

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LysaKare 25 g/25 g Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Infusionsbeutel mit 1 000 ml Lösung enthält 25 g Argininhydrochlorid und 25 g Lysinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Schwebstoffen

pH: 5,1 bis 6,1

Osmolalität: 420 bis 480 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LysaKare wird angewendet zur Reduktion der renalen Strahlenexposition im Rahmen einer Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotide bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

LysaKare ist zur Anwendung bei einer PRRT mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotide indiziert. Es darf daher nur von Ärzten oder Pflegepersonal verabreicht werden, die Erfahrungen mit der Durchführung einer PRRT haben.

Dosierung

Erwachsene

Für das Behandlungsregime bei Erwachsenen wird empfohlen, einen ganzen Beutel LysaKare gleichzeitig mit der Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotide-Infusion zu infundieren, auch wenn für den Patienten eine Reduktion der PRRT-Dosis erforderlich ist.

Antiemetika

Zur Reduktion der Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen wird eine Prämedikation mit einem Antiemetikum 30 Minuten vor dem Beginn der LysaKare-Infusion empfohlen. Tritt während der Infusion mit LysaKare trotz Verabreichung eines präventiven Antiemetikums starke Übelkeit oder Erbrechen auf, kann ein Antiemetikum einer anderen pharmakologischen Klasse verabreicht werden.

Informationen zur Verabreichung sind in der vollständigen Fachinformation des Antiemetikums zu finden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von LysaKare bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter vor.

Bei älteren Patienten ist die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher, daher sollte die Eignung auf der Grundlage der Kreatinin-Clearance sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Arginin und Lysin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht spezifisch untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Da bei Anwendung von LysaKare die Möglichkeit klinischer Komplikationen durch Volumenüberlastung und einen Anstieg des Kaliumspiegels im Serum besteht, sollte dieses Arzneimittel nicht bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$ angewendet werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min sollte LysaKare aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos einer vorübergehenden Hyperkaliämie mit Vorsicht angewendet werden. Das pharmakokinetische Profil und die Sicherheit von Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid bei Patienten mit schwerer (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$ nach der Cockcroft-Gault-Formel) oder terminaler Niereninsuffizienz bei Baseline wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$ kontraindiziert. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 40 \text{ ml/min}$ bei Baseline (nach der Cockcroft-Gault-Formel) wird eine Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid nicht empfohlen. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung und einer Kreatinin-Clearance $\geq 40 \text{ ml/min}$ bei Baseline wird keine Dosisanpassung empfohlen, daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Patienten stets sorgfältig abzuwägen. Dies beinhaltet auch die Berücksichtigung des erhöhten Risikos einer transienten Hyperkaliämie bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LysaKare bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Um eine optimale Nierenprotektion zu erzielen, sollte LysaKare als 4-stündige Infusion (250 ml/h), beginnend 30 Minuten vor der Anwendung von Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid verabreicht werden.

Vorzugsweise werden LysaKare und Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid über einen separaten Venenzugang an jedem Arm des Patienten infundiert. Sind jedoch zwei intravenöse Zugänge aufgrund eines schlechten Venenzugangs oder aufgrund institutioneller/klinischer Präferenzen nicht möglich, können LysaKare und Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid mit einem Dreiegeventil über denselben Zugang infundiert werden, wobei die Flussrate und die Aufrechterhaltung des Venenzugangs berücksichtigt werden müssen. Die Dosis der Aminosäurenlösung sollte nicht verringert werden, auch wenn eine reduzierte Dosis von Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid verabreicht wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorbestehende klinisch relevante Hyperkaliämie, sofern diese vor dem Beginn der LysaKare-Infusion nicht ausreichend korrigiert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Ein vorübergehender Anstieg des Serumkaliumspiegels tritt bei den meisten Patienten auf, die LysaKare erhalten. Die maximalen Serumkaliumspiegel werden etwa 4 bis 5 Stunden nach Beginn der Infusion erreicht und kehren normalerweise innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Aminosäurelösung-Infusion in den Normbereich zurück. Derartige Anstiege verlaufen in der Regel mild und vorübergehend. Bei Patienten mit verminderter Kreatinin-Clearance kann ein erhöhtes Risiko einer vorübergehenden Hyperkaliämie bestehen (siehe „Nierenfunktionsstörung“ in Abschnitt 4.4).

Vor jeder Verabreichung von LysaKare muss der Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Falls eine Hyperkaliämie festgestellt wird, sollten die Vorgeschichte des Patienten bezüglich Hyperkaliämie und alle begleitenden Arzneimittel überprüft werden. Eine bestehende Hyperkaliämie muss vor dem Beginn der Infusion behoben werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

Im Falle einer klinisch signifikanten Hyperkaliämie sollten die Patienten vor der Infusion von LysaKare erneut getestet werden, um zu bestätigen, dass die Hyperkaliämie erfolgreich korrigiert wurde (siehe Abschnitt 5.1). Patienten müssen engmaschig auf die Anzeichen einer Hyperkaliämie hin überwacht werden z. B. Dyspnoe, Schwäche, Taubheitsgefühl, thorakale Schmerzen und kardiale Manifestationen (Reizleitungsstörungen und Arrhythmien). Vor der Entlassung des Patienten sollte ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden.

Unabhängig vom Ausgangswert des Serumkaliumspiegels sind die Vitalzeichen während der Infusion zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, vor der Verabreichung, am Tag der Verabreichung und am Tag danach ausreichend Flüssigkeit aufzunehmen (z. B. 1 Glas Wasser stündlich) und häufig Wasser zu lassen, um die Eliminierung von überschüssigem Serumkalium zu unterstützen.

Falls sich während der LysaKare-Infusion Symptome einer Hyperkaliämie entwickeln, müssen geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Bei einer schweren, symptomatischen Hyperkaliämie sollte ein Abbruch der LysaKare-Infusion erwogen werden; dabei ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen der Nierenprotektion einerseits und der Hyperkaliämie andererseits zu berücksichtigen.

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Arginin und Lysin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht spezifisch geprüft. Arginin und Lysin werden zu einem erheblichen Teil über die Niere ausgeschieden und rückresorbiert. Davon hängt auch ihre Wirksamkeit zur Reduktion der renalen Strahlenexposition ab. Da unter LysaKare die Möglichkeit klinischer Komplikationen durch Volumenüberlastung und einen Anstieg des Kaliumspiegels im Serum besteht, sollte dieses Arzneimittel nicht bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min angewendet werden. Die Nierenfunktion (Kreatinin und Kreatinin-Clearance) sollte vor jeder Anwendung überprüft werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min sollte LysaKare mit Vorsicht angewendet werden, aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos einer vorübergehenden Hyperkaliämie bei diesen Patienten. Das pharmakokinetische Profil und die Sicherheit von Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotide bei Patienten mit schwerer (Kreatinin-Clearance <30 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel) oder terminaler Niereninsuffizienz bei Studieneinschluß (Baseline) wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotide ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 40 ml/min bei Baseline (nach der Cockcroft-Gault-Formel) wird eine Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotide nicht empfohlen. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung und einer Kreatinin-Clearance ≥40 ml/min bei Baseline wird keine Dosisanpassung empfohlen, daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Patienten stets sorgfältig abzuwägen. Dies beinhaltet auch die Berücksichtigung des erhöhten Risikos einer transienten Hyperkaliämie bei diesen Patienten.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Arginin und Lysin wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht spezifisch geprüft. Die Leberfunktion (Alaninaminotransferase [ALT], Aspartataminotransferase [AST], Albumin, Bilirubin) sollte vor jeder Anwendung überprüft werden.

Vorsicht ist geboten bei Anwendung von LysaKare bei Patienten mit schweren Leberfunktionseinschränkungen, bei denen im Verlauf der Behandlung entweder der Bilirubinspiegel über den dreifachen oberen Normgrenzwert ansteigt oder eine Albuminämie <30 g/l in Kombination mit einer International Normalised Ratio (INR) >1,5 vorliegt. Unter diesen Umständen wird die Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid nicht empfohlen.

Herzinsuffizienz

Aufgrund des Potenzials für klinische Komplikationen im Zusammenhang mit Volumenüberlastung muss die Verwendung von Arginin und Lysin bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (definiert gemäß New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation als Klasse III oder IV) mit Vorsicht erfolgen.

Von der Behandlung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (definiert nach NYHA-Klassifikation als Klasse III oder IV) mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid wird deshalb abgeraten; das Nutzen-Risikoverhältnis muss bei diesen Patienten sorgfältig abgewogen werden, wobei das Volumen und die Osmolalität von LysaKare zu berücksichtigen sind.

Metabolische Azidose

Eine metabolische Azidose wurde bei Patienten beobachtet, die im Rahmen einer totalen parenteralen Ernährung (TPE) komplexe Aminosäurelösungen erhielten. Verschiebungen im Säure-Base-Gleichgewicht ändern das intra-/extrazelluläre Kaliumgleichgewicht und eine metabolische Azidose kann mit einem raschen Anstieg der Kaliumkonzentration im Plasma einhergehen. Basierend auf Laborparametern wurde bei LysaKare ebenfalls eine metabolische Azidose beobachtet, die sich in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung und ohne klinische Symptome auflöste.

Da LysaKare zusammen mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid verabreicht wird, sind in Abschnitt 4.4 zu den SmPC zu Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid weitere Warnhinweise spezifisch zur Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid enthalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist keine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln zu erwarten, da keine Daten vorliegen, die zeigen, dass andere Arzneimittel durch denselben Nieren-Reabsorptionsmechanismus reabsorbiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es existiert keine relevante Verwendung dieses Arzneimittels bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.1).

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Mit LysaKare wurden keine Tierstudien zur Entwicklungstoxizität durchgeführt. Da LysaKare zusammen mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid angewendet wird, müssen Männer und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter darauf hingewiesen werden, eine wirksame Methode zur

Empfängnisverhütung anzuwenden, solange die Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid andauert. Weitere spezifische Hinweise zur Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid finden Sie auch in Abschnitt 4.6 der Fachinformation zu Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Arginin und Lysin bei schwangeren Frauen vor.

Es gibt keine relevante Anwendung dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen. LysaKare wird zusammen mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid angewendet, das wegen des mit ionisierender Strahlung verbundenen Risikos kontraindiziert ist für den Fall einer vermuteten oder tatsächlichen Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann. Für weitere Hinweise zur Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid lesen Sie bitte auch Abschnitt 4.6 der Fachinformation von Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid.

Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Arginin und Lysin werden als natürlich vorkommende Aminosäuren in die mütterliche Milch ausgeschieden, Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder sind aber wenig wahrscheinlich. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid vermieden werden.

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen über die Auswirkungen von Arginin und Lysin auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

LysaKare hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es existieren nur beschränkte Daten zum Sicherheitsprofil von Arginin- und Lysinlösung zur Infusion ohne begleitende Verabreichung einer PRRT (siehe Abschnitt 5.1), die auch die Verwendung von Antiemetika als Prämedikation und oft auch die begleitende Verwendung von kurz wirkenden Somatostatin-Analoga beinhaltet.

Die wichtigsten Nebenwirkungen, die vor allem mit der Aminosäurenlösung zusammenhängen, sind Übelkeit (ungefähr 25 %), Erbrechen (ungefähr 10 %) und Hyperkaliämie. Diese Nebenwirkungen sind meist schwach bis mäßig.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in Publikationen von Studien mit Aminosäurenlösungen identifiziert, die in Bezug auf den Aminosäurengehalt die gleiche Zusammensetzung wie LysaKare hatten. Diese Studien bezogen über 900 Patienten ein, die mehr als 2 500 Dosen von Arginin und Lysin während einer PRRT mit verschiedenen radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga erhalten hatten.

Die Nebenwirkungen sind gemäß den MedDRA-Systemorganklassen und gemäß ihrer Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt kategorisiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	
Hyperkaliämie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	Nicht bekannt
Kopfschmerzen	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	
Hitzewallungen (Flush)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Sehr häufig
Erbrechen	Sehr häufig
Bauchschmerzen	Nicht bekannt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überwässerung oder Überlastung mit Lösung muss die Ausscheidung durch erzwungene Diurese und häufige Blasenleerung gefördert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel, Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika, ATC-Code: V03AF11

Wirkmechanismus

Arginin und Lysin unterliegen der glomerulären Filtration und interferieren kompetitiv mit der Resorption von Lutetium(^{177}Lu)-Oxodotretid in der Niere und verringern damit die in den Nieren abgegebene Strahlendosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Arginin und Lysin basieren auf publizierter Literatur von Studien, in denen Lösungen mit demselben Gehalt an Arginin und Lysin wie bei LysaKare eingesetzt wurden.

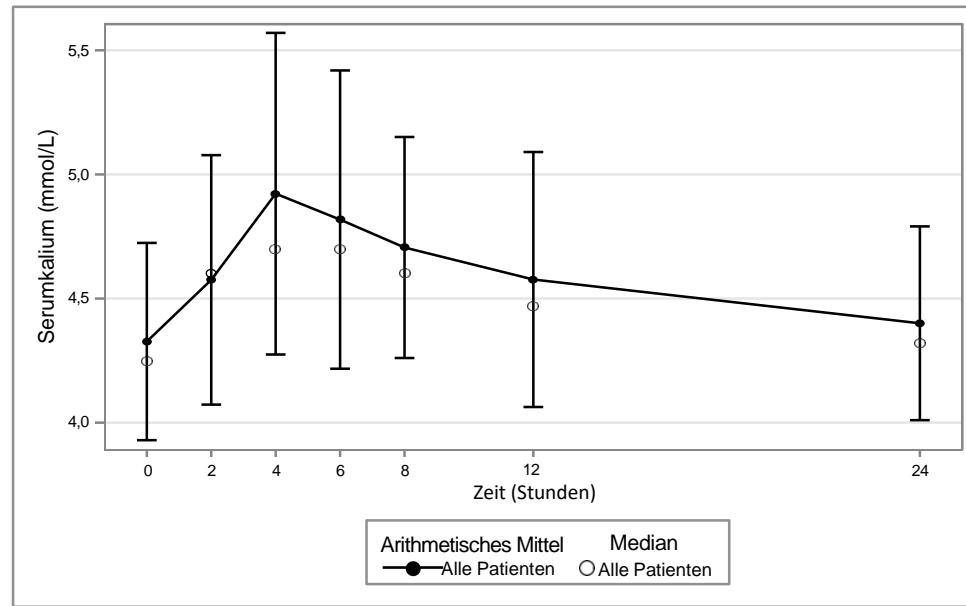
Die Toxizitäten, die nach Verabreichung von PRRT beobachtet werden sind direkt auf die absorbierte Strahlendosis der Organe zurückzuführen. Bei Lutetium(^{177}Lu)-Oxodotretid sind die Nieren die bezüglich Toxizität kritischen Organe und dosisbegrenzend, falls keine Aminosäuren zur Reduktion der renalen Aufnahme und Speicherung verwendet werden.

Eine Dosimetriestudie mit 6 Patienten zeigte, dass eine 2,5%ige Lysin-Arginin-Lösung die renale Strahlenbelastung im Vergleich zur Nichtanwendung um bis zu 47 % reduziert, ohne Auswirkung auf die Aufnahme von Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid durch den Tumor. Diese Reduktion der renalen Strahlenexposition mindert das Risiko von strahleninduzierten Nierenschäden.

Basierend auf einer Publikation der größten Studie, in der Arginin und Lysin in derselben Menge wie bei LysaKare eingesetzt wurden, betrug die mittlere von den Nieren absorbierte Dosis (durch planare bildgebende Dosimetrie bestimmt) $20,1 \pm 4,9$ Gy, was unter dem festgelegten Grenzwert für das Auftreten von Nierentoxizität von 23 Gy liegt.

Eine multizentrische, unverblindete Phase-IV-Studie wurde durchgeführt, um die Wirkung von LysaKare auf die Serumkaliumkonzentrationen und die Charakterisierung des Sicherheitsprofils zu bewerten. Insgesamt erhielten 41 Patienten mit Somatostatin-Rezeptor (SSTR) positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NETs), die für die Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid geeignet waren, LysaKare ohne PRRT. Der primäre Endpunkt war die Bewertung der Serumkaliumspiegel nach der Verabreichung von LysaKare nach 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden. Bei 25 Patienten, die für die Primäranalyse auswertbar waren, betrug der mittlere (SD) Serumkaliumspiegel vor der Dosis 4,33 (0,39) mmol/L und erreichte seinen Höhepunkt bei 4,92 (0,65) mmol/L 4 Stunden nach der Dosis mit einer mittleren absoluten Änderung (SD) von 0,60 (0,67) mmol/L, kehrte dann 24 Stunden nach der Dosis allmählich auf das Niveau vor der Dosis zurück mit einem mittleren Serumkaliumspiegel von 4,40 (0,39) mmol/L und einer mittleren absoluten Änderung des Serumkaliumspiegels von 0,07 (0,39) mmol/L (Abbildung 1). Der mittlere (SD) maximale Serumkaliumänderungswert betrug 0,82 (0,617) mmol/L (Bereich: -0,6 bis 2,6 mmol/L). Die mediane (Bereich) Zeit bis zur maximalen Änderung des Serumkaliumspiegels betrug 4,3 Stunden (2 bis 24 Stunden).

Abbildung 1 Mittelwert (SD) Konzentration-Zeit Profil für Serumkaliumspiegel



Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet, die zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung führten. Insgesamt bleibt das Sicherheitsprofil von LysaKare konsistent mit dem aktuellen Sicherheitsprofil, wie es in der Literatur und der klinischen Praxis dargestellt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Arginin und Lysin sind natürlich vorkommende Aminosäuren, die nach der Infusion physiologischen pharmakokinetischen Schritten und biochemischen Schritten folgen.

Resorption

LysaKare ist für die intravenöse Verabreichung vorgesehen und ist deshalb zu 100 % bioverfügbar.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung sind vorübergehende Erhöhungen im Plasma-Arginin- und Lysin zu beobachten, wobei die stark wasserlöslichen Aminosäuren rasch über alle Gewebe und Körperflüssigkeiten verteilt werden.

Biotransformation

Wie andere natürlich vorkommende Aminosäuren, dienen Arginin und Lysin als Bausteine im Proteinanabolismus und dienen als Vorläufer für verschiedene andere Produkte, einschließlich Stickoxid, Harnsäure, Kreatinin und Acetyl-Coenzym A.

Elimination

Arginin und Lysin werden rasch verteilt. Basierend auf einer Studie mit über einer Dauer von 30 Minuten infundierte 30 g Arginin, folgte die Plasmaelimination von Aminosäuren einem mindestens zwei- oder dreiphasigen Abfall, wobei die Spiegel innerhalb von 6 Stunden nach Verabreichung wieder auf ihren Ausgangswert fielen. Die schnelle initiale Clearance erfolgt durch glomeruläre Filtration in den Nieren während den ersten 90 Minuten nach Infusion. Die verbleibenden Aminosäuren werden durch nicht-renale Clearance entfernt.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine pharmakokinetischen Daten zur Verwendung von Arginin und Lysin in denselben Dosen, wie bei LysaKare und für dieselben Indikationen bei pädiatrischen Patienten verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Studien mit LysaKare durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Infusionsbeutel besteht aus Polypropylen (PP), eingepackt in transparente Mehrschichtfolien, und enthält 1 000 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Umverpackung erst unmittelbar vor der Anwendung entfernen.

Nicht verwenden, wenn die Umverpackung schon geöffnet war oder beschädigt ist. Die Umverpackung ist ein Feuchtigkeitsschutz.

Teilweise verwendete Beutel nicht erneut anschließen.

LysaKare darf nicht verdünnt werden.

Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder Ablagerungen aufweisen. Das kann auf eine Instabilität des Produkts oder eine Kontamination der Lösung hindeuten.

Der Inhalt muss nach Öffnen des Behältnisses unverzüglich verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1381/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Laboratoire Bioluz
Zone Industrielle de Jalday
64500 Saint Jean de Luz
France

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Transparente Mehrschichtfolien

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LysaKare 25 g/25 g Infusionslösung
Argininhydrochlorid/ Lysinhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Infusionsbeutel mit 1 000 ml Lösung enthält 25 g Argininhydrochlorid und 25 g Lysinhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hilfsstoff: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 000 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

Nur zur einmaligen Verwendung.

Die Verpackung erst unmittelbar vor der Anwendung entfernen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Teilweise verwendete Beutel nicht erneut anschließen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1381/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit dazugehörigem individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Polypropylen (PP)-Infusionsbeutel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LysaKare 25 g/25 g Infusionslösung
Argininhydrochlorid/ Lysinhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Infusionsbeutel mit 1 000 ml Lösung enthält 25 g Argininhydrochlorid und 25 g Lysinhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hilfsstoff: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 000 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

Nur zur einmaligen Verwendung.

Die Verpackung erst unmittelbar vor der Anwendung entfernen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Teilweise verwendete Beutel nicht erneut anschließen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1381/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

LysaKare 25 g/25 g Infusionslösung Argininhydrochlorid/ Lysinhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist LysaKare und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LysaKare beachten?
3. Wie ist LysaKare anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LysaKare aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist LysaKare und wofür wird es angewendet?

Was ist LysaKare?

LysaKare enthält die Wirkstoffe Arginin und Lysin. Dabei handelt es sich um zwei verschiedene Aminosäuren. Sie gehören zu einer Arzneimittelgruppe, die angewendet wird, um die Nebenwirkungen von Krebsmedikamenten zu verringern.

Wofür wird LysaKare angewendet?

LysaKare wird bei Erwachsenen angewendet, um die Nieren bei der Behandlung bestimmter Tumoren mit dem radioaktiven Arzneimittel Lutathera (Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid) vor einer unnötigen Strahlenbelastung zu schützen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LysaKare beachten?

Befolgen Sie alle Anweisungen Ihres Arztes genau. Da Sie LysaKare zusammen mit dem Arzneimittel Lutathera erhalten, lesen Sie bitte **sowohl diese Gebrauchsinformation als auch die Gebrauchsinformation von Lutathera sorgfältig durch**.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

LysaKare darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Arginin, Lysin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie einen hohen Kalium-Blutspiegel (Hyperkaliämie) haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit, bevor bei Ihnen LysaKare angewendet wird:

- falls Sie geschwollene Füße und Fußgelenke, zu viel oder zu wenig Urin, Juckreiz oder Schwierigkeiten beim Atem holen haben (Anzeichen und Symptome einer chronischen Nierenerkrankung).

- falls Sie Juckreiz, gelbe Haut oder eine Gelbfärbung des Weißen in den Augen haben, wenn Sie Übelkeit oder Erbrechen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schmerzen im rechten, oberen Bereich des Magens (Abdomen), dunklen oder braunen Urin haben, oder wenn Sie leichter bluten oder blaue Flecken bekommen als normal (Anzeichen und Symptome von Lebererkrankungen).
- falls Sie Atemnot, Atembeschwerden im Liegen und Schwellungen der Füße oder Beine haben (Anzeichen und Symptome von Herzinsuffizienz).

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit LysaKare eines dieser Symptome bemerken:

- falls Sie sich müde fühlen, Ihren Appetit verlieren, Veränderungen an Ihrem Herzschlag bemerken und/oder Schwierigkeiten haben, klar zu denken (Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose).
- falls Sie Atemnot, Schwäche, Taubheitsgefühl, Brustschmerzen, Herzrasen und/oder einen abnormalen Herzrhythmus haben (Anzeichen und Symptome eines hohen Blutkaliumspiegels [Hyperkaliämie]).

Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, wie viel Sie am Tag Ihrer Behandlung trinken sollten, damit Sie ausreichend mit Flüssigkeit versorgt sind.

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, besteht möglicherweise ein höheres Risiko für Nierenprobleme, und Ihr Arzt wird aufgrund der Bluttestergebnisse entscheiden, ob Sie eine Behandlung mit LysaKare erhalten können.

Überwachung vor und während Ihrer Behandlung mit LysaKare

Ihr Arzt wird Sie bitten, einen ersten Bluttest durchführen zu lassen, um festzustellen, ob Sie für diese Behandlung infrage kommen. Danach folgen regelmäßige Bluttests während der Behandlung, um mögliche Nebenwirkungen so früh wie möglich zu erkennen. Wenn nötig, wird auch die elektrische Aktivität Ihres Herzens mit einem Test überprüft, der Elektrokardiogramm (EKG) genannt wird. Basierend auf den Ergebnissen kann Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung abzubrechen.

Der Arzt wird vor dem Beginn der Infusion Ihren Kalium-Blutspiegel überprüfen und, falls er zu hoch ist, ggf. korrigieren. Der Arzt wird außerdem vor dem Beginn der Infusion Ihre Nieren- und Leberfunktion überprüfen. Bitte lesen Sie den Lutathera-Beipackzettel für weitere Informationen zu anderen Tests, die vor Ihrer Behandlung durchgeführt werden müssen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Anwendung von LysaKare zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat, da Lutathera nicht an schwangere Frauen verabreicht werden darf wegen der schädlichen Wirkung von Strahlung auf das ungeborene Kind. Lutathera darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass LysaKare Ihre Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen wird.

3. Wie ist LysaKare anzuwenden?

Die empfohlene Dosis LysaKare-Lösung beträgt 1 Liter (1 000 ml). Unabhängig von eventuellen Anpassungen der Lutathera-Dosis sollten Sie immer die volle Dosis LysaKare erhalten.

LysaKare wird als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht. Die Infusion mit LysaKare beginnt 30 Minuten vor der Verabreichung von Lutathera und dauert vier Stunden.

Bei Patienten, die Aminosäureinfusionen erhalten, kommt es häufig zu Übelkeit und Erbrechen. Ihnen werden daher 30 Minuten vor der LysaKare-Infusion Arzneimittel zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen verabreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von LysaKare erhalten haben, als Sie sollten

LysaKare wird unter kontrollierten Bedingungen in der Klinik verabreicht und wird als Einzeldosisbeutel geliefert. Da Ihr Arzt Sie während der Behandlung überwachen wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine größere Infusionsmenge erhalten, als Sie sollten. Im Falle einer Überdosierung werden Sie jedoch eine geeignete Behandlung erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Erbrechen
- Übelkeit

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- hoher Kaliumspiegel (in Bluttests zu sehen)
- Bauchschmerzen (Schmerzen im Abdomen)
- Schwindelgefühl

Andere mögliche Nebenwirkungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Kopfschmerzen
- Anfall von Hautrötung, insbesondere im Gesicht und am Hals, möglicherweise verbunden mit Hitzegefühl (Flush)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist LysaKare aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verwendbar bis/verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Sie müssen dieses Arzneimittel nicht aufbewahren. Für die korrekte Aufbewahrung, Anwendung und Entsorgung dieses Arzneimittel in angemessenen Räumlichkeiten ist das Fachpersonal verantwortlich. Sie erhalten LysaKare unter kontrollierten Bedingungen in der Klinik.

Die folgenden Informationen sind für das medizinische Fachpersonal bestimmt, das für Ihre Behandlung zuständig ist.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden:

- wenn Sie feststellen, dass die Lösung trübe ist oder Ablagerungen enthält.
- wenn die Umhüllung zuvor geöffnet oder beschädigt wurde.
- wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was LysaKare enthält

- Die Wirkstoffe sind Arginin und Lysin.
Ein Infusionsbeutel enthält 25 g Argininhydrochlorid und 25 g Lysinhydrochlorid.
- Der sonstige Bestandteil ist Wasser für Injektionszwecke.

Wie LysaKare aussieht und Inhalt der Packung

LysaKare 25 g/25 g Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung, die frei ist von sichtbaren Partikeln. Sie wird in flexiblen Kunststoffbeuteln zum Einmalgebrauch geliefert.

Jeder Infusionsbeutel enthält 1 Liter LysaKare-Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Frankreich

Hersteller

Laboratoire Bioluz
Zone Industrielle de Jalday
64500 Saint Jean de Luz
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +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

Danmark
Novartis Sverige AB
Tlf.: +46 8 732 32 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 2730

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κόπρος
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polksa
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.