

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### 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  $\geq 1$  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 prelevarlo 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  
Rocktivist 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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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).