Dette dokument er den godkendte produktinformation for LysaKare. Ændringerne siden den foregående procedure, der berører produktinformationen (EMEA/H/C/004541/II/0018 + 0019), er understreget.

Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs webside: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lysakare>

**BILAG I**

**PRODUKTRESUMÉ**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LysaKare 25 g/25 g infusionsvæske, opløsning

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En pose med 1 000 ml indeholder 25 g L-argininhydrochlorid og 25 g L-lysinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning uden synlige partikler

pH: 5,1 til 6,1

Osmolalitet: 420 til 480 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

LysaKare er indiceret til reduktion af den renale stråleeksponering under peptidreceptor-radionuklid-terapi (PRRT) med lutetium (177Lu)-oxodotreotid hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

LysaKare er indiceret til administration under PRRT med lutetium (177Lu)-oxodotreotid. Det må derfor kun administreres af en sundhedsperson med erfaring i anvendelse af PRRT.

Dosering

*Voksne*

Det anbefalede behandlingsregime hos voksne består af infusion af en hel pose LysaKare samtidig med infusion af lutetium (177Lu)-oxodotreotid, selv når patienten har behov for PRRT-dosisreduktion.

*Antiemetika*

Præmedicinering med et antiemetikum 30 minutter før start af infusion med LysaKare anbefales med henblik på at reducere forekomsten af kvalme og opkastning. I tilfælde af svær kvalme eller opkastning under infusion af LysaKare på trods af administration af et forebyggende antiemetikum, kan et antimetikum af en anden farmakologisk klasse administreres.

Se venligst det fulde produktresumé under antiemetikum for instruktioner om administration.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Der er begrænset data for brug af LysaKare til patienter, som er 65 år eller derover.

Ældre patienter har en højere risiko for at have nedsat nyrefunktion, og der skal derfor udvises forsigtighed og behandlingen skal vurderes baseret på kreatininclearance (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Anvendelse af arginin og lysin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

På grund af muligheden for kliniske komplikationer i forbindelse med volumenoverbelastning og en øgning af kalium i serum ved anvendelse af LysaKare, må dette lægemiddel ikke gives til patienter med kreatininclearance på <30 ml/min.

Der bør udvises forsigtighed med anvendelse af LysaKare hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min grundet en potentiel øget risiko for forbigående hyperkaliæmi hos disse patienter. Den farmakokinetiske profil for og sikkerhed af lutetium (177Lu)-oxodotreotid hos patienter med svær nedsat nyrefunktion ved *baseline* (kreatinin-clearance <30 ml/min ved brug af Cockcroft‑Gaults formel) eller terminal nyresygdom er ikke blevet undersøgt. Det er kontraindiceret at behandle patienter med nyresvigt med med kreatinin-clearance <30 ml/min med lutetium (177Lu)-oxodotreotid. Behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid hos patienter med kreatinin-clearance <40 ml/min ved baseline (ved brug af Cockcroft Gaults formel) anbefales ikke. Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion og kreatinin-clearance ≥40 ml/min ved *baseline*, og benefit/risk-forholdet for disse patienter vil derfor altid skulle opvejes nøje. Dette bør omfatte overvejelse af en øget risiko for forbigående hyperkaliæmi hos disse patienter (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af LysaKare hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

For at opnå optimal beskyttelse af nyrerne, skal LysaKare administreres som en infusion over 4 timer (250 ml/time), som påbegyndes 30 minutter inden administration af lutetium (177Lu)-oxodotreotid.

Den foretrukne metode er infusion af LysaKare og lutetium (177Lu)-oxodotreotid via en separat veneadgang i hver af patientens arme. LysaKare og lutetium (177Lu)-oxodotreotid kan infunderes i samme intravenøse adgang via en 3-vejshane under hensyntagen til flowhastigheden og vedligeholdelse af veneadgang. Dosen af aminosyreopløsningen skal ikke nedsættes, selvom der administreres en reduceret dosis af lutetium (177Lu)-oxodotreotid.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.
* Præeksisterende klinisk signifikant hyperkaliæmi som ikke er tilstrækkeligt afhjulpet inden påbegyndelse af infusion med LysaKare (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hyperkaliæmi

En forbigående stigning i serumkaliumniveau forekommer hos de fleste patienter, der får LysaKare med maksimale niveauer efter ca. 4 til 5 timer efter starten af infusionen, hvorefter niveauerne normalt blive normale efter 24 timer fra start af infusion af aminosyreopløsningen. Sådanne stigninger er generelt lette og forbigående. Patienter med nedsat kreatinin-clearance kan have en øget risiko for forbigående hyperkaliæmi (se ”Nedsat nyrefunktion” i pkt. 4.4).

Serumkalium skal undersøges før hver administration med LysaKare. Hvis hyperkaliæmi bestemmes, bør patientens anamnese med hensyn til hyperkaliæmi og ethvert samtidigt lægemiddel undersøges. Hyperkaliæmi skal korrigeres i overensstemmelse hermed, før infusionen påbegyndes (se pkt. 4.3 og 5.1).

I tilfælde af klinisk signifikant hyperkaliæmi, skal patienter have målt kaliumniveauerne igen inden LysaKare infusion for at kunne bekræfte, at hyperkaliæmi er blevet passende korrigeret (se pkt. 5.1). Patienter skal overvåges nøje for tegn og symptomer på hyperkaliæmi, f.eks. dyspnø, svaghed, følelsesløshed, brystsmerter og kardielle manifestationer (overledningsforstyrrelser og hjertearytmier). Der skal udføres et elektrokardiogram (EKG), inden patienten udskrives.

Vitale tegn bør monitoreres under infusionen uafhængigt af serumkalium ved *baseline*. Patienterne skal opfordres til at indtage rigelige mængder væske (f.eks. 1 glas vand hver time) og til at lade vandet hyppigt før, på dagen for administration samt dagen efter for at fremme eliminationen af overskydende serumkalium.

Hvis der udvikles symptomer på hyperkaliæmi under infusionen med LysaKare, skal der foretages passende korrektioner. I tilfælde af alvorlig symptomatisk hyperkaliæmi, skal det overvejes at afbryde infusionen med LysaKare, og det skal overvejes, om fordelene ved nyrebeskyttelse opvejer risiciene ved akut hyperkalæmi.

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse af arginin og lysin er ikke blevet undersøgt specifikt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Arginin og lysin udskilles i væsentlig grad og reabsorberes af nyrerne, og deres virkning på reduktion af den renale stråleeksponering er afhængig af dette. På grund af muligheden for kliniske komplikationer relateret til volumenoverbelastning og en forøgelse af serumkalium i forbindelse med brugen af LysaKare, bør dette lægemiddel ikke gives til patienter med kreatininclearance <30 ml/min. Nyrefunktionen (kreatinin og kreatininclearance) bør måles inden hver administration.

Der bør udvises forsigtighed med anvendelse af LysaKare hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min grundet en potentiel øget risiko for forbigående hyperkaliæmi hos disse patienter. Den farmakokinetiske profil for og sikkerhed af lutetium (177Lu)-oxodotreotid hos patienter med svær nedsat nyrefunktion ved *baseline* (kreatinin-clearance <30 ml/min ved brug af Cockcroft‑Gaults formel) eller terminal nyresygdom er ikke blevet undersøgt. Det er kontraindiceret at behandle patienter med nyresvigt med med kreatinin-clearance <30 ml/min med lutetium (177Lu)-oxodotreotid. Behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid hos patienter med kreatinin-clearance <40 ml/min ved *baseline* anbefales ikke. Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion og kreatinin-clearance ≥40 ml/min ved *baseline* og benefit/risk-forholdet for disse patienter vil derfor altid skulle opvejes nøje. Dette bør omfatte overvejelse af en øget risiko for forbigående hyperkaliæmi hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Anvendelse af arginin og lysin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Leverfunktionen (alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT], albumin, bilirubin) bør måles inden hver behandling.

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af LysaKare hos patienter med svær nedsat leverfunktion samt i tilfælde, hvor enten total bilirubinæmi er >3 gange den øvre normale grænse, eller en kombination hvor albuminæmi er <30 g/l og international normaliseret ratio (INR) > 1,5 under behandlingen. Behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid anbefales ikke under disse omstændigheder.

Hjertesvigt

På grund af muligheden for kliniske komplikationer relateret til volumenoverbelastning bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af arginin og lysin hos patienter med alvorligt hjertesvigt, der er defineret som klasse III eller IV i henhold til *New York Heart Association* (NYHA)-klassificeringen.

Behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid anbefales ikke til patienter med alvorligt hjertesvigt, der er defineret som klasse III eller klasse IV i henhold til NYHA-klassificeringen. Fordelene skal derfor altid omhyggeligt vægtes i forhold til risiciene for disse patienter, hvor volumen og osmolalitet af LysaKare opløsningen tages i betragtning.

Metabolisk acidose

Der er observeret metabolisk acidose ved administration af komplekse aminosyreopløsninger som en del af total parenteral ernæring (TPN). Skift i syre/base-balancen ændrer balancen af ekstracellulær og intracellulær kalium, og udviklingen af acidose kan være forbundet med en hurtig øgning af kalium i plasma. Metabolisk acidose blev også set med LysaKare udelukkende baseret på laboratorieværdier, som normalt forsvandt igen indenfor 24 timer efter administration og uden kliniske symptomer.

Eftersom LysaKare administreres med lutetium (177Lu)-oxodotreotid, henvises der også til pkt. 4.4 i produktresumeet for lutetium (177Lu)-oxodotreotid for yderligere oplysninger vedrørende advarsler, som er specifikke for behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Interaktion med andre lægemidler forventes ikke, eftersom der ikke findes information om, at andre lægemidler resorberes via den samme reabsorptionsmekanisme i nyrerne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Anvendelse af dette lægemiddel til fertile kvinder er ikke relevant (se pkt. 4.1).

Kontraception hos mænd og kvinder

Der er ikke udført dyreforsøg for udviklingstoksicitet af LysaKare. Eftersom LysaKare administeres med lutetium (177Lu)-oxodotreotid, skal mænd og fertile kvinder rådes til at anvende effektiv kontraception under behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid. Der henvises også til pkt. 4.6 i produktresuméet for lutetium (177Lu)-oxodotreotid for yderligere oplysninger, som er specifikke for behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid.

Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse af arginin og lysin hos gravide kvinder.

Anvendelsen af dette lægemiddel til gravide kvinder er ikke relevant. LysaKare administeres med lutetium (177Lu)-oxodotreotid, som er kontraindiceret under graviditet, ved formodning om graviditiet samt når graviditet ikke er blevet udelukket, grundet risikoen forbundet med den ioniserende stråling. Der henvises også til pkt. 4.6 i produktresuméet for lutetium (177Lu)-oxodotreotid for yderligere oplysninger, som er specifikke for behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid.

Der er ikke udført dyreforsøg på reproduktionsfunktionen (se pkt. 5.3).

Amning

Arginin og lysin er naturligt forekommende aminosyrer, der udskilles i modermælk, men virkninger på ammede nyfødte/spædbørn er imidlertid usandsynlig. Amning bør undgås under behandling med lutetium (177Lu)-oxodotreotid.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende arginins og lysins virkninger på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

LysaKare påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der foreligger begrænsede data om sikkerhedsprofilen af arginin og lysin infusionsvæske, opløsning, uden samtidig administration af PRRT (se pkt. 5.1), som også omfatter anvendelsen af antiemetika som præmedicinering og ofte samtidig brug af korttidsvirkende somatostatinanaloger.

De mest almindelige bivirkninger, der hovedsageligt er relateret til aminosyreopløsningen, er kvalme (ca. 25 %), opkastning (ca. 10 %) og hyperkaliæmi. Disse bivirkninger er for det meste lette til moderate.

Tabel over bivirkninger

De nedenfor nævnte bivirkninger er blevet identificeret i publikationer af studier, der involverer aminosyreopløsninger, som har den samme aminosyresammensætning som LysaKare. Disse studier inkluderede over 900 patienter, der modtog mere end 2 500 doser arginin og lysin under PRRT med forskellige radioaktivt mærkede somatostatinanaloger.

Bivirkningerne er angivet i henhold til hyppigheden. Hyppighederne er kategoriseret som følger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1 Bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkning** | **Hyppighedskategori** |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Hyperkaliæmi | Ikke kendt |
| **Nervesystemet** |
| Svimmelhed | Ikke kendt |
| Hovedpine | Ikke kendt |
| **Vaskulære sygdomme**  |
| Rødmen | Ikke kendt |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Kvalme | Meget almindelig |
| Opkastning | Meget almindelig |
| Mavesmerter  | Ikke kendt |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overhydrering eller overload af opløsningen bør elimination fremmes ved forceret diurese og hyppig blæretømning.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, afgiftningsmidler ved cytostatica-behandling, ATC-kode: V03AF11

Virkningsmekanisme

Arginin og lysin undergår glomerulær filtration og interfererer, gennem konkurrence, med renal resorption af lutetium (177Lu)-oxodotreotid, hvorved strålingsdosen, der leveres til nyrerne, reduceres.

Klinisk virkning og sikkerhed

Klinisk virkning og sikkerhed af arginin og lysin er baseret på publiceret litteratur af studier, som anvender opløsninger med det samme arginin- og lysinindhold som LysaKare.

De toksiciteter, der observeres efter administration af PRRT, skyldes de absorberede strålingsdoser i organer. Nyrerne er det mest udsatte organ for toksicitet i forbindelse med lutetium (177Lu)-oxodotreotid, og toksiciteten er dosisbegrænsende, hvis der ikke administreres aminosyrer med henblik på at reducere optagelsen og tilbageholdelsen i nyrerne.

Et dosimetristudie med 6 patienter viste, at en 2,5 % aminosyreopløsning med lysin og arginin reducerede den renale stråleeksponering med ca. 47 % sammenlignet med patienter, der ikke modtog behandling, uden at tumoroptagelsen af lutetium (177Lu)-oxodotreotid blev påvirket. Denne reduktion i den renale stråleeksponering nedsætter risikoen for strålingsinduceret nyreskade.

Baseret på en publikation af det største studie, der anvendte arginin og lysin i samme mængder som LysaKare, var den gennemsnitlige absorberede dosis af nyrerne, som blev bestemt ved hjælp af 2-dimensionel billeddannende dosimetri, 20,1±4,9 Gy, hvilket er under den fastsatte grænseværdi for forekomsten af nyretoksicitet på 23 Gy.

Et fase IV multicenter, åbent studie blev gennemført for at vurdere effekten af LysaKare på serumkaliumkoncentrationer og karakterisering af sikkerhedsprofilen. Ialt 41 patienter med somatostatin-receptor (SSTR)-positive gastroenteropancreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET), som var egnede til lutetium (177Lu) oxodotreotid-behandling, fik LysaKare uden PRRT. Det primære endepunkt var at evaluere serumkaliumniveauer efter administration af LysaKare ved 2, 4, 6, 8, 12 og 24 timer. Hos 25 patienter, der kunne evalueres til primær analyse, var det gennemsnitlige (SD) serumkaliumniveau før dosis 4,33 (0,39) mmol/l og højst 4 timer efter dosis med 4,92 (0,65) mmol/l. Det er en gennemsnitlig absolut ændring (SD) på 0,60 (0,67) mmol/l, hvorefter serumkaliumniveau gradvist vendte tilbage til niveauet før dosis og 24 timer efter dosis var et gennemsnitligt serumkaliumniveau på 4,40 (0,39) mmol/l og en gennemsnitlig absolut ændring i serumkalium på 0,07 (0,39) mmol/l (figur 1). Gennemsnitlig (SD) maksimal ændring i serumkalium var 0,82 (0,617) mmol/l (interval: -0,6 til 2,6 mmol/l). Den mediane tid (interval) til maksimal ændring i serumkalium var 4,3 timer (2 til 24 timer).

**Figur 1 Gennemsnitlig koncentration/tid profil for serumkaliumniveau**

Serum-kalium (mmol/l)

5.5

5.0

4.5

4.0

0

2

4

6

8

12

24

Tid (timer)

Gennemsnit

Median

Alle patienter

Alle patienter

Der blev under studiet ikke rapporteret alvorlige bivirkninger, som medførte behandlingsafbrydelse eller ophør. Overordnet, så forbliver bivirkningsprofilen af LysaKare i overensstemmelse med den nuværende sikkerhedsprofil, som præsenteret på baggrund af litteratur og klinisk praksis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Arginin og lysin er naturligt forekommende aminosyrer, der gennemgår fysiologiske farmakokinetiske trin og biokemiske processer efter infusion.

Absorption

LysaKare er beregnet til intravenøs brug og er derfor 100 % biotilgængelig.

Distribution

Der er observeret midlertidige stigninger af arginin og lysin i plasma efter intravenøs administration, hvorefter de stærkt vandopløselige aminosyrer hurtigt fordeles i væv og kropsvæske.

Biotransformation

Ligesom andre naturligt forekommende aminosyrer fungerer arginin og lysin som byggesten under proteinanabolismen og som forstadier for flere andre produkter, herunder nitrogenoxid, urinstof, kreatinin og acetyl-coA.

Elimination

Arginin og lysin distribueres hurtigt. Eliminationen fra plasma er som minimum bifasisk eller trifasisk, og niveauerne vender tilbage til *baseline* inden for 6 timer efter indgivet dosis. Dette er baseret på et studie med 30 g arginin infunderet over en periode på 30 minutter. Den initiale hurtige clearance foregår via glomerulær filtration i nyrerne i de første 90 minutter efter infusion. Resterende aminosyrer fjernes ved ikke-renal clearance.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om brugen af arginin og lysin i samme dosis som LysaKare og til samme indikation hos pædiatriske patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke blevet udført non-kliniske studier med LysaKare.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Infusionspose fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) som indeholder 1 000 ml opløsning og er indpakket i polyethylenpolyamin/aluminiumfolie.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel er udelukkende til engangsbrug.

Fjern ikke yderposen, før lægemidlet skal anvendes.

Må ikke anvendes, hvis yderposen tidligere har været åbnet eller er beskadiget. Yderposen fungerer som fugtighedsbarriere.

Delvist brugte poser må ikke tilsluttes igen.

LysaKare må ikke fortyndes.

Opløsninger, som er uklare eller indeholder urenheder, må ikke anvendes. Dette kan betyde, at produktet er ustabilt, eller at opløsningen er blevet kontamineret.

Når beholderen er blevet åbnet, skal indholdet anvendes med det samme.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1381/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juli 2019

Dato for seneste fornyelse: 25. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**BILAG II**

**A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

Frankrig

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

1. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
* **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR’er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR’er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. http://www.ema.europa.eu.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

* **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

* på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
* når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

**A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Polyethylenpolyamin/aluminiumfolie**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LysaKare 25 g/25 g infusionsvæske, opløsning

L-argininhydrochlorid/ L-lysinhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver pose med 1 000 ml indeholder 25 g L-argininhydrochlorid og 25 g L-lysinhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestof: Vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

1 000 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Fjern ikke yderposen, før produktet skal anvendes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Delvist brugte poser må ikke tilsluttes igen.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1381/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Infusionspose af polyvinylchlorid (PVC)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LysaKare 25 g/25 g infusionsvæske, opløsning

L-argininhydrochlorid/ L-lysinhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver pose med 1 000 ml indeholder 25 g L-argininhydrochlorid og 25 g L-lysinhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestof: Vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

1 000 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Fjern ikke yderposen, før produktet skal anvendes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Delvist brugte poser må ikke tilsluttes igen.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1381/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**B. INDLÆGSSEDDEL**

**Indlægsseddel: Information til patienten**

**LysaKare 25 g/25 g infusionsvæske, opløsning**

L-argininhydrochlorid/ L-lysinhydrochlorid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

1. Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
2. Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
3. Kontakt lægen hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk/)

**Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse

2. Det skal du vide, før du begynder at få LysaKare

3. Sådan vil du få LysaKare

4. Bivirkninger

5. Opbevaring

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

**Virkning**

De aktive stoffer i LysaKare er arginin og lysin, som er to forskellige aminosyrer. De tilhører en gruppe af lægemidler, som anvendes til at mindske bivirkninger i forbindelse med lægemidler mod kræft.

**Anvendelse**

LysaKare anvendes hos voksne patienter til at beskytte nyrerne mod unødig stråling under behandling med Lutathera (lutetium (177Lu)-oxodotreotid), som er et radioaktivt lægemiddel, der anvendes til at behandle visse tumorer.

**2. Det skal du vide, før du begynder at få LysaKare**

Følg altid lægens instruktioner nøje. Eftersom du vil få en anden behandling, Lutathera, sammen med LysaKare, **bedes du læse indlægssedlen for Lutathera og denne indlægsseddel grundigt igennem**.

Hvis du har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af dette lægemiddel, bedes du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedsperson.

**Du må ikke få LysaKare**

- hvis du er allergisk over for arginin, lysin eller et af de øvrige indholdsstoffer i LysaKare (angivet i punkt 6).

- hvis du har høje niveauer af kalium i blodet (hyperkaliæmi).

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du får Lysakare:

1. hvis du har hævede fødder og ankler, urinerer for meget eller for lidt, har kløe eller problemer med at få vejret (tegn og symptomer på kronisk nyresygdom).
2. hvis du har kløende, gul hud eller hvis det hvide i øjenene bliver gult, hvis du har kvalme eller opkast, træthed, tab af appetit, smerte i den øvre højre side af maven (abdomen), mørk eller brun urin eller hvis du bløder eller får blå mærker lettere end normalt (tegn og symptomer på leversygdom).
3. hvis du har åndenød, problemer med at trække vejret, når du ligger ned, og hævede fødder eller ben (tegn og symptomer på hjertesvigt).

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogle af følgende symptomer under behandlingen med LysaKare:

1. hvis du føler dig træt, mister appetiten, bemærker ændringer i din hjerterytme og/eller har problemer med at tænke klart (tegn og symptomer på metabolisk acidose).
2. hvis du har åndenød, svaghed, følelsesløshed, smerter i brystet, hjertebanken og/eller unormal hjerterytme (tegn og symptomer på høje niveauer af kalium i blodet (hyperkaliæmi)).

Du skal følge lægens råd om, hvor meget væske du skal drikke på dagen for behandlingen, så du hele tiden får nok væske.

Hvis du er 65 år eller derover, kan du muligvis have problemer med nyrerne, og din læge vil vurdere ud fra dine blodprøveresultater, om du kan få behandling med LysaKare.

Overvågning før og under din behandling med Lysakare

Lægen vil tage en blodprøve før opstart for at vurdere, om du er egnet til denne behandling, og vil derefter tage regelmæssige blodprøver under behandlingen for at opdage bivirkninger så tidligt som muligt. Dit hjertes elektriske aktivitet kan om nødvendigt også blive kontrolleret med en test kaldet et elektrokardiogram (EKG). Baseret på resultaterne, kan lægen beslutte at stoppe behandlingen.

Lægen vil kontrollere dine niveauer af kalium i blodet. Hvis de er for høje, vil de blive korrigeret, inden infusionen af LysaKare påbegyndes. Lægen vil også kontrollere din nyrefunktion og din leverfunktion, inden infusionen startes. Læs indlægssedlen for Lutathera for information om andre tests, der skal udføres inden behandlingen.

**Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år, eftersom sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel endnu ikke er blevet fastslået hos denne aldersgruppe.

**Brug af andre lægemidler sammen med LysaKare**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

**Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel, da Lutathera ikke må gives til gravide kvinder, fordi stråling er farligt for den ufødte baby. Undgå også amning under behandling med Lutathera.

**Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det anses for usandsynligt, at LysaKare vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

**3. Sådan vil du få LysaKare**

Den anbefalede dosis af LysaKare opløsning er 1 l (1 000 ml). Du bør få den fulde dosis LysaKare, uanset om der foretages justeringer af dosis af Lutathera.

LysaKare gives som en infusion (drop) i en vene. Infusionen med LysaKare vil starte 30 minutter før du får Lutathera, og vil foregå over en periode på 4 timer.

Det er almindeligt, at patienter oplever kvalme og opkast, mens de får infusion med aminosyrer. Du vil derfor få lægemidler, som forebygger kvalme og opkast 30 minutter før infusionen med LysaKare.

**Hvis du har fået for meget LysaKare**

LysaKare vil blive givet under kontrollerede kliniske forhold og leveres i en pose med en enkelt dosis. Det er derfor usandsynligt, at du vil få mere infusion, end du skal have, eftersom din læge vil overvåge dig under behandlingen. Du vil imidlertid modtage passende behandling i tilfælde af, at du får en overdosis.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

**4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

* kvalme
* opkastning

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastslås ud fra de tilgængelige data):

* høje niveauer af kalium (set i blodprøver)
* mavesmerter (abdominalsmerter)
* svimmelhed

**Andre bivirkninger**

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastslås ud fra de tilgængelige data):

* hovedpine
* rødmen

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 ºC.

Du vil ikke skulle opbevare dette lægemiddel. Korrekt opbevaring, brug og bortskaffelse af dette lægemiddel er under specialistens ansvar i egnede lokaler. Du vil få LysaKare i kontrollerede kliniske omgivelser.

Den følgende information er beregnet til specialisten, som varetager din behandling.

Lægemidlet må ikke anvendes:

* hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller indeholder udfældninger.
* hvis yderposen tidligere har været åbnet eller er beskadiget.
* hvis infusionsposen er beskadiget eller utæt.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**LysaKare indeholder**

1. Aktive stoffer: arginin og lysin.

Hver infusionspose indeholder 25 g L-argininhydrochlorid og 25 g L-lysinhydrochlorid.

1. Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker.

**Udseende og pakningsstørrelser**

LysaKare 25 g/25 g infusionsvæske, opløsning, er en klar og farveløs infusionsvæske, uden synlige partikler, som leveres i en fleksibel plastpose til engangsbrug.

Hver infusionspose indeholder 1 l LysaKare opløsning.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frankrig

**Fremstiller**

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Novartis Pharma N.V.Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**SIA Novartis Baltics Lietuvos filialasTel: +370 5 269 16 50 |
| **България**Novartis Bulgaria EOODТел: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**Novartis Pharma N.V.Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**Novartis s.r.o.Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**Novartis Hungária Kft.Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**Novartis Sverige ABTlf.: +46 8 732 32 00 | **Malta**Novartis Pharma Services Inc.Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**Novartis Pharma GmbHTel: +49 911 2730 | **Nederland**Novartis Pharma B.V.Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**SIA Novartis Baltics Eesti filiaalTel: +372 66 30 810 | **Norge**Novartis Sverige ABTlf: +46 8 732 32 00 |
| **Ελλάδα**ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕΤηλ: +30 22920 63900ήNovartis (Hellas) A.E.B.E.Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**Novartis Pharma GmbHTel: +43 1 86 6570 |
| **España**Novartis Farmacéutica, S.A.Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**Novartis Poland Sp. z o.o.Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**Novartis Pharma S.A.S.Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**Novartis Hrvatska d.o.o.Tel. +385 1 6274 220 | **România**Novartis Pharma Services Romania SRLTel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**Novartis Ireland LimitedTel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**Novartis Pharma Services Inc.Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**Novartis Sverige ABSími: +46 8 732 32 00 | **Slovenská republika**Novartis Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**Novartis Farma S.p.A.Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**Novartis Sverige ABPuh/Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Κύπρος**ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕΤηλ: +30 22920 63900ήNovartis Pharma Services Inc.Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**Novartis Sverige ABTel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**SIA Novartis BalticsTel: +371 67 887 070 |  |

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.