

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luminity 150 microlitri/ml gas e solvente per dispersione iniettabile/ per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene microsfere lipidiche contenenti un massimo di $6,4 \times 10^9$ di perflutreno, con diametro medio compreso tra 1,1 e 2,5 micron (μm). La quantità di perflutreno gassoso in ogni ml è di circa 150 microlitri (μl).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni ml contiene 2,679 mg/ml di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gas e solvente per dispersione iniettabile/ per infusione

Liquido incolore, uniformemente da limpido a traslucido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Luminity è un mezzo di contrasto ultrasonografico che permette l'opacizzazione delle cavità cardiache e di migliorare la definizione del profilo endocardico del ventricolo sinistro a riposo e sotto stress, da utilizzare in pazienti adulti nei quali l'ecografia senza mezzo di contrasto è risultata non ottimale (per non ottimale si intende che almeno due dei sei segmenti nelle immagini a 2 o 4 camere della parete del ventricolo sono risultati non valutabili) e che abbiano una coronaropatia sospetta o accertata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Luminity deve essere somministrato solo da personale medico esperto nella conduzione ed interpretazione dell'ecocardiografia con contrasto, e deve essere disponibile in caso di reazioni cardiopolmonari o di ipersensibilità l'attrezzatura per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Bolo endovenoso utilizzando la tecnica per immagini con contrasto non lineare a riposo e sotto stress

La dose raccomandata, in iniezioni multiple, va da 0,1 a 0,4 ml di dispersione, seguita da un bolo da 3 a 5 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile per conservare l'effetto contrastografico ottimale. La dose totale di perflutreno non deve superare 1,6 ml.

Bolo endovenoso utilizzando la tecnica fondamentale per immagini a riposo

La dose raccomandata è 10 microlitri di dispersione/kg, in bolo endovenoso lento, seguita da un bolo da 10 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile. Se necessario, dopo 5 minuti dalla prima iniezione si può somministrare una seconda dose da 10 microlitri di dispersione/kg seguita da un secondo bolo da 10 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile per prolungare l'effetto di contrasto.

Infusione endovenosa utilizzando la tecnica per immagini con contrasto non lineare (a riposo e sotto stress) o la tecnica fondamentale per immagini a riposo

La dose raccomandata, in infusione endovenosa, è di 1,3 ml di dispersione più 50 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile. Il flusso dell'infusione deve iniziare a 4 ml/minuto, ma può essere titolato, se necessario, per raggiungere l'effetto ottimale dell'immagine, senza superare i 10 ml/minuto.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Luminity in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica

Luminity non è stato specificatamente studiato in pazienti con compromissione epatica. L'uso in questo gruppo di pazienti deve basarsi sul rapporto beneficio/rischio valutato dal medico.

Pazienti con compromissione renale

Luminity non è stato specificatamente studiato in pazienti con compromissione renale. L'uso in questo gruppo di pazienti deve basarsi sul rapporto beneficio/rischio valutato dal medico.

Pazienti anziani

Luminity non è stato specificatamente studiato nei pazienti anziani. L'uso in questo gruppo di pazienti deve basarsi sul rapporto beneficio/rischio valutato dal medico.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Prima di somministrare Luminity, il medicinale deve essere attivato con un agitatore meccanico, Vialmix (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo medicinale deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa.

Luminity non deve essere usato con la tecnica fondamentale per immagini nell'ecocardiografia sotto stress dal momento che l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

Pazienti con condizione cardiopolmonare instabile

Nel corso di ecocardiografia con mezzo di contrasto, si sono verificate gravi reazioni cardiopolmonari, inclusi casi fatali, durante o entro 30 minuti dalla somministrazione di Luminity nei pazienti compresi quelli con severi disturbi cardiaci e polmonari (vedere paragrafo 4.8). È necessario usare estrema cautela nella scelta di somministrare Luminity in pazienti con condizione cardiopolmonare instabile, per esempio: angina instabile, infarto acuto del miocardio, severa aritmia ventricolare, severa insufficienza cardiaca (NYHA IV) o insufficienza respiratoria. In tali pazienti, Luminity deve essere somministrato solo dopo attenta valutazione del rischio/beneficio.

L'utilizzo di ecocardiografia con mezzo di contrasto in tali pazienti deve essere preso in considerazione se i risultati saranno verosimilmente in grado di modificare la gestione del singolo paziente.

I pazienti con condizione cardiopolmonare instabile devono essere monitorati durante e per almeno 30 minuti dopo la somministrazione di Luminity. Per tali pazienti il controllo include la misurazione dei

parametri vitali, l'elettrocardiogramma e, se clinicamente appropriato, la misurazione della saturazione cutanea di ossigeno (pulsiossimetria).

Attrezzatura per la rianimazione e personale addestrato devono essere sempre prontamente disponibili.

Pazienti con sindrome da distress respiratorio degli adulti, endocardite, protesi valvolari cardiache, infiammazione sistemica, sepsi, iperattività del sistema di coagulazione e/o tromboembolia recidivante

Luminity deve essere usato solo dopo attenta valutazione e tale uso deve essere attentamente monitorato durante la somministrazione in pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto, endocardite, protesi valvolari cardiache, forme acute di infiammazione sistemica o sepsi, condizioni note di iperattivazione del sistema di coagulazione e/o tromboembolia recidivante.

Reazioni di ipersensibilità

Sono state riportate a seguito della somministrazione di Luminity gravi reazioni immediate di ipersensibilità (es. anafilassi, shock anafilattico e reazioni anafilattoidi, ipotensione ed angioedema), anche in pazienti con precedenti reazioni allergiche al glicole polietilenico (vedere paragrafo 6.1). I pazienti devono essere attentamente monitorati e la somministrazione deve avvenire sotto il controllo di un medico esperto nella gestione di reazioni di ipersensibilità incluse severe reazioni allergiche, che potrebbero richiedere rianimazione. Attrezzatura di emergenza e personale addestrato devono essere prontamente disponibili.

Malattia polmonare

È necessario essere prudenti in pazienti con malattia polmonare clinicamente significativa, inclusa la fibrosi polmonare interstiziale diffusa e severa pneumopatia cronica ostruttiva, in quanto non sono stati effettuati studi clinici su tali pazienti.

Drepanocitosi

Nell'uso successivo alla commercializzazione, i pazienti con drepanocitosi hanno riferito episodi di dolore acuto severo (dolore vaso-occlusivo) subito dopo la somministrazione di microsferi contenenti perflutreno. Luminity deve essere usato con cautela nei pazienti con drepanocitosi in seguito ad una valutazione del rapporto rischi/benefici da parte del medico.

Pazienti con shunt cardiaci

La sicurezza di Luminity in pazienti con shunt cardiaci destro-sinistro, bidirezionali o destro-sinistro transitori, non è stata studiata. In questi pazienti, le microsferi fosfolipidiche incapsulate possono evitare il polmone ed entrare direttamente nel circolo arterioso. Bisogna usare cautela nella scelta di somministrare Luminity in questi pazienti.

Pazienti sottoposti a ventilazione meccanica

La sicurezza delle microsferi in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica non è stata stabilita. Bisogna usare cautela nel somministrare Luminity in questi pazienti.

Somministrazione e procedura di attivazione meccanica

Luminity non deve essere somministrato con metodi non specificati nel paragrafo 4.2 (per es.: iniezione intra-arteriosa).

Se Luminity viene somministrato direttamente al paziente senza aver provveduto all'attivazione meccanica con Vialmix (vedere paragrafo 6.6), il prodotto non avrà l'effetto atteso.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione e non sono state identificate altre forme di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per perflutreno non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Bisogna usare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Luminity viene escreto nel latte umano. Quindi, bisogna fare attenzione se si somministra Luminity a donne che allattano con latte materno.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dato che Luminity non ha effetti farmacologici e sulla base del suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico, non ci si attende alcuna o trascurabile influenza sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari con l'uso di questo medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate a seguito dell'uso di Luminity in studi pivotal e di supporto (per un totale di 2.526 pazienti) insorgono entro minuti dalla somministrazione e normalmente si risolvono senza intervento terapeutico entro 15 minuti. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono: cefalea (2,0%), arrossamento (1,0%) e mal di schiena (0,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Sono state segnalate reazioni avverse con le seguenti frequenze (Molto comune $\geq 1/10$; Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; Molto raro $< 1/10.000$) e con frequenza non nota (che non può essere stimata in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico	Frequenza non nota: crisi vaso-occlusiva da drepanocitosi
Patologie del sistema immunitario	Frequenza non nota: reazioni di tipo allergico, anafilassi, shock anafilattico e reazioni di tipo anafilattoide, ipotensione, angioedema, tumefazione del labbro, broncospasmo, rinite, tumefazione delle vie aeree superiori, tensione della gola, tumefazione del viso, tumefazione degli occhi
Patologie del sistema nervoso	Comune: cefalea Non comune: capogiro, disgeusia Raro: parestesia Frequenza non nota: crisi epilettiche, ipoestesia facciale, perdita di coscienza
Patologie dell'occhio	Frequenza non nota: visione alterata
Patologie cardiache	Raro: bradicardia, tachicardia, palpitazioni Frequenza non nota: arresto cardiaco, sindrome di Kounis, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, contrazioni ventricolari premature), asistolia, fibrillazione atriale, ischemia cardiaca, tachicardia sopraventricolare, aritmia sopraventricolare
Patologie vascolari	Comune: vampate Non comune: ipotensione Raro: sincope, ipertensione, freddo alle estremità

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: dispnea, irritazione della gola Raro: distress respiratorio, tosse, gola secca Frequenza non nota: arresto respiratorio, ridotta ossigenazione, ipossia
Patologie gastrointestinali	Non comune: dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, Raro: dispepsia Frequenza non nota: disturbo della lingua
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: prurito, sudorazione aumentata Raro: rash, orticaria, eritema, rash eritematoso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune: dolore dorsale Raro: artralgia, dolore al fianco, dolore al collo, crampo muscolari Frequenza non nota: spasmo muscolari, dolore muscoloscheletrico, fastidio muscoloscheletrico, mialgia, ipertonìa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune: dolore toracico, affaticamento, sensazione di calore, dolore in sede di somministrazione Raro: piressia, brividi febbrili
Esami diagnostici	Raro: elettrocardiogramma anormale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze cliniche del sovradosaggio da Luminity non sono note. Negli studi clinici di Fase I sono state ben tollerate dosi singole fino a 100 microlitri di dispersione/kg e dosi multiple fino a 150 microlitri di dispersione/kg. Il trattamento del sovradosaggio dovrà essere indirizzato al sostegno di tutte le funzioni vitali ed alla pronta istituzione di una terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto per ultrasonologia, microsferi di fosfolipidi, codice ATC: V08D A04

Il medicinale è costituito da microsferi di perflutreno lipidico incapsulato. Le microsferi con un diametro medio da 1 a 10 µm contribuiscono all'effetto contrasto generando eco fortemente potenziati.

Gli echi ultrasonografici provenienti dal sangue e dai tessuti biologici molli come quello adiposo e quello muscolare sono generati all'interfaccia dei tessuti a causa di piccole differenze nelle caratteristiche ultrasoniche dei tessuti stessi. Le proprietà ultrasonografiche del prodotto sono molto diverse da quelle dei tessuti molli e danno origine a echi molto intensi.

Poiché Luminity è costituito da microsferi stabili ed abbastanza piccole per un passaggio transpolmonare, esso produrrà intensi echi nelle cavità cardiache sinistre e nella circolazione sistemica.

Non è possibile definire una relazione sicura dose/risposta, sebbene dosi maggiori abbiano dimostrato di produrre un effetto contrastografico di più lunga durata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di Luminity sono state valutate, dopo somministrazione endovenosa di una dose di 50 µl/kg, in soggetti sani normali e in soggetti con pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Il componente perflutreno di Luminity è stato rapidamente eliminato dalla circolazione sistemica per via polmonare. La percentuale della dose del perflutreno escreta nell'aria espirata è stata circa il 50% della dose somministrata a causa della piccola quantità di perflutreno somministrato e all'impossibilità di quantificare i bassi livelli di perflutreno attraverso la gas cromatografia. Dopo 4-5 minuti, nella maggior parte dei soggetti, il perflutreno non era determinabile nel sangue e nell'aria espirata. Le concentrazioni plasmatiche di perflutreno hanno mostrato di diminuire in modo mono-esponenziale con una emivita di 1,3 minuti nei soggetti sani e di 1,9 minuti nei soggetti con pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). L'eliminazione sistemica di perflutreno è stata simile in soggetti sani e soggetti con pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). L'eliminazione polmonare totale del perflutreno (CL_{lung}) non ha mostrato differenze tra soggetti sani e soggetti con pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La CL_{lung} è stata trovata significativamente ridotta nelle femmine (51%) in confronto ai maschi (tutti i soggetti). Questi risultati suggeriscono che l'eliminazione sistemica totale del perflutreno è rapida e non è significativamente ridotta in pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rispetto ai pazienti sani. Sono state effettuate misure ultrasonografiche doppler con Luminity unitamente a valutazione farmacocinetica del perflutreno. L'intensità del segnale doppler ha corrisposto con le concentrazioni plasmatiche misurate ed estrapolate di perflutreno. Il tempo per il livello massimo di intensità del segnale Doppler (t_{max}) si è dimostrato simile al t_{max} ematico del perflutreno (1,13 vs 1,77 minuti). La caduta dell'intensità del segnale Doppler osservata del 99% entro 10 minuti ($t_{1/2}$ approssimativamente 2 minuti) è in accordo con il declino nei livelli ematici misurabili del perflutreno.

Negli studi clinici con Luminity sono state utilizzate le tecniche per immagini fondamentali e non - lineari (seconda armonica, fase multipulsata e/o modulazione di ampiezza) utilizzando l'acquisizione sia continua sia triggerata.

Negli studi preclinici, i fosfolipidi naturalmente in Luminity (vedere paragrafo 6.1) sono distribuiti nelle cellule lipidiche endogene del corpo (per es. fegato) mentre il componente sintetico (MPEG5000) ha mostrato di essere escreto attraverso le urine. Tutti i lipidi sono metabolizzati in acidi grassi liberi. La farmacocinetica ed il metabolismo di MPEG5000 DPPE non è stato valutato negli esseri umani.

Farmacocinetica in speciali gruppi di popolazione

Anziani

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica specificatamente in pazienti anziani.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica specificatamente in pazienti con compromissione renale.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica specificatamente in pazienti con danno epatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità, fertilità, sviluppo embrio/fetale, parto o sviluppo post-natale e tolleranza locale.

In studi di tossicologia, subito dopo somministrazione endovenosa di Luminity a dosi $\geq 0,3$ ml/kg in dose singola e ripetuta in ratti e scimmie, sono stati osservati respirazione anormale, variazioni della frequenza cardiaca e diminuzione dell'attività. Dosi maggiori di medicinale, tipicamente ≥ 1 ml/kg,

hanno portato a fenomeni più severi incluso stato di incoscienza e occasionalmente morte. Questi livelli sono sostanzialmente al di sotto della dose clinica massima raccomandata. Ratti trattati per 1 mese con Luminity hanno mostrato infiltrazione eosinofila perivascolare e peribronchiale dose-correlata, accumulo di macrofagi alveolari e aumento delle dimensioni e del numero delle cellule goblet nei polmoni. Questi effetti sono stati osservati a livelli di esposizione al di sopra dell'esposizione massima umana indicandone una piccola rilevanza nell'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilcolina** (DPPC)
acido 1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidico** sale monosodico (DPPA)
N-(**metossipolienglicole 5000 carbamoil**)-1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamina** sale monosodico (MPEG5000 DPPE)
sodio diidrogeno fosfato monoidrato
disodio idrogeno fosfato eptaidrato
sodio cloruro
propilenglicole
glicerolo
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Il medicinale deve essere utilizzato entro 12 ore dall'attivazione. Il medicinale può essere riattivato fino a 48 ore dopo la prima attivazione e può essere usato fino a 12 ore dopo la seconda attivazione. Dopo l'attivazione: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C)
Per le condizioni di conservazione dopo l'attivazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 ml di liquido in un flaconcino di vetro in borosilicato trasparente tipo I, chiuso con tappo di elastomero clorobutilico, e sigillato con ghiera di alluminio con disco rimovibile (flip-off) in plastica.

Confezioni da 1 o 4 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È essenziale seguire le istruzioni per l'uso e la manipolazione di Luminity e durante la preparazione essere conformi alle procedure di attenta asepsi. Come per tutti i medicinali per uso parenterale, i flaconcini devono essere esaminati visivamente per evidenziare particelle e per controllare l'integrità del flaconcino. Prima della somministrazione, il medicinale deve essere attivato utilizzando Vialmix,

un dispositivo agitatore meccanico. Vialmix non è incluso nella confezione di Luminity ma sarà fornito al personale sanitario unitamente all'ordine della confezione .

Luminity si attiva utilizzando Vialmix che ha un tempo programmato di agitazione pari a 45 secondi. Vialmix avvertirà l'operatore se la frequenza di agitazione si riduce del 5% o più dalla frequenza stabilita. Vialmix è anche stato programmato per spegnersi e fornirà avvisi sonori e visivi nel caso la frequenza di agitazione dovesse essere superiore del 5% o se dovesse scendere del 10% al di sotto della frequenza stabilita.

Processo di attivazione e somministrazione

-Il flaconcino deve essere attivato utilizzando Vialmix. Immediatamente dopo l'attivazione, Luminity si presenta come una dispersione bianca lattiginosa.

Nota: se il medicinale rimane fermo per più di 5 minuti dopo l'attivazione, dovrà essere risospeso con un'agitazione manuale per 10 secondi prima di prelevare con la siringa dal flaconcino. Luminity deve essere utilizzato entro 12 ore dall'attivazione. Il medicinale può essere riattivato fino a 48 ore dopo la prima attivazione e può essere usato fino a 12 ore dopo la seconda attivazione, a seconda che sia conservato in frigorifero o a temperatura ambiente. Dopo l'attivazione, non conservare il flaconcino a temperatura superiore ai 30 °C.

-Il flaconcino deve essere forato con un ago sterile da siringa o con un adattatore mini-spike sterile non siliconico prima di aspirare la dispersione.

-La dispersione deve essere prelevata dal flaconcino utilizzando una siringa con un ago sterile da 18 a 20 G o collegata ad un adattatore mini-spike sterile non siliconico. Se si usa un ago, questo deve essere posizionato per aspirare il materiale dal centro del liquido con il flaconcino capovolto. Non iniettare aria nel flaconcino. Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo essere stato aspirato dal flaconcino.

-Luminity può essere diluito con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile o con glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile.

Quanto contenuto nel flaconcino si intende per una somministrazione unica.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/361/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2006
Data del rinnovo più recente: 15 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luminity 150 microlitri/ml gas e solvente per dispersione iniettabile/per infusione perflutreno

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni ml contiene al massimo $6,4 \times 10^9$ microsfele lipidiche contenenti perflutreno con un diametro medio di 1,1 - 2,5 μm (approssimativamente 150 microlitri di perflutreno gas per ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilcolina (DPPC), acido 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidico sale monosodico (DPPA), *N*-(metossipolietilenglicole 5000 carbamoil)-1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamina sale monosodico (MPEG5000 DPPE), sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio cloruro, propilenglicole, glicerolo, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gas e solvente per dispersione iniettabile/ per infusione

1 x 1,5 ml flaconcino monodose
4 x 1,5 ml flaconcini monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo l'attivazione: usare entro 12 ore

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Dopo l'attivazione: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/361/001 4 flaconcini monodose

EU/1/06/361/002 1 flaconcino monodose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Luminity 150 microlitri/ml gas e solvente per dispersione iniettabile/ per infusione

perflutreno

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

LOT:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Luminity 150 microlitri/ml gas e solvente per dispersione iniettabile/ per infusione perflutreno

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Luminity e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Luminity
3. Come usare Luminity
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Luminity
6. Altre informazioni

1. Cos'è Luminity e a cosa serve

Luminity è un mezzo di contrasto per ultrasuoni che contiene minuscole microsferi (bollicine) di gas perflutreno come sostanza attiva.

Luminity è esclusivamente per uso diagnostico. È un mezzo di contrasto (un farmaco che contribuisce a rendere visibili le strutture interne dell'organismo durante i test di diagnostica per immagini).

Luminity è usato negli adulti per ottenere una scansione più chiara delle camere cardiache, in particolare del ventricolo sinistro, durante l'ecocardiogramma (un test diagnostico finalizzato a ottenere un'immagine del cuore mediante ultrasuoni). Luminity è usato in pazienti con coronaropatia arteriosa (ostruzione dei vasi sanguigni che alimentano il muscolo cardiaco) presunta o accertata, quando l'immagine ottenuta con l'ecocardiogramma senza mezzo di contrasto non è ottimale.

2. Cosa deve sapere prima di usare Luminity

Non usi Luminity

- se è allergico al perflutreno o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Luminity (elencati al paragrafo 6).

Se ha già avuto in passato una reazione allergica con Luminity o con un altro mezzo di contrasto per ultrasuoni informi il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Luminity

- se il medico le ha detto che ha uno shunt cardiaco
- se ha gravi disturbi cardiaci o polmonari o se necessita di ausili meccanici per respirare.
- se ha una valvola cardiaca artificiale
- se ha un'infezione acuta grave/sepsi
- se è affetto da una condizione nota di iperattività del sistema di coagulazione (problemi di coagulazione del sangue) o da tromboembolia recidivante (coaguli di sangue)
- se ha un danno al fegato
- se ha un danno renale
- se ha la drepanocitosi
- se ha avuto in passato una reazione allergica al glicole polietilenico

Bambini e adolescenti

Luminity non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti (sotto i 18 anni di età) in quanto non è stato studiato in questi gruppi di pazienti.

Altri medicinali e Luminity

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Dica al medico se è in gravidanza o se sta allattando con latte materno e chieda consiglio al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Luminity.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Luminity non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Luminity contiene sodio.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, questo vuol dire che praticamente non contiene sodio.

Luminity contiene glicole propilenico.

Questo medicinale contiene 103,5 mg/ml di glicole propilenico, che equivalgono a 182,2 mg in ogni fiala.

3. Come usare Luminity

Luminity viene somministrato prima o durante l'esame ecografico da personale sanitario come i medici esperti in questo tipo di indagine. Essi calcoleranno la giusta dose per lei.

Luminity è per uso endovenoso (iniezione diretta nella vena). Prima dell'uso, questo medicinale deve essere attivato agitandolo con un dispositivo meccanico chiamato Vialmix, che viene fornito ai medici che devono preparare il medicinale. Ciò garantisce che il medicinale venga agitato correttamente e per il tempo necessario a produrre una "dispersione" di microsfele di gas perflutreno delle giuste dimensioni per ottenere un'immagine di buona qualità.

Luminity viene quindi somministrato in una vena con un'iniezione in "bolo" (tutto in una volta) o in infusione (soluzione goccia a goccia) una volta diluito con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile. In alcuni casi, il medico può scegliere di utilizzare due iniezioni per completare l'esame ecografico. La via di somministrazione e la dose di Luminity dipenderanno dalla tecnica usata per l'ecocardiogramma.

Se le viene somministrato più Luminity di quanto dovuto

Dal momento che il medicinale viene somministrato da un medico, è improbabile che si verifichi un sovradosaggio. In tale evenienza, il medico adotterà le misure opportune.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni pazienti possono manifestare reazioni di tipo allergico, come il gonfiore del volto. Esiste tuttavia il rischio che queste reazioni di tipo allergico diventino gravi e comprendano lo shock anafilattico (una risposta allergica seria potenzialmente fatale). Alcuni pazienti hanno manifestato problemi cardiaci, inclusi infarto e arresto cardiaco, a seguito di reazioni di tipo allergico. Alcuni pazienti possono poi presentare convulsioni, che possono essere associate a queste reazioni allergiche.

In alcuni pazienti si sono verificati problemi cardiaci o respiratori tra cui l'arresto cardiaco. Nelle sperimentazioni cliniche queste reazioni sono state riferite raramente, mentre per quanto riguarda le segnalazioni post-marketing la frequenza non è nota. I pazienti con drepanocitosi hanno riferito crisi di drepanocitosi, comunemente manifestate come gravi dolori alla schiena, dopo aver ricevuto Luminity.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

Cefalea, arrossamento.

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare più di 1 persona su 100)

- Capogiro,
- alterazione del gusto,
- riduzione della pressione,
- difficoltà di respirazione, irritazione alla gola,
- dolore addominale, diarrea, nausea (sensazione di malessere), vomito,
- prurito,
- aumento della sudorazione,
- mal di schiena, dolore toracico,
- affaticamento,
- sensazione di calore e
- dolore nel sito di iniezione.

Effetti indesiderati rari (possono riguardare più di 1 persona su 1000)

- Intorpidimento, formicolio e/o sensazione di bruciore,
- alterazione del battito cardiaco, palpitazioni (sente il cuore battere più forte o in modo irregolare),
- sensazione di mancamento,
- aumento della pressione,
- senso di freddo alle estremità,
- problemi di respirazione, tosse, gola secca, difficoltà a deglutire,
- rash, arrossamento della pelle,
- dolore alle giunture, dolore al fianco (fianchi), dolore al collo, crampi muscolari, febbre, rigidità muscolare
- ed elettrocardiogramma anormale.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- crisi di drepanocitosi
- perdita di coscienza,
- intorpidimento della faccia,
- tumefazione degli occhi,
- e visione alterata.

Normalmente questi effetti indesiderati scompaiono rapidamente senza alcun trattamento.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Luminity

Tenere Luminity fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Luminity dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta dopo la scritta Scad.

Prima dell'attivazione (agitazione), conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C)

Dopo l'attivazione (agitazione), non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

La dispersione deve essere somministrata entro 12 ore dall'attivazione (agitazione).

Il medicinale può essere riattivato fino a 48 ore dopo l'attivazione iniziale e può essere usato fino a 12 ore dopo la seconda attivazione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Luminity

Il principio attivo è il perflutreno. Ogni ml contiene delle bolle lipidiche contenenti un massimo di $6,4 \times 10^9$ di perflutreno, con diametro medio compreso tra 1,1 e 2,5 micron. La quantità approssimativa di perflutreno gassoso in ogni ml di Luminity è di circa 150 microlitri.

Gli eccipienti sono 1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilcolina (DPPC)**, **acido 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidico sale monosodico (DPPA)**, ***N*-(metossipoli(etilenglicole 5000 carbamoil)-1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamina sale monosodico (MPEG5000 DPPE)**, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato, sodio cloruro, propilenglicole, glicerolo e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Luminity e contenuto della confezione

Luminity è un gas e solvente per dispersione iniettabile o per infusione. Prima dell'attivazione (agitazione), Luminity appare come un liquido incolore, uniformemente da limpido a traslucido. Dopo l'attivazione (agitazione), il prodotto appare come un liquido bianco lattescente.

È fornito in confezioni contenenti uno o quattro flaconcini monodose da 1,5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Tel:+353 1 223 3542

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

È essenziale seguire le istruzioni per l'uso e la manipolazione di Luminity e durante la preparazione essere conformi alle procedure di attenta asepsi. Come per tutti i medicinali per uso parenterale, i flaconcini devono essere esaminati visivamente per evidenziare particelle e per controllare l'integrità del flaconcino. Prima della somministrazione, il medicinale deve essere attivato utilizzando Vialmix, un dispositivo agitatore meccanico. Vialmix non è incluso nella confezione di Luminity ma sarà fornito al personale sanitario unitamente all'ordine della confezione.

Luminity si attiva utilizzando Vialmix che ha un tempo programmato di agitazione pari a 45 secondi. Vialmix avvertirà l'operatore se la frequenza di agitazione si riduce del 5% o più dalla frequenza stabilita. Vialmix è anche stato programmato per spegnersi e fornirà avvisi sonori e visivi nel caso la frequenza di agitazione dovesse essere superiore del 5% o se dovesse scendere del 10% al di sotto della frequenza stabilita.

Processo di attivazione e somministrazione

-Il flaconcino deve essere attivato utilizzando Vialmix. Immediatamente dopo l'attivazione, Luminity si presenta come una dispersione bianca lattiginosa.

Nota: se il medicinale rimane fermo per più di 5 minuti dopo l'attivazione, dovrà essere risospeso con un'agitazione manuale per 10 secondi prima di prelevare con la siringa dal flaconcino. Luminity deve essere utilizzato entro 12 ore dall'attivazione. Il medicinale può essere riattivato fino a 48 ore dopo la prima attivazione e può essere usato fino a 12 ore dopo la seconda attivazione, a seconda che sia conservato in frigorifero o a temperatura ambiente. Dopo l'attivazione, non conservare il flaconcino a temperatura superiore ai 30 °C.

-Il flaconcino deve essere forato con un ago sterile da siringa o con un adattatore mini-spike sterile non siliconico prima di aspirare la dispersione.

-La dispersione deve essere prelevata dal flaconcino utilizzando una siringa con un ago sterile da 18 a 20 G o collegata ad un adattatore mini-spike sterile non siliconico. Se si usa un ago, questo deve essere posizionato per aspirare il materiale dal centro del liquido con il flaconcino capovolto. Non iniettare aria nel flaconcino. Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo essere stato aspirato dal flaconcino.

-Luminity può essere diluito con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile o con glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile.

Quanto contenuto nel flaconcino si intende per una somministrazione unica.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.