity 150 mikrolitara/ml plin i otapalo za disperziju za injekciju/infuziju
perflutren
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

LOT:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Luminity 150 mikrolitara/ml plin i otapalo za disperziju za injekciju/infuziju perflutren

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Luminity i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Luminity
3. Kako primjenjivati Luminity
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Luminity
6. Druge informacije

1. Što je Luminity i za što se koristi

Luminity je ultrazvučno kontrastno sredstvo koje sadrži mikrosfere (sitne mjehuriće) plina perflutrena kao djelatnu tvar.

Luminity se koristi samo u dijagnostičke svrhe. On je kontrastno sredstvo (lijek koji pomaže učiniti unutarnje tjelesne strukture vidljivijima tijekom pretraga snimanjem).

Luminity se koristi u odraslih osoba da bi se dobila jasnija slika srčanih komora, osobito lijeve klijetke, tijekom ehokardiografije (dijagnostičke pretrage tijekom koje se korištenjem ultrazvuka dobiva snimka srca). Luminity se koristi u bolesnika sa potvrđenom bolešću koronarnih arterija (začepljenjem krvnih žila koje opskrbljuju srčani mišić) ili sumnjom na takvu bolest, kada slika dobivena nekontrastnom ehokardiografijom nije optimalna.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Luminity

Nemojte primiti Luminity

ako ste alergični na perflutren ili neki drugi sastojak Luminityja (naveden u dijelu 6).

Ako ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na Luminity ili neko drugo ultrazvučno kontrastno sredstvo obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije primjene Luminityja

- ako Vam je rečeno da imate srčani spoj (šant)
- ako imate tešku bolest srca ili pluća ili ako Vam je potrebna mehanička pomoć da biste disali
- ako imate umjetni zalistak u srcu
- ako imati akutnu tešku upalu/sepsu
- ako znate da imate hiperaktivni sustav zgrušavanja krvi (probleme sa zgrušavanjem krvi) ili ponavljajuću tromboemboliju (krvne ugruške)
- ako imate bolest jetre
- ako imate bolest bubrega
- ako imate bolest srpastih stanica
- ako ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na polietilenglikol.

Djeca i adolescenti

Luminity se ne smije koristiti u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) jer nije ispitan u tim skupinama.

Drugi lijekovi i Luminity

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Recite svom liječniku ako ste trudni ili dojite i obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što dobijete Luminity.

Upravljanje vozilima i strojevima

Luminity ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Luminity sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Luminity sadrži propilenglikola

Ovaj lijek sadrži 103,5 mg propilenglikola, što odgovara 182,2 mg u jednoj bočici.

3. Kako primjenjivati Luminity

Luminity će Vam prije ili tijekom pregleda ultrazvukom dati zdravstveni radnik kao što je liječnik koji ima iskustva s takvom vrstom pregleda. Izračunat će koja je odgovarajuća doza za Vas.

Luminity je namijenjen za intravensku primjenu (izravnu injekciju u venu). Prije primjene ovaj lijek mora se aktivirati miješanjem pomoću mehaničkog uređaja pod nazivom Vialmix, koji dobivaju liječnici koji moraju pripremiti lijek. Time se osigurava da se lijek miješa ispravno i dovoljno dugo da bi se napravila 'disperzija' mikrosfera plina perflutrena odgovarajuće veličine da bi se dobila snimka dobre kvalitete.

Luminity se zatim daje u venu bilo kao 'bolus' injekcija (koja se daje odjednom) ili kao infuzija (otopina za kapanje) nakon razrjeđivanja s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5%) otopinom glukoze za injekciju. U nekim slučajevima liječnik može odlučiti upotrijebiti dvije injekcije da bi dovršio pregled ultrazvukom. Način na koji se primjenjuje Luminity i doza ovise o tehnici koja se koristi za ehokardiografiju.

Ako dobijete više Luminityja nego što ste trebali

Vrlo je mala vjerojatnost da se to dogodi zato što lijek primjenjuje liječnik. U slučaju predoziranja liječnik će poduzeti odgovarajuće radnje.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neki bolesnici mogu doživjeti alergijske reakcije poput oticanja lica. Postoji, međutim, rizik da te alergijske reakcije postanu teške i mogu uključivati anafilaktički šok (ozbiljna, po život opasna alergijska reakcija). Neki su bolesnici nakon reakcija sličnih alergiji imali problema sa srcem, među ostalim srčani udar i zastoj srca. Osim toga, neki bolesnici mogu osjetiti konvulzije, koje mogu biti povezane s tim alergijskim reakcijama.

U nekih bolesnika javili su se problemi sa srcem ili disanjem, uključujući srčani zastoj. U kliničkim ispitivanjima te su nuspojave bile rijetko zabilježene, a njihova učestalost nakon stavljanja lijeka u promet nije poznata.

Bolesnici s bolesti srpastih stanica prijavili su krizu srpastih stanica, obično u obliku jakih bolova u leđima, nakon primanja lijeka Luminity.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja, navale crvenila

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- omaglica,
- promijenjeni okus,
- sniženi krvni tlak,
- poteškoće s disanjem, nadražaj grla,
- bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje,
- svrbež,
- pojačano znojenje,
- bol u leđima, bol u prsištu,
- umor,
- osjećaj vrućine i
- bol na mjestu primjene injekcije.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- utrnulost, trnci i/ili osjećaj peckanja,
- promijenjena srčana frekvencija, palpitacije (osjećate da Vam srce kuca jače ili nepravilno),
- osjećaj nesvjestice,
- povišeni krvni tlak,
- periferna hladnoća,
- tegobe s disanjem, kašalj, suho grlo, poteškoće s gutanjem,
- osip, crvenilo kože,
- bol u zglobovima, bol u boku (bokovima), bol u vratu, mišićni grč, vrućica, ukočenost mišića
- te poremećeni elektrokardiogram.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- kriza srpastih stanica,
- gubitak svijesti,
- utrnulost lica,
- oticanje oka,
- te poremećeni vid.

Ove se nuspojave obično brzo povuku bez ikakve terapije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Luminity

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Luminity se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza „Rok valjanosti“ ili EXP.

Prije aktivacije (miješanja) čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Nakon aktivacije (miješanja) ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Disperzija Vam se mora primijeniti u roku od 12 sati od aktivacije (miješanja).

Lijek se može reaktivirati do 48 sati nakon početne aktivacije te koristiti do 12 sati nakon druge aktivacije.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Luminity sadrži

- Djelatna tvar je perflutren. Jedan ml sadrži najviše $6,4 \times 10^9$ lipidnih mjehurića koji sadrže perflutren, s prosječnim promjerom u rasponu od 1,1-2,5 mikrometara. Približna količina plina perflutrena u jednom ml Luminityja je 150 mikrolitara.
- 1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilkolin** (DPPC), 1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilna kiselina**, mononatrijeva sol (DPPA), *N*-(**metoksipolietilenglikol 5000 karbamoil**)-1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamin**, mononatrijeva sol (MPEG5000 DPPE), natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, propilenglikol, glicerol i voda za injekcije.

Kako Luminity izgleda i sadržaj pakiranja

Luminity je plin i otapalo za disperziju za injekciju ili infuziju. Prije aktivacije (miješanja) sadržaja bočice Luminity izgleda kao bezbojna, jednolično bistra do prozirna tekućina. Nakon aktivacije (miješanja) lijek izgleda kao mliječno bijela tekućina.

Dostupan je u pakiranju koje sadrži jednu ili četiri jednodozne bočice od 1,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Tel:+353 1 223 3542

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Nužno je slijediti upute za uporabu i rukovanje Luminityjem te se pridržavati strogih aseptičkih postupaka tijekom pripreme. Kao što je slučaj sa svim parenteralnim lijekovima, bočice se moraju vizualno pregledati da bi se provjerilo ima li vidljivih čestica i je li bočica neoštećena. Prije primjene lijek se mora aktivirati korištenjem Vialmixa, uređaja za mehaničko miješanje. Vialmix nije uključen u pakiranje Luminityja, ali će ga zdravstveni radnici dobiti kada naruče pakiranje.

Luminity se aktivira korištenjem Vialmixa koji ima programirano vrijeme miješanja od 45 sekundi. Vialmix će upozoriti rukovatelja ako se frekvencija miješanja promijeni za 5% ili više ispod ciljane frekvencije. Programiran je i da se ugasi te će dati vidljiva i čujna upozorenja ako frekvencija miješanja premaši ciljanu frekvenciju za 5%, ili padne ispod ciljane frekvencije za 10%.

Proces aktivacije i primjena

- Bočica se mora aktivirati korištenjem Vialmixa. Neposredno nakon aktivacije Luminity izgleda kao mliječno bijela disperzija.

Napomena: ako lijek odstoji više od 5 minuta nakon aktivacije, treba ponovno napraviti suspenziju mučkajući ga rukom 10 sekundi, prije izvlačenja suspenzije štrcaljkom iz bočice. Luminity se mora upotrijebiti u roku od 12 sati nakon aktivacije. Lijek se može reaktivirati do 48 sati nakon početne aktivacije te koristiti do 12 sati nakon druge aktivacije, bez obzira na to čuva li se u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi. Ne čuvati bočicu na temperaturi iznad 30°C nakon aktivacije.

- Bočicu treba odzračiti pomoću sterilne igle za štrcaljku ili sterilnog nesilikoniziranog mini šiljka prije izvlačenja disperzije.

- Disperziju treba izvlačiti iz bočice pomoću štrcaljke sa sterilnom iglom od 18G do 20G ili pričvršćenom na sterilni nesilikonizirani mini šiljak. Kada se koristi igla, ona mora biti postavljena tako da izvlači materijal iz sredine tekućine u preokrenutoj bočici. U bočicu se ne smije ubrizgati zrak. Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon izvlačenja iz bočice.

- Luminity se može razrijediti s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekciju ili 50 mg/ml (5%) otopinom glukoze za injekciju.

Sadržaj bočice namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.