

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Luminity 150 mikrolitrov/ml plin in vehikel za disperzijo za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje največ $6,4 \times 10^9$ lipidnih mikrosfer, ki vsebujejo perflutren; povprečni razpon premera mikrosfer je od 1,1 do 2,5 mikrometra (μm). Približna količina plina perflutrena je 150 mikrolitrov (μl) na mililiter.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En ml vsebuje 2,679 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

plin in vehikel za disperzijo za injiciranje/infundiranje

brezbarvna, enakomerno bistra do prosojna tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo Luminity je ultrazvočno kontrastno sredstvo, ki ga uporabljamo pri odraslih bolnikih s potrjeno ishemično boleznijo srca ali sumom nanjo, pri katerih je bila ehokardiografija suboptimalna (pri projekciji "štirih" ali "dveh votlin" vsaj dveh od šestih segmentov prekatne stene ni bilo možno ovrednotiti), da bi tako dosegli opacifikacijo srčnih votlin in boljšo zamejitev endokardialne meje levega prekata tako v mirovanju kot med obremenitvijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Luminity smejo uporabljati le usposobljeni zdravniki, ki imajo strokovne izkušnje in znanje pri izvajanju in interpretaciji kontrastnih ehokardiogramov. Zaradi možnega pojava kardiopulmonalnih ali preobčutljivostnih reakcij je pri uporabi zdravila Luminity treba imeti na voljo ustrezno opremo za oživljanje (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Bolusno intravensko injiciranje z uporabo nelinearnega načina kontrastnega slikanja v mirovanju in med obremenitvijo:

Priporočeni odmerek je več injekcij od 0,1 do 0,4 ml disperzije, ki jim sledi bolus od 3 do 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje za ohranitev optimalne ojačitve kontrasta. Celotni odmerek perflutrena ne sme preseči 1,6 ml.

Bolusno intravensko injiciranje pri osnovnih načinih slikanja v mirovanju:

Priporočeni odmerek je 10 mikrolitrov disperzije/kg v počasni bolusni intravenski injekciji, ki ji sledi 10-ml bolus 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine

glukoze za injiciranje. Če je potrebno, lahko za podaljšanje ojačitve kontrasta 5 minut po prvi injekciji aplicirate drugi odmerek 10 mikrolitrov disperzije/kg, ki mu sledi drugi 10-ml bolus 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje.

Intravensko infundiranje z uporabo nelinearnega načina kontrastnega slikanja (mirovanje in obremenitev) ali osnovnih načinov slikanja v mirovanju:

Priporočeni odmerek intravenske infuzije je 1,3 ml disperzije, dodane 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje. Začetna hitrost infundiranja mora biti 4 ml/minuto. Potem jo prilagodite, kot je potrebno za optimalno ojačitev slike, ne sme pa preseči 10 ml/minuto.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost zdravila Luminity pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe zdravila Luminity niso posebej proučevali. Uporaba pri tej skupini bolnikov mora temeljiti na zdravnikovi oceni razmerja med tveganji in koristmi.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic uporabe zdravila Luminity niso posebej proučevali. Uporaba pri tej skupini bolnikov mora temeljiti na zdravnikovi oceni razmerja med tveganji in koristmi.

Starostniki

Pri starostnikih uporabe zdravila Luminity niso posebej proučevali. Uporaba pri tej skupini bolnikov mora temeljiti na zdravnikovi oceni razmerja med tveganji in koristmi.

Način uporabe

Intravenska uporaba

Pred uporabo je treba zdravilo Luminity aktivirati z uporabo mehanskega stresalnika Vialmix, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo se sme dajati samo intravensko.

Zdravilo Luminity se ne sme uporabljati pri osnovnih načinih slikanja med obremenitveno ehokardiografijo, saj učinkovitost in varnost nista bili dokazani.

Bolniki z nestabilnim kardiopulmonalnim stanjem

Med izvajanjem kontrastne ehokardiografije ali v 30 minutah po uporabi zdravila Luminity so pri bolnikih, vključno z bolniki s hudo boleznijo srca in pljuč, poročali o pojavu hudih kardiopulmonalnih reakcij, tudi s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z nestabilnim kardiopulmonalnim stanjem je treba zdravilo Luminity uporabljati izjemno previdno, npr. pri bolnikih z nestabilno angino pectoris, akutnim miokardnim infarktom, s hudo ventrikularno aritmijo, hudim srčnim popuščanjem (NYHA IV) ali z respiratorno odpovedjo. Pri teh bolnikih se sme zdravilo Luminity uporabljati le po skrbnem ovrednotenju razmerja med koristjo in tveganjem.

Kontrastna ehokardiografija se sme izvesti le pri bolnikih, pri katerih bi rezultati tovrstne preiskave

lahko bistveno vplivali na potek zdravljenja posameznega bolnika.

Bolnike z nestabilnim kardiopulmonalnim stanjem je treba nadzirati med in še najmanj 30 minut po uporabi zdravila Luminity. Nadzor takšnih bolnikov mora vključevati preverjanje vitalnih znakov, elektrokardiografijo in saturacijo s kisikom (perkutano), če je to klinično potrebno. Ves čas mora biti nemudoma na voljo oprema za oživljanje in ustrezno usposobljeno osebje.

Bolniki s sindromom dihalne stiske pri odraslem, z endokarditisom, z umetnimi srčnimi zaklopkami, sistemskim vnetjem, sepso, hiperkoagulacijo in/ali ponavljajočo se trombembolijo

Zdravilo Luminity se sme uporabljati le po skrbnem premisleku pri bolnikih s sindromom dihalne stiske pri odraslem, z endokarditisom, umetnimi srčnimi zaklopkami, akutnimi stanji sistema vnetja ali sepso, znanimi stanji hiperaktivnosti sistema koagulacije in/ali ponavljajočo se trombembolijo.

Takšne bolnike je treba med uporabo zdravila skrbno nadzirati.

Preobčutljivostne reakcije

Po uporabi zdravila Luminity so poročali o pojavu resnih takojšnjih preobčutljivostnih reakcij (npr. anafilaksija, anafilaktični šok in anafilaktoidne reakcije, hipotenzija ter angioedem), vključno s pojavom takih reakcij pri bolnikih s predhodnimi alergijskimi reakcijami na polietilenglikol (glejte poglavje 6.1) Bolnike je treba skrbno nadzirati. Zdravilo se sme uporabljati le pod neposrednim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z ukrepanjem v primeru pojava preobčutljivostnih reakcij, vključno s hudimi alergijskimi reakcijami, pri katerih je potrebno oživljanje. Oprema za nujne primere in osebje, usposobljeno za njeno uporabo, mora biti vedno nemudoma na voljo.

Pljučna bolezen

Previdnost je potrebna pri bolnikih s klinično pomembno boleznijo pljuč, vključno z difuzno intersticijsko pljučno fibrozo in hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo, saj študije pri teh bolnikih niso bile izvedene.

Bolniki s srčnimi spoji (šanti)

Varnost zdravila Luminity ni raziskana pri bolnikih z desno-levimi, dvosmernimi ali prehodnimi desno-levimi srčnimi spoji (šanti). Pri takšnih bolnikih lahko fosfolipidno inkapsulirane mikrosfere obidejo pljuča in pridejo neposredno v arterijski obtok. Zato se morate za uporabo zdravila Luminity pri takšnih bolnikih odločiti previdno.

Srpastocelična anemija

Med postmarketinško uporabo so pri bolnikih s srpastocelično anemijo poročali o epizodah hude akutne bolečine (vazookluzivna bolečina) kmalu po dajanju mikrosfere s perflutrenom. Zdravilo Luminity je treba pri bolnikih s srpastocelično anemijo uporabljati previdno in šele potem, ko zdravnik skrbno oceni koristi in tveganja.

Bolniki na mehnični ventilaciji

Varnost mikrosfer pri bolnikih na mehnični ventilaciji ni ugotovljena. Zato se morate za uporabo zdravila Luminity pri takšnih bolnikih odločiti previdno.

Način uporabe in postopek mehanske aktivacije

Zdravilo Luminity se sme aplicirati le na načine, ki so navedeni v poglavju 4.2. Zdravila Luminity se ne sme aplicirati na noben drug način (npr. intraarterijsko injiciranje).

Če zdravilo Luminity aplicirate, ne da bi ga pred tem mehnično aktivirali z Vialmixom (glejte poglavje 6.6), ne bo imel zelenega učinka.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, tj. skoraj »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli niti niso ugotovili drugih oblik interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za perflutren ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Luminity pri človeku izloča v materinem mleku. V primeru uporabe zdravila Luminity pri doječih ženskah je zato potrebna previdnost.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Luminity nima farmakoloških učinkov. Glede na farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti ni pričakovati vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji oz. je pričakovani vpliv zanemarljiv.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki po uporabi zdravila Luminity v ključnih in podpornih preskušanjih (pri skupno 2.526 bolnikih) so se pojavili v nekaj minutah po aplikaciji in so ponavadi v 15 minutah minili brez terapevtskega ukrepanja. Najpogosteje opisani neželeni učinki so glavobol (2,0 %), zardevanje (1,0 %) in bolečine v hrbtu (0,9 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

O neželenih učinkih so poročali z naslednjo pogostnostjo (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki $< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost: <u>vazookluzivna kriza zaradi srpastocelične anemije</u>
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost: reakcije alergijskega tipa, anafilaksija, anafilaktični šok in reakcije anafilaktoidnega tipa, hipotenzija, angioedem, otekanje ustnic, bronhospazem, rinitis, otekanje zgornjih dihal, tesnost grla, otekanje obraza, otekanje očesa
Bolezni živčevja	pogosti: glavobol občasni: omotica, motnje okušanja redki: parestezije neznana pogostnost: epileptični napadi, hipoestezija obraza, izguba zavesti
Očesne bolezni	neznana: nenormalen vid
Srčne bolezni	redki: bradikardija, tahikardija, palpitacije neznana: srčni zastoj, Kounisov sindrom, ventrikularne aritmije (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, prezgodnje krčenje prekatov), asistolija, atrijska fibrilacija, srčna ishemija, supraventrikularna tahikardija, supraventrikularna aritmije
Žilne bolezni	pogosti: zardevanje občasni: hipotenzija redki: sinkopa, hipertenzija, hladne okončine

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni: dispneja, draženje žrela redki: dihalna stiska, kašelj, suho žrelo neznana pogostnost: zastoj dihanja, zmanjšana oksigenacija, hipoksija
Bolezni prebavil	občasni: bolečina v trebuhu, driska, navzea, bruhanje redki: dispepsija neznana pogostnost: težave z jezikom
Bolezni kože in podkožja	občasni: srbenje, močnejše znojenje redki: izpuščaj, urtikarija, eritem, eritematozen izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni: bolečina v hrbtu redki: artralgijska bolečina v bokih, bolečina v vratu, mišični krč neznana pogostnost: mišični spazem, mišičnoskeletna bolečina, mišičnoskeletno neudobje, mialgija, hipertonijska
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni: bolečina v prsih, utrujenost, občutek vročine, bolečina na mestu injiciranja redki: pireksija, mrzlica
Preiskave	redki: nenormalen elektrokardiogram

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične posledice prevelikega odmerka zdravila Luminity niso znane. V kliničnih preskušanjih I. faze so bolniki dobro prenesli posamične odmerke do 100 mikrolitrov disperzije/kg in večkratne odmerke do 150 mikrolitrov disperzije/kg. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti usmerjeno v podporo vseh vitalnih funkcij in takojšnjo uvedbo simptomatskega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: ultrazvočna kontrastna sredstva, mikrosfere fosfolipidov, oznaka ATC: V08DA04.

Zdravilo sestavljajo mikrosfere perflutrena, inkapsulirane z lipidom. Mikrosfere s premeri od 1 do < 10 µm močno ojačijo odboj in tako pripomorejo h kontrastnemu učinku.

Ultrazvočni odboji od krvi in bioloških mehkih tkiv, npr. maščevja in mišic, nastanejo na mejni površini zaradi majhnih razlik v ultrazvočnih lastnostih teh tkiv. Ultrazvočne lastnosti zdravila Luminity se zelo razlikujejo od lastnosti mehkih tkiv in povzročijo močan odboj.

Zdravilo Luminity sestavljajo mikrosfere, ki so stabilne in dovolj majhne, da preidejo skozi pljuča. Tako omogočijo ojačitev odboja signala na levi strani srca in v sistemskega obtoku.

Natančnega razmerja med odmerkom in odzivom ni mogoče opredeliti, je pa ugotovljeno, da imajo veliki odmerki dolgotrajnejši kontrasten učinek.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila Luminity so ocenili pri normalnih zdravih preiskovancih in pri preiskovancih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) po intravenski aplikaciji odmerka 50 µl/kg.

Perflutrenska sestavina zdravila Luminity se je iz sistemskega obtoka hitro odstranila skozi pljuča. Odstotek odmerka perflutrena, ki se je izločil v izdihanem zraku, je bil približno 50 % apliciranega odmerka; to je posledica majhne količine apliciranega perflutrena in nemožnosti za kvantificiranje nizkih koncentracij perflutrena s plinsko kromatografijo. Po 4 do 5 minutah perflutrena pri večini preiskovancev ni bilo več mogoče zaznati v krvi in izdihanem zraku. Ugotovljeno je, da koncentracija perflutrena v krvi upada monoeksponentno, in sicer s povprečnim razpolovnim časom, ki je pri zdravih preiskovancih 1,3 minute in pri preiskovancih s KOPB 1,9 minute. Sistemski očistek perflutrena je bil pri zdravih osebah in bolnikih s KOPB podoben. Ugotovljeno je, da se celotni pljučni očistek ($CL_{\text{pljučni}}$) perflutrena med zdravimi preiskovanci in preiskovanci s KOPB ne razlikuje. Izkazalo pa se je, da je $CL_{\text{pljučni}}$ bistveno manjši (51 %) pri ženskah kot pri moških (vsi preiskovanci). Ti izsledki kažejo, da je celokupna sistemska eliminacija perflutrena hitra in da pri bolnikih s KOPB ni bistveno manjša kot pri zdravih preiskovancih. Dopplerske ultrazvočne meritve z zdravilom Luminity so opravili hkrati s farmakokinetično analizo perflutrena. Intenzivnost dopplerskega signala se je dobro ujemala z izmerjenimi in ekstrapoliranimi koncentracijami perflutrena v krvi. Čas do največje intenzivnosti dopplerskega signala t_{max} je bil podoben t_{max} perflutrena v krvi (1,13 minute v primerjavi z 1,77 minute). Opaženi 99 % padec intenzivnosti dopplerskega signala v 10 minutah ($t_{1/2}$ približno 2 minuti) se sklada z upadanjem merljive koncentracije perflutrena v krvi.

V kliničnih študijah z zdravilom Luminity so bile uporabljene osnovne in nelinearne preiskovalne metode ("*second harmonic*", "*multipulse phase*" in/ali "*amplitude modulation*") pri čemer je bil uporabljen tako kontinuiran kot pulzirajoč signal.

Naravni fosfolipidi, ki jih vsebuje zdravilo Luminity (glejte poglavje 6.1), se porazdelijo v endogenih zbiri lipidov v telesu (npr. v jetrih), za sintetično sestavino (MPEG5000) pa so v predkliničnih študijah ugotovili, da se izloči v urinu. Vsi lipidi se presnovijo v proste maščobne kisline. Farmakokinetika in presnova MPEG5000 DPPE pri človeku nista ugotovljeni.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starostniki

Farmakokinetike pri starostnikih niso posebej preučevali.

Okvara ledvic

Farmakokinetike pri bolnikih z boleznimi ledvic niso posebej preučevali.

Okvara jeter

Farmakokinetike pri bolnikih z boleznimi jeter niso posebej preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti, plodnosti, embrio-fetalnega razvoja, porajanja ali postnatalnega razvoja in lokalnega prenašanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti posamičnih in ponavljajočih se odmerkov pri podganah in opicah so po intravenskem injiciranju zdravila Luminity v odmerkih $\geq 0,3$ ml/kg opazili nenormalno dihanje, spremembe srčne frekvence in manjšo aktivnost. Večji odmerki zdravila, praviloma ≥ 1 ml/kg, so povzročili hujše znake, vključno z neodzivnostjo in, občasno, s smrtjo. Te koncentracije so bistveno nad priporočenim največjim kliničnim odmerkom. Pri podganah, ki so 1 mesec dobivale Zdravilo Luminity, so ugotovili z odmerkom povezano, reverzibilno perivaskularno in peribronhiolarno infiltracijo z eozinofilci, alveolarno kopičenje makrofagov ter povečanje velikosti in števila čašastih celic v pljuči. Te učinke so opazili samo pri izpostavljenostih, ki so presegle največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo je treba uporabiti v 12 urah po aktiviranju. Zdravilo lahko reaktivirate do 48 ur po prvem aktiviranju in ga uporabite do 12 ur po drugem aktiviranju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po aktiviranju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,5 ml tekočine v viali iz bistrega borosilikatnega stekla tipa I, zaprti s klorobutilnim elastomernim zamaškom, zapečateni z aluminijsko obrobo in pokriti s plastičnim dviznim gumbom.

Pakiranja z 1 ali 4 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Nujno morate upoštevati navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom Luminity, med pripravo pa strogo skrbeti za aseptičnost postopka. Kot velja za vsa parenteralna zdravila, morate vialo pred uporabo pregledati in preveriti glede delcev in nepoškodovanosti vialo. Pred aplikacijo morate zdravilo Luminity aktivirati z Vialmixom, mehanično napravo za stresanje. Vialmix ni priložen pakiranju zdravila Luminity, a ga bodo zdravniki dobili, ko bodo naročili pakiranje.

Zdravilo Luminity aktivirate z Vialmixom, ki ima programiran čas stresanja 45 sekund. Vialmix operaterja opozori, če je frekvenca stresanja 5 % ali več pod ciljno frekvenco. Prav tako je programiran, da se izključi in odda vidno in slišno opozorilo, če frekvenca stresanja preseže ciljno frekvenco za 5 % ali se zmanjša za 10 % pod njo.

Postopek aktiviranja in apliciranja

- Z Vialmixom aktivirajte vialo. Takoj po aktiviranju je zdravilo Luminity videti kot mlečno bela disperzija.

Opomba: če izdelek stoji več kot 5 minut po aktiviranju, ga morate resuspendirati tako, da ga 10 sekund ročno tresete, preden ga z brizgo potegnete iz vialo. Zdravilo Luminity morate uporabiti v 12

urah po aktiviranju. Reaktivirate ga lahko do 48 ur po prvem aktiviranju in ga uporabite do 12 ur po drugem aktiviranju, ne glede na to, ali je shranjen v hladilniku ali pri sobni temperaturi. Po aktiviranju hranite vialo pri temperaturi do 30 °C.

- Preden izvlečete disperzijo, zabodite v vialo sterilno injekcijsko iglo ali sterilno, nesilikonizirano mini-konico, da bo viala odzračena.

- Disperzijo morate izvleči iz vial z brizgo, ki ima nameščeno sterilno iglo številka 18 do 20 ali sterilno nesilikonizirano mini-konico. Če uporabljate iglo, mora biti zabodena tako, da disperzijo vlečete iz sredine tekočine v viali, obrnjeni na glavo. V vialo ne smete injicirati zraka. Zdravilo morate uporabiti takoj, ko ga potegnete iz vial.

- Zdravilo Luminity lahko razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje.

Vsebina vial je namenjena le za enkratno uporabo.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/361/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. september 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEV DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Luminity 150 mikrolitrov/ml plin in vehikel za disperzijo za injiciranje/infundiranje perflutren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje največ $6,4 \times 10^9$ perflutren vsebujočih lipidnih mikrosfer s povprečnim razponom premera od 1,1 do 2,5 μm (približno 150 mikrolitrov plina perflutrena na mililiter).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicerol-3-fosfatidilholin (DPPC), 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicerol-3-fosfatidilna kislina, mononatrijeva sol (DPPA), *N*-(metoksipolietilenglikol 5000 karbamid)-1,2-dipalmitoil-*sn*-glicerol-3-fosfatidiletanolamin, mononatrijeva sol (MPEG5000 DPPE), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, propilenglikol, glicerol, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

plin in vehikel za disperzijo za injiciranje/infundiranje

1 x 1,5-ml viala z enim odmerkom
4 x 1,5-ml viala z enim odmerkom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po aktiviranju: uporabite v 12 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Po aktiviranju: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/361/001 4 viala z enim odmerkom

EU/1/06/361/002 1 viala z enim odmerkom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Luminity 150 mikrolitrov/ml plin in vehikel za disperzijo za injiciranje/infundiranje
perflutren
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

LOT:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Luminity 150 mikrolitrov/ml plin in vehikel za disperzijo za injiciranje/infundiranje perflutren

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Luminity in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Luminity
3. Kako uporabljati zdravilo Luminity
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Luminity
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Luminity in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Luminity je kontrastno sredstvo za ultrazvočne preiskave, ki vsebuje mikrosfere (drobne mehurčke) s plinom perflutren kot učinkovino.

Zdravilo Luminity je samo za diagnostične namene. Je kontrastno sredstvo (zdravilo, ki pomaga pri pregledovanju struktur v telesu med preiskavami s slikanjem).

Zdravilo Luminity se uporablja pri odraslih za jasnejše slikanje srčnih votlin, predvsem levega prekata, med ehokardiografijo (diagnostično preiskavo, pri kateri se slika srca pridobi z ultrazvokom). Zdravilo Luminity se uporablja pri bolnikih s potrjeno boleznijo koronarnih arterij (zaporo krvnih žil, ki oskrbujejo srčno mišico) ali sumom nanjo, kadar slika, ki se pridobi z ehokardiografijo brez kontrastnega sredstva, ni optimalna.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Luminity

Ne uporabljajte zdravila Luminity

- če ste alergični na perflutren ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste že kdaj prejeli zdravilo Luminity ali katero koli drugo kontrastno sredstvo, ki ga uporabljamo pri ultrazvočnih preiskavah, in se je pri tem pojavila alergijska reakcija, o tem obvestite svojega zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Luminity se posvetujte z zdravnikom:

- če so vam povedali, da imate srčni spoj (šant),
- če imate hudo bolezen srca ali pljuč ali če za dihanje potrebujete mehanično podporo,
- če imate umetno srčno zaklopko,
- če imate hujše akutno vnetje/sepsa,
- če je znano, da imate hiperaktivni koagulacijski sistem (težave s strjevanjem krvi) ali ponavljajočo se trombembolijo (krvne strdke),
- če imate bolezen jeter,
- če imate bolezen ledvic,

- če imate srpastocelično anemijo
- če ste v preteklosti imeli alergijsko reakcijo na polietilenglikol.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Luminity se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let), saj se ni preučevalo pri teh skupinah.

Druga zdravila in zdravilo Luminity

Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Preden dobite zdravilo Luminity, morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če ste noseči ali če dojite, in se z njim posvetovati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Luminity nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Luminity vsebuje natrij.

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar dejansko pomeni, da je "brez natrija".

Luminity vsebuje propilenglikol.

To zdravilo vsebuje 103,5 mg/ml propilenglikola, kar ustreza 182,2 mg propilenglikola na vialo.

3. Kako uporabljati zdravilo Luminity

Zdravilo Luminity boste dobili pred preiskavo z ultrazvokom ali med njo; dal vam ga bo zdravstveni delavec, npr. zdravnik, ki ima izkušnje s takšnimi preiskavami. Izračunal bo za vas primeren odmerek.

Zdravilo Luminity je namenjeno intravenski uporabi (neposrednemu injiciranju v veno). To zdravilo je treba aktivirati s stresanjem v mehničnem pripomočku, imenovanem Vialmix, ki se dobavi zdravnikom, ki ga potrebujejo za pripravo zdravila. S tem se zagotovi, da se zdravilo stresa na pravilen način in dovolj dolgo, da nastane »disperzija« mikrosfer s plinom perflutrenom ustrezne velikosti, da se pridobi kakovostna slika.

Zdravilo Luminity se daje v veno kot injiciranje »bolusa« (celotni odmerek se vbrizga naenkrat) ali kot infundiranje (kapalna raztopina) po redčenju z raztopino za injiciranje z 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) ali 50 mg/ml glukoze (5 %). V nekaterih primerih se lahko zdravnik za dokončanje ultrazvočne preiskave odloči za uporabo dveh injiciranj. Način dajanja zdravila Luminity in njegov odmerek sta odvisna od tehnike, ki se uporabi pri ehokardiografiji,

Če ste dobili večji odmerek zdravila Luminity, kot bi smeli

Verjetnost prevelikega odmerjanja tega zdravila je majhna, saj vam ga bo injiciral zdravnik. V primeru prevelikega odmerjanja bo zdravnik uvedel ustrezne ukrepe.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo alergijske reakcije, npr. otekanje obraza. Te alergijske reakcije lahko postanejo resne in lahko vključujejo tudi anafilaktični šok (resen, morebitno smrtno nevaren alergijski odziv). Pri nekaterih bolnikih so se po alergijskih reakcijah pojavile težave s srcem, vključno s srčnim infarktom in srčnim zastojem, poleg tega se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo tudi epileptični krči, ki so lahko povezani s temi alergijskimi reakcijami.

Pri nekaterih bolnikih so se pojavile težave s srcem ali dihanjem, vključno z zastojem srca. V kliničnih preskušanjih so o teh reakcijah poročali redko, pri poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet pa pogostnost ni znana.

Pri bolnikih s srpastocelično anemijo so po prejemu zdravila Luminity poročali o srpastocelični krizi, ki se običajno kaže kot huda bolečina v hrbtu.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Glavobol, zardevanje.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- omotica,
- spremenjen okus,
- znižan krvni tlak,
- težko dihanje, draženje žrela,
- bolečina v trebuhu, driska, navzea (siljenje na bruhanje), bruhanje,
- srbenje,
- močnejše znojenje,
- bolečina v hrbtu, bolečina v prsih,
- utrujenost,
- občutek vročine in
- bolečina na mestu injiciranja.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- otrplost, mravljinčenje ali pekoč občutek,
- spremenjen srčni utrip, palpitacije (občutek močnejšega ali nerednega bitja srca),
- omedlevica,
- zvišan krvni tlak,
- hladne okončine,
- težave z dihanjem, kašelj, suho žrelo, težave s požiranjem,
- izpuščaj, pordelost kože,
- bolečina v sklepih, bolečina ob strani/ob straneh, bolečine v vratu, mišični krč, zvišana telesna temperatura, mišična togost in
- nenormalen elektrokardiogram.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- srpastocelična kriza,
- izguba zavesti,
- otrplost obraza
- otekanje oči
- sprememba vida

Ti neželeni učinki ponavadi minejo hitro brez kakršnegakoli zdravljenja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Luminity

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Luminity ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP.

Pred aktiviranjem (stresanjem) shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Po aktiviranju (stresanju) shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Disperzijo morate dobiti v 12 urah po aktiviranju (stresanju).

Zdravilo lahko reaktivirate do 48 ur po prvem aktiviranju in ga uporabite do 12 ur po drugem aktiviranju.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Luminity

Učinkovina je perflutren. En mililiter vsebuje največ $6,4 \times 10^9$ lipidnih mehurčkov, ki vsebujejo perflutren; povprečni razpon njihovega premera je od 1,1 do 2,5 mikrometra. Približna količina plina perflutrena je 150 mikrolitrov na mililiter zdravila Luminity.

Pomožne snovi so 1,2- **dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidil**holin (DPPC), 1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilna** kislina, mononatrijeva sol (DPPA), *N*-(**metoksipolietilenglikol 5000** karbamoil)-1,2-**dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidiletanolamin**, mononatrijeva sol (MPEG5000 DPPE), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, propilenglikol, glicerol in voda za injekcije.

Izgled zdravila Luminity in vsebina pakiranja

Zdravilo Luminity je plin in vehikel za disperzijo za injiciranje ali infundiranje. Pred aktivacijo (stresanjem) vsebine vial je zdravilo Luminity brezbarvna, enakomerno bistra do prosojna tekočina. Po aktiviranju (stresanju) ima videz mlečno bele disperzije.

Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo eno in štiri 1,5-ml viale za enkratno uporabo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Tel: +353 1 223 3542

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Nujno morate upoštevati navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom Luminity, med pripravo pa strogo skrbeti za aseptičnost postopka. Kot velja za vsa parenteralna zdravila, morate vialo pred uporabo pregledati in preveriti glede delcev in nepoškodovanosti vialo. Pred apliciranjem je treba zdravilo Luminity aktivirati z Vialmixom, mehanično napravo za stresanje. Vialmix ni priložen pakiranju zdravila Luminity, a ga bodo zdravniki dobili, ko bodo naročili pakiranje.

Zdravilo Luminity aktivirate z Vialmixom, ki ima programiran čas stresanja 45 sekund. Vialmix operaterja opozori, če je frekvenca stresanja 5 % ali več pod ciljno frekvenco. Prav tako je programiran, da se izključi in odda vidno in slišno opozorilo, če frekvenca stresanja preseže ciljno frekvenco za 5 % ali se zmanjša za 10 % pod njo.

Postopek aktiviranja in apliciranja

- Vialo morate aktivirati z Vialmixom. Takoj po aktiviranju je zdravilo Luminity videti kot mlečno bela disperzija.

Opomba: če izdelek stoji več kot 5 minut po aktiviranju, ga morate resuspendirati tako, da ga 10 sekund ročno tresete, preden ga z brizgo potegnete iz vialo. Zdravilo Luminity morate uporabiti v 12 urah po aktiviranju. Zdravilo lahko reaktivirate do 48 ur po prvem aktiviranju in ga uporabite do 12 ur po drugem aktiviranju, ne glede na to, ali je shranjeno v hladilniku ali pri sobni temperaturi. Po aktiviranju hranite vialo pri temperaturi do 30 °C.

- Preden izvlečete disperzijo, zabodite v vialo sterilno injekcijsko iglo ali sterilno, nesilikonizirano mini-konico, da bo viala odzračena.

- Disperzijo morate izvleči iz vialo z brizgo, ki ima nameščeno sterilno iglo številka 18 do 20 ali sterilno nesilikonizirano mini-konico. Če uporabljate iglo, mora biti zabodena tako, da disperzijo vlečete iz sredine tekočine v viali, obrnjeni na glavo. V vialo ne smete injicirati zraka. Zdravilo morate uporabiti takoj, ko ga potegnete iz vialo.

- Zdravilo Luminity lahko razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje.

Vsebina vialo je namenjena le za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.