

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Luminity 150 microliter/ml gas en oplosmiddel voor dispersie voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat maximaal $6,4 \times 10^9$ perflutren-bevattende lipide microsferen met een gemiddelde diameter van 1,1-2,5 micrometer (μm). Elke ml bevat ongeveer 150 microliter (μl) perflutregas per ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml bevat 2,679 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gas en oplosmiddel voor dispersie voor injectie / infusie

Kleurloze, geheel heldere tot transparante vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Luminity is een contrastversterkend middel voor echografie. Het wordt gebruikt bij volwassen patiënten bij wie de niet-contrast echografie niet optimaal was (niet optimaal wordt beschouwd als dat tenminste twee van de zes segmenten van het 4- of 2- kameraanzicht van de ventriculaire grens niet te beoordelen waren) en bij wie een coronaire vaataandoening wordt vermoed of reeds is gediagnosticeerd voor opacificatie van de hartkamers en verbetering van de aftekening van de endocardiale grens van de linkerventrikel in rust en bij belasting.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Luminity dient alleen te worden toegediend door daartoe opgeleide artsen met technische expertise op het gebied van het uitvoeren en interpreteren van contrastechocardiogrammen en gepaste reanimatieapparatuur dient aanwezig te zijn in geval van cardiopulmonaire of overgevoelighedsreacties (zie rubriek 4.4).

Dosering

Intraveneuze bolusinjectie bij niet-lineaire beeldvormende techniek met contrastmiddel in rust en bij belasting:

De aanbevolen dosering bestaat uit herhaalde injecties van 0,1 tot 0,4 ml dispersie gevolgd door een bolus van 3 tot 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. De totale dosis perflutren mag niet groter zijn dan 1,6 ml.

Intraveneuze bolusinjectie bij fundamentele beeldvormende techniek in rust:

De aanbevolen dosis is 10 microliter dispersie/kg, toegediend door middel van een langzame intraveneuze bolusinjectie gevolgd door een bolus van 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. Zonodig kan 5 minuten na de eerste injectie een

tweede dosis van 10 microliter dispersie/kg worden toegediend, gevolgd door een tweede bolus van 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie om de contrastversterkende werking te verlengen.

Intraveneuze infusie bij niet-lineaire beeldvormende techniek met contrastvloeistof (in rust en bij belasting) of fundamentele beeldvormende techniek in rust:

De aanbevolen dosis via een intraveneus infuus is 1,3 ml dispersie toegevoegd aan 50 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. De infuussnelheid begint met 4 ml/minuut, maar kan zonodig worden getitreerd om een optimale beeldversterking te verkrijgen. De infuussnelheid mag niet hoger zijn dan 10 ml/minuut.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Luminity bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Luminity is niet speciaal onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Gebruik bij deze patiëntengroep dient plaats te vinden op basis van een baten-risicobeoordeling door de arts.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Luminity is niet speciaal onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Gebruik bij deze patiëntengroep dient plaats te vinden op basis van een baten-risicobeoordeling door de arts.

Oudere patiënten

Luminity is niet speciaal onderzocht bij oudere patiënten. Gebruik bij deze patiëntengroep dient plaats te vinden op basis van een baten-risicobeoordeling door de arts.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Voordat Luminity wordt toegediend, dient het geneesmiddel te worden geactiveerd met behulp van een mechanisch schudapparaat, de Vialmix, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product dient alleen intraveneus te worden toegediend.

Luminity dient niet te worden gebruikt bij fundamentele beeldvormende techniek voor echocardiografie bij belasting aangezien de werkzaamheid en veiligheid niet zijn vastgesteld.

Patiënten met instabiele cardiopulmonale status

Gedurende contrastversterkende echocardiografie, zijn ernstige cardiopulmonaire reacties opgetreden, waaronder sommige fataal, tijdens of binnen 30 minuten na toediening van Luminity aan patiënten met inbegrip van degene met ernstige cardiale of pulmonale ziektes (zie rubriek 4.8). Men dient uitermate voorzichtig te zijn wanneer wordt overwogen Luminity toe te dienen aan patiënten met een instabiele cardiopulmonaire status, zoals: instabiele angina, acuut myocardiaal infarct, ernstige ventriculaire aritmie, ernstig hartfalen (NYHA IV) of respiratoir falen. Luminity zou alleen toegediend mogen worden aan deze patiënten na zorgvuldige overweging van het risico en therapeutische nut.

Contrastversterkende echocardiografie dient bij dergelijke patiënten alleen overwogen te worden als de resultaten waarschijnlijk zullen leiden tot een verandering van het individuele patiënt behandelplan.

Patiënten met een instabiele cardiopulmonaire status dienen gemonitord te worden gedurende minimaal 30 minuten na toediening van Luminity. Bij deze patiënten moet de controle bestaan uit meten van vitale tekenen, electrocardiografie en, indien klinisch gewenst, cutane zuurstof saturatie. Reanimatie apparatuur en opgeleid personeel dienen altijd direct beschikbaar te zijn.

Patiënten met volwassen ademnoodsyndroom (adult respiratory distress syndrome), endocarditis, prothetische hartkleppen, systemische inflammatie, sepsis, hyperactieve coagulatie en/of terugkerende trombo-embolie

Luminity dient alleen te worden gebruikt na zorgvuldige afweging en tijdens dergelijk gebruik dient de toediening zorgvuldig te worden gevolgd bij patiënten met volwassen respiratoir benauwdheidssyndroom, endocarditis, hart met kunstkleppen, acute toestand van systemische ontsteking of sepsis, bekende toestand van hyperactief coagulatiesysteem en/of terugkerende trombo-embolie.

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (b.v. anafylaxie, anafylactische shock en anafylactoïde reacties, hypotensie en angio-oedeem) zijn gemeld na toediening van Luminity, waaronder bij patiënten met (een) eerdere allergische reactie(s) op polyethyleenglycol (zie paragraaf 6.1). Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden en de toediening dient te geschieden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van overgevoeligheidsreacties, waaronder ernstige allergische reacties waarbij reanimatie nodig is. Noodapparatuur en personeel opgeleid in het gebruik hiervan dienen direct beschikbaar te zijn.

Longziekten

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij patiënten met klinisch significante longziekten zoals diffuse interstitiële longfibrose en ernstige chronische obstructieve longziekte, omdat bij deze patiënten geen onderzoeken zijn uitgevoerd.

Sikkelcelanemie

Bij gebruik na het in de handel brengen werden door patiënten met sikkelcelanemie episoden met ernstige acute pijn (vaso-occlusieve pijn) gemeld kort na het toedienen van perflutren-bevattende microsferen. Luminity dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met sikkelcelanemie na een baten-risicobeoordeling door de arts.

Patiënten met cardiale shunts

De veiligheid van Luminity bij patiënten met cardiale rechts-links, bidirectionele of passagère rechts-links shunts is niet onderzocht. Bij deze patiënten kunnen de microsferen, die omhuld zijn met fosfolipiden, aan de long voorbijgaan en direct in de arteriële circulatie komen. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen als men overweegt deze patiënten Luminity toe te dienen.

Patiënten die mechanisch worden beademd

De veiligheid van microsferen is niet vastgesteld voor patiënten die mechanisch worden beademd. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen als men overweegt om Luminity aan deze patiënten toe te dienen.

Toediening en mechanische activering

Luminity dient niet te worden toegediend op een andere wijze dan die genoemd wordt in rubriek 4.2 (bijvoorbeeld via intra-arteriële injectie).

Als Luminity direct wordt toegediend, zonder mechanische activering met de Vialmix (zie rubriek 6.6), zal het product niet het gewenste effect teweegbrengen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd en er zijn geen andere vormen van interacties geïdentificeerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor perflutren geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Luminity overgaat in de moedermelk. Voorzichtigheid is daarom geboden als Luminity wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft geen directe of indirecte nadelige effecten op de vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat Luminity geen farmacologisch effect heeft en gelet op het farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel, is er bij het gebruik van dit product geen of slechts een verwaarloosbaar kleine invloed te verwachten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De gerapporteerde bijwerkingen na het gebruik van Luminity in hoofd- en ondersteunende onderzoeken (totaal 2526 patiënten) treden binnen enkele minuten na toediening op en verdwijnen doorgaans binnen 15 minuten zonder therapeutische interventie. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: hoofdpijn (2,0%), opvliegers (1,0%) en pijn in de rug (0,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn als ongewenste reacties gemeld met de volgende frequenties (Zeer vaak $\geq 1/10$; Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$; Soms $\geq 1/1000$, $< 1/100$; Zelden $\geq 1/10000$, $< 1/1.000$; Zeer zelden $< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend: sikkelcelanemie (vaso-occlusieve crisis)
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend: allergische reacties, anafylaxie, anafylactische shock en anafylactoïde reacties, hypotensie, angio-oedeem, zwelling van de lippen, bronchospasme, rinitis, zwelling van de bovenste luchtwegen, dichte keel, zwelling van het gezicht en zwelling van de ogen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: hoofdpijn Soms: duizeligheid, dysgeusie Zelden: paresthesiën Niet bekend: convulsies, hypoesthesie van het gezicht, bewusteloosheid
Oogaandoeningen	Niet bekend: Abnormaal zicht
Hartaandoeningen	Zelden: bradycardie, tachycardie, palpitaties Niet bekend: hartstilstand, Kounis-syndroom, ventriculaire aritmieën (ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, premature ventriculaire contracties), asystolie, atriumfibrillatie,

	cardiale ischemie, supraventriculaire tachycardie, supraventriculaire aritmie
Bloedvataandoeningen	Vaak: blozen Soms: hypotensie Zelden: bewustzijnsverlies, hypertensie, koud gevoel in de extremiteiten
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms: dyspnoe, irritatie van de keel Zelden: kortademigheid, hoest, droge keel Niet bekend: ademhalingsstilstand, verminderde oxygenatie, hypoxie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms: buikpijn, diarree, misselijkheid, braken Zelden: dyspepsie Niet bekend: tongaandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms: pruritus, toegenomen transpiratie Zelden: huiduitslag, urticaria, erytheem, erythemateuze huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms: rugpijn Zelden: artralgie, pijn in de flanken, pijn in de nek, spierkramp Niet bekend: spierspasmen, pijn aan en last van het skeletspierstelsel, spierpijn, hypertonie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: pijn op de borst, vermoeidheid, verhit gevoel, pijn op de injectieplaats Zelden: koorts, rigor
Onderzoeken	Zelden: afwijkend electrocardiogram

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De klinische gevolgen van overdosering met Luminity zijn niet bekend. Enkele doses tot 100 microliter dispersie/kg en herhaalde doses tot 150 microliter dispersie/kg werden in fase 1 klinisch onderzoek goed verdragen. De behandeling van overdosering moet worden gericht op het ondersteunen van alle vitale functies en op directe instelling van symptomatische therapie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: contrastmiddelen voor echografisch onderzoek, fosfolipide microsferen, ATC-code: V08D A04

Het product bestaat uit perflutren microsferen, omhuld met een lipide capsule. De microsferen, die in grootte variëren van 1 tot < 10 µm, vergroten het contrasteffect door het genereren van krachtig versterkte echo's.

De ultrasone echo's van bloed en biologische weke delen zoals vet en spieren, worden op interfaces gegenereerd door kleine verschillen in de ultrasone eigenschappen van de weefsels. De ultrasone eigenschappen van het product verschillen sterk van die van weke delen en genereren sterke echo's.

Omdat Luminity bestaat uit microsferen die stabiel en klein genoeg zijn voor passage door de longen, worden ook versterkte echosignalen verkregen in het linkerhart en de systemische circulatie.

Een nauwkeurige dosisresponsrelatie kan niet worden vastgesteld, hoewel is aangetoond dat met hogere doses een langduriger contrasteffect wordt verkregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van Luminity werden onderzocht bij gezonde, normale proefpersonen en patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD), na intraveneuze toediening van 50 µl/kg van het product.

De perflutrencomponent van Luminity werd via de longen snel uit de systemische circulatie geëlimineerd. Het percentage perflutren dat werd uitgescheiden met de uitademingslucht was ongeveer 50% van de toegediende dosis omdat slechts een kleine hoeveelheid perflutren werd toegediend en omdat het niet mogelijk is om lage concentraties perflutren te kwantificeren met gaschromatografie. Bij de meeste proefpersonen was perflutren na 4 tot 5 minuten niet meer te detecteren in het bloed en de uitademingslucht. De perflutrenconcentraties in het bloed bleken op mono-exponentiële wijze af te nemen met een gemiddelde halfwaardetijd van 1,3 minuten bij gezonde proefpersonen en 1,9 minuten bij COPD-patiënten. De systemische klaring van perflutren bij gezonde proefpersonen en COPD-patiënten was vergelijkbaar. Er werden geen verschillen gevonden tussen de totale longklaring (CL_{lung}) van perflutren bij gezonde proefpersonen vergeleken met COPD-patiënten. De CL_{lung} was significant lager (51%) bij vrouwen dan bij mannen (alle proefpersonen). Deze resultaten wijzen op een snelle totale systemische eliminatie van perflutren, die bij COPD-patiënten niet significant lager is dan bij gezonde proefpersonen. In combinatie met de farmacokinetische evaluatie van perflutren werden ultrasone Dopplermetingen met Luminity uitgevoerd. De intensiteit van de Dopplersignalen kwam goed overeen met de gemeten en geëxtrapoleerde perflutrenconcentraties in het bloed. De tijd tot maximale intensiteit van het Dopplersignaal t_{max} bleek vergelijkbaar te zijn met de t_{max} voor perflutren in het bloed (1,13 versus 1,77 minuten). De waargenomen afname met 99% van de intensiteit van het Dopplersignaal binnen 10 minuten ($t_{1/2}$ ongeveer 2 minuten) was in overeenstemming met de afname van de meetbare perflutrenconcentraties in het bloed.

Fundamentele en niet-lineaire beeldvormende technieken (tweede harmonische, multipulsfase en/of amplitudemodulatie) welke zowel continue als uitgelokte verwerving gebruiken, werden gebruikt in klinisch onderzoek met Luminity.

De natuurlijk voorkomende fosfolipiden in Luminity (zie rubriek 6.1) worden verspreid naar de endogene lipidendepots in het lichaam (bijvoorbeeld in de lever). Uit preklinische onderzoeken bleek dat de synthetische component (MPEG5000) wordt uitgescheiden in de urine. Alle lipiden worden gemetaboliseerd tot vrije vetzuren. De farmacokinetiek en het metabolisme van MPEG5000 DPPE zijn niet onderzocht bij mensen.

Farmacokinetiek in speciale populatiegroepen

Ouderen

De farmacokinetiek bij ouderen is niet specifiek onderzocht.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek is niet specifiek onderzocht bij patiënten met nierziekte.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek is niet specifiek onderzocht bij patiënten met leverziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventioneel onderzoek naar genotoxiciteit, fertiliteit, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling, onthullen geen speciale risico's voor de mens.

In toxiciteitsonderzoek met enkele en herhaalde doses bij ratten en apen werden kort na intraveneuze injectie van Luminity in doseringen van $\geq 0,3$ ml/kg een abnormale ademhaling, verandering in hartfrequentie en verminderde activiteit waargenomen. Bij hogere doses van het product, zeker bij ≥ 1 ml/kg, werden ernstiger symptomen gevonden, zoals niet reageren op prikkels en in enkele gevallen overlijden. Deze doseringen zijn ver boven de aanbevolen maximale klinische dosering. Bij ratten die gedurende 1 maand werden behandeld met Luminity werden dosisafhankelijke, reversibele perivasculaire en peribronchiale eosinofiele infiltraten, accumulatie van alveolaire macrofagen en toename van het aantal en de grootte van de bekerzellen in de longen gevonden. Deze effecten werden waargenomen bij blootstellingsniveaus die hoger waren dan de maximum blootstelling bij de mens en zijn weinig relevant voor de klinische praktijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidylcholine (DPFC)
1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidezuur, mononatriumzout (DPFZ)
N-(methoxypolyethyleenglycol 5000 carbamoyl)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidylethanolamine, mononatriumzout (MPEG5000 DPFE)
Natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat
Dinatriumhydrogeenfosfaatheptahydraat
Natriumchloride
Propyleenglycol
Glycerol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Het product dient binnen 12 uur na activering te worden gebruikt. Het product kan tot 48 uur na de eerste activering opnieuw worden geactiveerd. Na de tweede activering moet het product binnen 12 uur worden gebruikt.

Na activering: Bewaren beneden 30°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C)

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na activering, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,5 ml vloeistof in heldere glazen borosilicaatflacon Type I, gesloten met een chloorbutylelastomeer stopper en verzegeld met een aluminium krimpzegel met een plastic flip-off sluiting.

Verpakkingsgrootten van 1 of 4 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het is bijzonder belangrijk dat de instructies voor het gebruik en hanteren van Luminity worden gevolgd en dat tijdens de bereiding strikte aseptische procedures worden gehanteerd. Net als bij alle parenterale producten moeten de flacons visueel worden geïnspecteerd op deeltjes. Ook moet worden gecontroleerd of de flacon in ongeschonden staat verkeert. Het product moet voor toediening worden geactiveerd met de Vialmix, een mechanisch schudapparaat. De Vialmix zit niet in de verpakking, maar wordt geleverd aan beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bij bestelling van Luminity.

Luminity wordt geactiveerd door schudden met de Vialmix, die geprogrammeerd is om 45 seconden te schudden. De Vialmix waarschuwt als de schudfrequentie 5% of meer onder de doelfrequentie komt. De Vialmix is geprogrammeerd om te stoppen en zichtbare en hoorbare waarschuwingssignalen te geven als de schudfrequentie meer dan 5% boven of 10% onder de doelfrequentie komt.

Activeringsproces en toediening

- De flacon moet worden geactiveerd met de Vialmix. Direct na activering is Luminity een melkwitte dispersie.

Opmerking: als het product meer dan 5 minuten na activering blijft staan, moet het opnieuw worden gesuspenseerd door 10 seconden met de hand te schudden, voordat de dispersie uit de flacon wordt opgetrokken. Luminity moet binnen 12 uur na activering worden gebruikt. Het product kan tot 48 uur na de eerste activering opnieuw worden geactiveerd. Na de tweede activering moet het product binnen 12 uur gebruikt worden, ongeacht of het wordt bewaard in de koelkast of bij kamertemperatuur. Bewaar de flacon niet boven 30°C na activering.

- De flacon moet worden belucht met een steriele injectienaald of een steriele niet-gesiliconiseerde minispike, voordat de dispersie wordt opgetrokken.

- De dispersie wordt opgetrokken uit de flacon met een injectiespuit met een steriele naald, maat 18 tot 20 of gekoppeld aan een steriele niet-gesiliconiseerde minispike. Bij gebruik van een naald moet deze zodanig in de flacon worden gebracht dat het materiaal wordt opgetrokken uit het midden van de vloeistof in de omgekeerde flacon. Er mag geen lucht in de flacon worden geïnjecteerd. Na optrekken uit de flacon moet het product direct worden gebruikt.

- Luminity kan worden verdund met een natriumchlorideoplossing voor injecties van 9 mg/ml (0,9%) of een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor injecties.

De inhoud van de ampul is alleen bedoeld voor eenmalig gebruik.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/361/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2006

Datum van laatste verlenging: 15 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Luminity 150 microliter/ml gas en oplosmiddel voor dispersie voor injectie / infusie
perflutren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Bevat per ml maximaal $6,4 \times 10^9$ perflutren bevattende lipide microsferen met een gemiddelde diameter van 1,1-2,5 μm (ongeveer 150 microliter perflutren gas per ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidylcholine (DPFC),
1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidinezuur, mononatrium zout (DPFZ), *N*-(methoxypolyethyleen glycol 5000 carbamoyl)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidylethanolamine, mononatrium zout (MPEG5000 DPFE), natrium diwaterstof fosfaat monohydraat, dinatrium waterstof fosfaat heptahydraat, natriumchloride, propyleenglycol, glycerol, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Gas en oplosmiddel voor dispersie voor injectie / infusie

1 x 1,5 ml flacon voor éénmalig gebruik
4 x 1,5 ml flacons voor éénmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na activatie: binnen 12 uur gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Na activatie: Bewaren beneden 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/361/001 4 flacons voor éénmalig gebruik
EU/1/06/361/002 1 flacon voor éénmalig gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Luminy 150 microliter/ml gas en oplosmiddel voor dispersie voor injectie / infusie

perflutren

Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Luminity 150 microliter/ml gas en oplosmiddel voor dispersie voor injectie / infusie

perflutren

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Luminity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Luminity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Luminity is een contrastmiddel voor echografisch onderzoek; het bevat microsferen (kleine belletjes) van perflutrengas als werkzame stof.

Luminity is uitsluitend bestemd voor diagnostisch gebruik. Het is een contrastmiddel (een middel dat helpt interne lichaamsstructuren zichtbaar te maken bij beeldvormende onderzoeken).

Luminity wordt gebruikt bij volwassenen om een duidelijker beeld te krijgen van de hartkamers, in het bijzonder van de linkerhartkamer, tijdens echocardiografie (een diagnostisch onderzoek waarbij een beeld van het hart wordt verkregen door middel van ultrageluid). Luminity wordt gebruikt bij patiënten bij wie een coronaire vaataandoening (belemmering van de bloedtoevoer naar de hartspeer) wordt vermoed of is vastgesteld, wanneer het beeld verkregen met echografie zonder contrastmiddel niet optimaal is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Indien u in het verleden een allergische reactie op Luminity of enig ander contrastmiddel voor echografisch onderzoek heeft gehad, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u is verteld dat u een hartshunt heeft
- als u een ernstige hart- of longziekte heeft of als u een mechanisch hulpmiddel gebruikt om te ademen
- als u een kunstklep in uw hart heeft
- als u een acute ernstige ontsteking/sepsis heeft

- als u een bekend hyperactief coagulatiesysteem (problemen met bloedstolling) of herhaald trombo-embolie heeft (bloedklonters)
- als u een leverziekte heeft
- als u een nierziekte heeft
- als u sikkelcelanemie heeft
- als u in het verleden een allergische reactie heeft gehad op polyethyleenglycol

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Luminity mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar), omdat het niet onderzocht is bij deze groepen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Luminity nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel uw arts als u zwanger bent of borstvoeding geeft en vraag uw arts of apotheker om advies voordat u Luminity krijgt toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Luminity heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Luminity bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosering, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Luminity bevat propyleenglycol.

Dit geneesmiddel bevat 103,5 mg propyleenglycol per ml; dit komt overeen met 182,2 mg per flacon.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Luminity wordt voor of tijdens het echografisch onderzoek toegediend door beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg die ervaring hebben met dit type onderzoek. Zij berekenen de juiste dosis voor u.

Luminity is bestemd voor intraveneus gebruik (direct injecteren in de ader). Voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt, moet het middel worden geactiveerd met behulp van een mechanisch schudapparaat, de Vialmix, dat verstrekt wordt aan artsen die het middel moeten klaarmaken. Hierdoor wordt gewaarborgd dat het middel op de juiste manier en lang genoeg geschud wordt om een spreiding van zogenaamde perflutrengasmicrosferen te maken van de juiste grootte voor een kwalitatief hoogwaardig beeld.

Luminity wordt vervolgens via een ader toegediend, ofwel als een 'bolusinjectie' (in één keer), ofwel als een infusie (druppeloplossing) nadat het is verdund met een natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of een glucoseoplossing voor injectie van 50 mg/ml (5%). In sommige gevallen kan uw arts besluiten om twee injecties toe te dienen om het echografisch onderzoek te verrichten. De wijze waarop Luminity wordt toegediend en de dosering hangen af van de gebruikte echocardiografische techniek.

Heeft u teveel van dit middel gebruikt?

Overdosering is niet waarschijnlijk, omdat het geneesmiddel door een arts wordt toegediend. In het geval van overdosering zal uw arts passende maatregelen nemen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige patiënten kunnen allergische reacties krijgen zoals een opgezwollen gezicht. Het risico bestaat echter dat deze allergische reacties ernstige vormen kunnen aannemen met mogelijk een anafylactische shock (een ernstige, mogelijk levensbedreigende allergische reactie). Sommige patiënten hebben hartproblemen ervaren, waaronder een hartaanval of hartstilstand na allergische reacties. Daarnaast kunnen sommige patiënten convulsies krijgen, die verband kunnen houden met deze allergische reacties.

Bij sommige patiënten hebben zich hart- of ademhalingsproblemen, waaronder hartstilstand, voorgedaan. Deze reacties werden zelden gerapporteerd in klinische onderzoeken en de frequentie uit postmarketingrapportages is niet bekend.

Patiënten met sikkelcelanemie hebben een sikkelcelcrisis gemeld, vaak gerapporteerd als ernstige rugpijn, nadat zij Luminity kregen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen)

Hoofdpijn, opvliegers.

Soms voorkomende bijwerkingen (kan bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen)

- Duizeligheid
- veranderde smaak
- verlaagde bloeddruk
- moeilijkheden met de ademhaling, irritatie van de keel
- buikpijn, diarree, misselijkheid (ziek voelen), braken
- jeuk
- toegenomen transpiratie
- rugpijn, pijn in de borst
- vermoeidheid
- verhit gevoel en
- pijn op de injectieplaats.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kan bij maximaal 1 op de 1000 personen voorkomen)

- Stijfheid, een prikkend of branderig gevoel
- verandering van de hartslag, hartkloppingen (u voelt het hart sterker of onregelmatig kloppen)
- een gevoel van zwakte
- verhoogde bloeddruk, koude handen en voeten, ademhalingsproblemen, hoest, droge keel, moeilijk slikken
- huiduitslag, roodheid van de huid
- gewrichtspijn, pijn in de zij(den), pijn in de nek, spierkramp, koorts, stijve spieren
- en abnormaal electrocardiogram.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- sikkelcelcrisis
- verlies van bewustzijn,
- gevoelloosheid van het gezicht
- oogzwellings
- en abnormaal gezichtsvermogen

Deze bijwerkingen verdwijnen meestal snel en zonder behandeling.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks

melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik Luminity niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en de doos na EXP.

Voor activering (schudden): Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Na activering (schudden): Bewaren beneden 30°C.

De dispersie moet binnen 12 uur na activering (schudden) worden toegediend.

Het product kan tot 48 uur na de eerste activering opnieuw worden geactiveerd en na de tweede activering moet het product binnen 12 uur gebruikt worden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is perflutren. Iedere ml bevat maximaal $6,4 \times 10^9$ perflutren-bevattende lipide bolletjes met een gemiddelde diameter van 1,1-2,5 micrometer. Elke ml bevat ongeveer 150 microliter perflutregas per ml.

De andere stoffen in dit middel zijn: 1,2-**dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidylcholine** (DPFC), 1,2-**dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidezuur**, mononatriumzout (DPFZ), *N*-(**methoxypolyethyleenglycol 5000 carbamoyl**)-1,2-**dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-fosfatidylethanolamine**, mononatriumzout (MPEG5000 DPFE), natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat, dinatriumhydrogeenfosfaatheptahydraat, natriumchloride, propyleenglycol, glycerol en water voor injecties.

Hoe ziet Luminity eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Luminity is een gas en oplosmiddel voor dispersie voor injectie of infusie. Voor activering (schudden) van de inhoud van de flacon is Luminity een kleurloze, heldere tot doorzichtige vloeistof. Na activering (schudden) is Luminity een melkwitte vloeistof.

Het is verkrijgbaar in een doosje met één of vier flacons van 1,5 ml voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Tel:+353 1 223 3542

Fabrikant

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het is bijzonder belangrijk dat de instructies voor het gebruik en hanteren van Luminity worden gevolgd en dat tijdens de bereiding strikte aseptische procedures worden gehanteerd. Net als bij alle parenterale producten moeten de flacons visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en moet worden gecontroleerd of de flacon in ongeschonden staat verkeert. Het product moet voor toediening worden geactiveerd met de Vialmix, een mechanisch schudapparaat. De Vialmix zit niet in de verpakking, maar wordt geleverd aan beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bij bestelling van het pakket.

Luminity wordt geactiveerd door schudden met de Vialmix, die geprogrammeerd is om 45 seconden te schudden. De Vialmix waarschuwt als de schudfrequentie 5% of meer onder de doelfrequentie komt. De Vialmix is geprogrammeerd om te stoppen en zichtbare en hoorbare waarschuwingssignalen te geven als de schudfrequentie meer dan 5% boven of 10% onder de doelfrequentie komt.

Activeringsproces en toediening

- De flacon moet worden geactiveerd met de Vialmix. Direct na activering is Luminity een melkwitte dispersie.

Opmerking: Als het product meer dan 5 minuten na activering blijft staan, moet het opnieuw worden gesuspendeerd door 10 seconden met de hand te schudden, voordat de dispersie uit de flacon wordt opgetrokken. Luminity moet binnen 12 uur na activering worden gebruikt. Het product kan tot 48 uur na de eerste activering opnieuw worden geactiveerd. Na de tweede activering moet het product binnen 12 uur worden gebruikt, ongeacht of het wordt bewaard in de koelkast of bij kamertemperatuur. Bewaar de flacon na activering niet boven 30°C.

- De flacon moet worden belucht met een steriele injectienaald of een steriele niet-gesiliconiseerde minispike voordat de dispersie wordt opgetrokken.

- De dispersie wordt opgetrokken uit de flacon met een injectiespuit met een steriele naald, maat 18 tot 20 of gekoppeld aan een steriele niet-gesiliconiseerde minispike. Bij gebruik van een naald moet deze zodanig in de flacon worden gebracht dat het materiaal wordt opgetrokken uit het midden van de vloeistof in de omgekeerde flacon. Er mag geen lucht in de flacon worden geïnjecteerd. Na optrekken uit de flacon moet het product direct worden gebruikt.

- Luminity kan worden verdund met een natriumchlorideoplossing voor injecties van 9 mg/ml (0,9%) of een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor injecties.

De inhoud van de ampul is alleen bedoeld voor eenmalig gebruik.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.