See dokument on ravimi LysaKare heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust (EMEA/H/C/004541/II/0018 + 0019) tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet.

Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lysakare>

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LysaKare 25 g/25 g infusioonilahus

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks 1000 ml kott sisaldab 25 g arginiinvesinikkloriidi ja 25 g lüsiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Infusioonilahus

Selge värvitu lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

pH: 5,1 kuni 6,1

Osmolaalsus: 420 kuni 480 mOsm/kg

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

LysaKare on näidustatud täiskasvanutele neerude kiirgusega kokkupuute vähendamiseks luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga peptiidiretseptori radionukliidravi ajal.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

LysaKare on näidustatud manustamiseks koos luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga peptiidiretseptori radionukliidravi (*peptide-receptor radionuclide therapy*, PRRT) ajal. Seetõttu tohib seda manustada ainult tervishoiutöötaja, kellel on kogemusi PRRT kasutamisega.

Annustamine

*Täiskasvanud*

Soovitatav ravirežiim täiskasvanutel koosneb LysaKare kogu koti infusioonist samaaegselt luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi infusiooniga, isegi kui patsiendid vajavad PRRT annuse vähendamist.

*Antiemeetikumid*

Iivelduse ja oksendamise esinemissageduse vähendamiseks on soovitatav 30 minutit enne LysaKare infusiooni alustamist teostada eelravi antiemeetikumiga. Kui LysaKare infusiooni ajal esineb tugev iiveldus ja oksendamine hoolimata ennetava antiemeetikumi manustamisest, võib lisaks manustada mõne teise farmakoloogilise klassi antiemeetikumi.

Manustamisjuhiste saamiseks vaadake palun antiemeetikumide ravimi omaduste kokkuvõtet.

*Eripopulatsioonid*

*Eakad*

LysaKare kasutamise kohta 65‑aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid piiratud hulgal.

Eakatel patsientidel on neerufunktsiooni vähenemine tõenäolisem, seetõttu tuleb kreatiniini kliirensil põhineval sobivuse määramisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

*Maksakahjustus*

Tõsise maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiifiliselt uuritud arginiini ja lüsiini kasutamist (vt lõik 4.4).

*Neerukahjustus*

LysaKare kasutamisega seotud potentsiaalsete tüsistuste, nagu vedeliku ülekoormus ja kaaliumisisalduse tõus seerumis, tõttu ei tohi seda ravimit manustada patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on <30 ml/min.

LysaKare kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientidega, kelle kreatiniini kliirens on 30...50 ml/min, nende patsientide mööduva hüperkaleemia võimaliku suurenenud riski tõttu. Luteetsium (177Lu) oksodotreotiidi farmakokineetilist profiili ja ohutust ravieelse raske neerukahjustuse (kreatiniini kliirens < 30 ml/min Cockcrofti‑Gaulti valemi abil) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Ravi luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min. Ravi luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga ei soovitata patsientidele ravieelse kreatiniini kliirensiga < 40 ml/min (Cockcrofti‑Gaulti valemi abil). Annuse kohandamine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle ravieelne kreatiniini kliirens on ≥ 40 ml/min ja ravist saadava kasu/riski suhet tuleb seetõttu nendel patsientidel alati hoolikalt kaaluda. Kaalumisel peaks arvestama mööduva hüperkaleemia suurenenud riski nendel patsientidel (vt lõik 4.4).

*Lapsed*

LysaKare ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks.

Optimaalse neerukaitse saavutamiseks, tuleb LysaKaret manustada 4-tunnise infusioonina (250 ml/h), mis algab 30 minutit enne luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi manustamist.

LysaKare ja luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi infusiooni eelismeetod on infusiooni manustamine eraldi veeniteede kaudu patsiendi kummassegi käsivarde. Ent kui kahte veeniteed ei ole võimalik rajada halva venoosse ligipääsu või raviasutuse/kliinilise eelistuse tõttu, võib LysaKare ja luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi infundeerida sama veenitee kaudu läbi kolmikkraani, võttes arvesse infusiooni kiirust ja venoosse ligipääsu säilimist. Aminohapete lahuse annust ei tohi vähendada, isegi kui luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi manustatakse vähendatud annuses.

**4.3 Vastunäidustused**

* Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
* Kliiniliselt oluline hüperkaleemia, kui see on enne LysaKare infusiooniga alustamist korrigeerimata (vt lõik 4.4).

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Hüperkaleemia

Enamusel LysaKaret saavatel patsientidel võib tekkida seerumi kaaliumisisalduse mööduv suurenemine maksimaalsete väärtuste saavutamisega 4 kuni 5 tundi pärast infusiooni algust ning sisaldus peaks normaliseeruma 24 tunni jooksul pärast aminohapete lahuse infusiooni algust. Selline tõus on üldiselt kerge ja mööduv. Vähenenud kreatiniini kliirensiga patsientidel võib olla suurem risk mööduva hüperkaleemia tekkeks (vt „Neerukahjustus“ lõigus 4.4).

Seerumi kaaliumisisaldust tuleb kontrollida enne igakordset LysaKare manustamist. Hüperkaleemia tuvastamise korral tuleb kontrollida patsiendi hüperkaleemia anamneesi ja kõiki samaaegselt kasutatavaid ravimeid.

Hüperkaleemia tuleb korrigeerida enne infusiooni alustamist (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

Kliiniliselt olulise hüperkaleemia korral tuleb enne LysaKare infusiooni teha patsientidel kordusanalüüs veendumaks, et hüperkaleemia on korrigeeritud (vt lõik 5.1). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida hüperkaleemia nähtude ja sümptomite suhtes, nt düspnoe, nõrkus, tuimus, valu rinnus, südame juhtivus- ja rütmihäired. Pärast infusiooni tuleb patsiendil enne ravilt koju lubamist teha elektrokardiogramm (EKG).

Elutähtsaid näitajaid tuleb infusiooni ajal jälgida hoolimata seerumi kaaliumisisalduse algtasemest. Patsiente tuleb julgustada tarbima piisavas koguses vedelikku (nt 1 klaas vett tunnis) ja urineerima sageli enne infusioonravi manustamist, manustamispäeval ning sellele järgneval päeval, et soodustada liigse kaaliumi eritumist.

Kui LysaKare infusioonravi jooksul tekivad hüperkaleemia sümptomid, tuleb neid vastavalt korrigeerida. Ägeda sümptomaatilise hüperkaleemia korral tuleks kaaluda LysaKare infusiooni lõpetamist ning teostada hoolikas riski- ja kasutegurite analüüs, võttes arvesse patsiendi neerude kaitsmisest tulenevat kasu ning ägedast hüperkaleemiast tulenevat riski.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole spetsiifiliselt uuritud arginiini ja lüsiini kasutamist. Arginiin ja lüsiin erituvad ja imenduvad uuesti neerude kaudu olulisel määral ning nende efektiivsus kiirguse kokkupuute vähendamiseks neerudega sõltub sellest. Seoses LysaKare kasutamisega seotud potentsiaalsete tüsistustega, mis on seotud vedeliku ülekoormusega ja kaaliumisisalduse suurenemisega seerumis, ei tohi seda ravimit manustada patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on <30 ml/min. Neerufunktsiooni (kreatiniini ja kreatiniini kliirensit) tuleks kontrollida enne iga manustamist.

LysaKare kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientidega, kelle kreatiniini kliirens on 30...50 ml/min, nende patsientide mööduva hüpokaleemia võimaliku suurenenud riski tõttu. Luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi farmakokineetilist profiili ja ohutust ravieelse raske neerukahjustuse (kreatiniini kliirens < 30 ml/min Cockcrofti-Gaulti valemi abil) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Ravi luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min. Ravi luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga ei soovitata patsientidele ravieelse kreatiniini kliirensiga < 40 ml/min (Cockcrofti‑Gaulti valemi abil). Annuse kohandamine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle ravieelne kreatiniini kliirens on ≥ 40 ml/min ja ravist saadava kasu / riski suhet tuleb seetõttu nendel patsientidel alati hoolikalt kaaluda. Kaalumisel peab arvestama mööduva hüperkaleemia suurenenud riskiga nendel patsientidel.

Maksakahjustus

Tõsise maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiifiliselt uuritud arginiini ja lüsiini kasutamist.

Maksafunktsiooni (alaniini aminotransferaasi [ALAT], aspartaadi aminotransferaasi [ASAT], albumiini, bilirubiini) tuleks kontrollida enne iga manustamist.

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb LysaKare kasutamisega olla ettevaatlik ning ka juhul, kui ravi ajal üldine bilirubineemia on > 3 korda suurem kui normaalne või kombinatsiooni korral, kui albumineemia on < 30 g/l ja rahvusvaheline normitud suhe (INR) on > 1,5. Sellistel tingimustel ei soovitata ravi luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga.

Südamepuudulikkus

Vedeliku ülekoormusega seotud kliiniliste tüsistuste tõttu tuleb hoolikalt jälgida arginiini ja lüsiini kasutamist raske südamepuudulikkusega patsientidel, kes on määratletud New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) klassifikatsiooni III või IV klassi.

Ravi luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga ei soovitata raske südamepuudulikkusega patsientidele, kes on määratletud NYHA klassifikatsiooni III või IV klassi. Seetõttu tuleb ravist saadavat kasu / riski suhet nendel patsientidel alati hoolikalt kaaluda, võttes arvesse LysaKare lahuse mahtu ja osmolaalsust.

Metaboolne atsidoos

Metaboolset atsidoosi on täheldatud komplekssete aminohappelahuste korral, mis on osa täieliku parenteraalse toitumise (TPN) protokollidest. Muutused happe-leelis tasakaalus mõjuvad rakusisese ja -välise kaaliumi tasakaalule ning atsidoosi tekkimine võib olla seotud vere kaaliumisisalduse kiire tõusuga. LysaKare manustamisel võis metaboolset atsidoosi sedastada ilma kliiniliste sümptomiteta ka ainult laboriväärtuste põhjal ning tavaliselt lahenes see 24 tunni jooksul manustamise järgselt.

Kuna LysaKaret manustatakse koos luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga, vaadake luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.4 täiendavaid hoiatusi, mis on spetsiifilised seoses luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi raviga.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

Koostoimed teiste ravimpreparaatidega ei ole tõenäolised, kuna puuduvad andmed selle kohta, et teised ravimid imenduvad renaalse reabsorptsioonimehhanismi kaudu.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestumisvõimelised naised

Seda ravimit ei ole asjakohane kasutada rasestumisvõimelistel naistel (vt lõik 4.1).

Kontratseptsioon meestel ja naistel

LysaKarega ei ole läbi viidud loomkatseid reproduktsioonitoksilisuse kohta. Kuna LysaKaret kasutatakse koos luteetsium‑(177Lu)‑oksodotreotiidiga, tuleb reproduktiivpotentsiaaliga meestel ja naistel luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi ravi ajal soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Luteetsium‑(177Lu)‑oksodotreotiidiga ravimise kohta vaata täpsemaid juhiseid luteetsium‑(177Lu)‑oksodotreotiidi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.6.

Rasedus

Puuduvad andmed arginiini ja lüsiini kasutamise kohta rasedatel naistel.

Seda ravimit ei ole asjakohane kasutada rasedatel naistel. LysaKaret kasutatakse koos luteetsium‑(177Lu)‑oksodotreotiidiga, mis on vastunäidustatud ioniseeriva kiirgusega seotud riski tõttu tuvastatud või kahtlustatava raseduse ajal ja kui rasedust ei ole välistatud (vt lõik 4.1). Luteetsium‑(177Lu)‑oksodotreotiidiga ravimise kohta vaata täpsemaid juhiseid luteetsium‑(177Lu)‑oksodotreotiidi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.6.

Loomkatseid reproduktiivsuse kohta ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

Imetamine

Arginiin ja lüsiin, mis on looduslikult esinevad aminohapped, erituvad inimese rinnapiima, kuid mõju imetavatele vastsündinutele/imikutele on ebatõenäoline. Luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidiga ravi ajal tuleb rinnaga toitmist vältida.

Fertiilsus

Puuduvad andmed arginiini ja lüsiini toime kohta fertiilsusele.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

LysaKare ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Arginiini ja lüsiini infusioonilahuse ohutusprofiili kohta on vähe andmeid, kui PRRT-d ei manustata samaaegselt (vt lõik 5.1), mis hõlmab ka antiemeetikumide kasutamist eelravimina ja sageli lühiajaliste somatostatiini analoogide samaaegset kasutamist.

Peamised kõrvaltoimed, mis on seotud peamiselt aminohappe lahusega, on iiveldus (umbes 25%), oksendamine (ligikaudu 10%) ja hüperkaleemia. Need kõrvaltoimed on enamasti kerged kuni mõõdukad.

Tabelisse kantud kõrvaltoimete loetelu

Allpool loetletud kõrvaltoimed on leitud LysaKarega samasuguse koostisega aminohappelahustega (aminohappesisalduse osas) uuringute publikatsioonidest. Need uuringud hõlmasid rohkem kui 900 patsienti, kes said PRRT ajal rohkem kui 2500 arginiini ja lüsiini annust erinevate radiomärgistatud somatostatiini analoogidega.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedused liigitatakse järgmiselt: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1 Kõrvaltoimed**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kõrvaltoime** | **Sageduskategooria** |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** | |
| Hüperkaleemia | Teadmata |
| **Närvisüsteemi häired** | |
| Pearinglus | Teadmata |
| Peavalu | Teadmata |
| **Vaskulaarsed häired** | |
| Õhetus | Teadmata |
| **Seedetrakti häired** | |
| Iiveldus | Väga sage |
| Oksendamine | Väga sage |
| Kõhuvalu | Teadmata |

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Ülemäärase hüdratatsiooni või lahustunud aine ülekoormuse korral tuleb eritumist soodustada sunnitud diureesi ja sagedase põie tühjendamise kaudu.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kõik teised raviained, kasvajavastase ravi toksilise toime vastased ained, ATC-kood: V03AF11

Toimemehhanism

Arginiin ja lüsiin läbivad glomerulaarfiltratsiooni ja konkureerides mõjutavad luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi resorptsiooni neerude kaudu, vähendades neerule manustatavat kiirgust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Arginiini ja lüsiini kliiniline efektiivsus ja ohutus põhinevad avaldatud uuringutel, milles on kasutatud sama arginiini ja lüsiini sisaldusega lahuseid nagu LysaKare.

PRRT manustamisel täheldatud toksilisus on otseselt tingitud kiirguse neeldumisest elunditesse. Luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi toksilisus mõjutab tugevalt neere ja annuse piiramise seisukohalt on see otsustava tähtsusega, juhul kui kiirguse neeldumise ja retentsiooni vähendamiseks neerudes ei manustata aminohappeid.

Dosimeetriauuring 6 patsiendiga näitas, et 2,5% lüsiini-arginiini aminohappelahus vähendas neerude kiirgusega kokkupuudet umbes 47% võrreldes kontrollidega, mõjutamata luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidi kasvajapoolset neeldumist. Selline neerude kiirgusega kokkupuute vähenemine leevendab kiirgusega seotud neerukahjustuse riski.

Toetudes arginiini ja lüsiini samu koguseid kui LysaKares kasutava kõige suurema uuringu avaldatud andmetele, oli keskmine neeru imendumise annus, mis määrati tasapinnalise kujutise dosimeetriga, 20,1±4,9 Gy, mis on allpool kehtestatud neerutoksilisuse esinemise piirväärtust 23 Gy.

LysaKare mõju hindamiseks seerumi kaaliumisisaldusele ja ohutusprofiili iseloomustamiseks viidi läbi IV faasi mitmekeskuseline avatud uuring. Kokku 41 patsienti, kellel oli somatostatiini retseptor (SSTR) positiivne gastroenteropankreaatiline neuroendokriinne kasvaja (GEP-NET) ning kes olid sobilikud luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiidravi saamiseks, said LysaKaret ilma PRRT-ta. Esmaseks tulemusnäitajaks oli seerumi kaaliumisisalduse hindamine 2, 4, 6, 8, 12 ja 24 tundi pärast LysaKare manustamist. 25 patsiendil, keda oli võimalik hinnata esmase analüüsi jaoks, oli keskmine (SD) seerumi kaaliumisisaldus enne annust 4,33 (0,39) mmol/l, saavutades maksimumi 4,92 (0,65) mmol/l juures 4 tundi pärast manustamist, kusjuures keskmine absoluutne muutus (SD) oli 0,60 (0,67) mmol/l ja seerumi keskmine tase taastus järk-järgult umbes 24 tundi pärast annustamist, mil keskmiseks kaaliumisisalduseks oli 4,40 (0,39) mmol/l ja keskmiseks seerumi kaaliumisisalduse absoluutmuutuseks 0,07 (0,39) mmol/l (joonis 1). Maksimaalse seerumi kaaliumisisalduse muutuse keskmine (SD) oli 0,82 (0,617) mmol/l (vahemik: -0,6 kuni 2,6 mmol/l). Keskmine aeg (koos ajavahemikuga) seerumi kaaliumisisalduse maksimaalse muutuseni oli 4,3 tundi (2 kuni 24 tundi).

**Joonis 1 Seerumi kaaliumisisalduse keskmised (SD) kontsentratsiooni-aja profiilid**

Kaaliumisisaldus seerumis (mmol/l)



5,5

5,0

4,5

4,0

0

2

4

6

8

12

24

Aeg (tunnid)



Aritmeetiline keskmine

Mediaan

Kõik patsiendid

Kõik patsiendid

Selle uuringu käigus ei teatatud tõsistest kõrvaltoimetest, mis oleks viinud ravi katkestamise või lõpetamiseni. Kokkuvõttes ei ilmnenud erinevusi LysaKare praegusest ohutusprofiilist, mis on koostatud kirjanduse ja kliinilise praktika põhjal.

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Arginiin ja lüsiin on looduslikult esinevad aminohapped, mis järgivad füsioloogilisi farmakokineetilisi faase ja biokeemilisi protsesse pärast infusiooni.

Imendumine

LysaKare on ettenähtud intravenoosseks manustamiseks ja on seetõttu 100% biosaadav.

Jaotumine

Pärast intravenoosset manustamist on täheldatud mööduvat arginiini ja lüsiini suurenenud sisaldust plasmas, mille järel vees hästi lahustuvad aminohapped jaotuvad kiiresti kudedesse ja kehavedelikku.

Biotransformatsioon

Nagu teised looduslikult esinevad aminohapped, on arginiin ja lüsiin valkude anabolismi ehituskivideks ja mitmete teiste produktide, sealhulgas lämmastikoksiidi, uurea, kreatiniini ja atsetüül-koensüümi A prekursoriteks.

Eritumine

Arginiin ja lüsiin jaotuvad kehas kiiresti. Võttes aluseks uuringu, kus 30 g arginiini infundeeriti 30 minuti jooksul, toimub aminohapete väljaviimine plasmast vähemalt kahefaasilise või kolmefaasilise langusega, kusjuures tasemed jõuavad algväärtuste juurde 6 tunni jooksul pärast manustamist. Esmane kiire kliirens toimub neerudes glomerulaarfiltratsiooni teel esimese 90 minuti jooksul pärast infusiooni. Ülejäänud aminohape eemaldatakse mitte-renaalse kliirensi abil.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed lastel arginiini ja lüsiini kasutamise kohta LysaKarega samas annuses ja sama näidustuse korral puuduvad.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

LysaKarega ei ole tehtud mittekliinilisi uuringuid.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Süstevesi

**6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Infusioonikott, mis on valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC), sisaldab 1000 ml lahust ja mis on pakitud polüetüleenpolüamiin/alumiiniumfooliumisse.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge võtke infusioonikotti pakendist välja enne, kui olete valmis seda kasutama.

Ärge ravimit kasutage, kui ümbris on eelnevalt avatud või kahjustatud. Ümbris kaitseb niiskuse eest.

Ärge taaskasutage osaliselt kasutatud infusioonikotte.

LysaKaret ei tohi lahjendada.

Ärge kasutage häguseid või setet sisaldavaid lahuseid. See võib viidata ravimi ebastabiilsusele või lahuse saastumisele.

Pärast pakendi avamist tuleb sisu kohe ära kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Prantsusmaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1381/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuli 2019

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. aprill 2024

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**II LISA**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

Prantsusmaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

* **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

* Euroopa Ravimiameti nõudel;
* kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Polüetüleenpolüamiin/alumiiniumfoolium**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LysaKare 25 g/25 g infusioonilahus

arginiinvesinikkloriid/lüsiinvesinikkloriid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 1000 ml kott sisaldab 25 g arginiinvesinikkloriidi ja 25 g lüsiinvesinikkloriidi.

**3. ABIAINED**

Abiaine: süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahus

1000 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge võtke infusioonikotti pakendist välja enne, kui olete valmis seda kasutama.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ärge taaskasutage osaliselt kasutatud infusioonikotte.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1381/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Braille’ mitte lisamise põhjendus on heaks kiidetud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Polüvinüülkloriid (PVC) infusioonikott**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LysaKare 25 g/25 g infusioonilahus

arginiinvesinikkloriid/lüsiinvesinikkloriid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 1000 ml kott sisaldab 25 g arginiinvesinikkloriidi ja 25 g lüsiinvesinikkloriidi.

**3. ABIAINED**

Abiaine: süstevesi

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU**

Infusioonilahus

1000 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge võtke infusioonikotti pakendist välja enne, kui olete valmis seda kasutama

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ärge taaskasutage osaliselt kasutatud infusioonikotte.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1381/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Braille’ mitte lisamise põhjendus on heaks kiidetud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**B. PAKENDI INFOLEHT**

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**LysaKare 25 g/25 g infusioonilahus**

arginiinvesinikkloriid/lüsiinvesinikkloriid

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
3. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on LysaKare ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne LysaKare kasutamist

3. Kuidas LysaKaret kasutada

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas LysaKaret säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on LysaKare ja milleks seda kasutatakse**

**Mis ravim on LysaKare**

LysaKare sisaldab toimeainetena arginiini ja lüsiini, kahte erinevat aminohapet. See kuulub ravimite rühma, mida kasutatakse vähivastaste ravimite kõrvaltoimete vähendamiseks.

**Milleks LysaKaret kasutatakse**

LysaKaret kasutatakse täiskasvanud patsientidel, et kaitsta neerusid mittevajaliku kiirguse eest ravi ajal Lutatheraga (luteetsium-(177Lu)-oksodotreotiid), mis on teatud kasvajate raviks kasutatav radioaktiivne ravim.

**2. Mida on vaja teada enne LysaKare kasutamist**

Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid. Kuna te saate teist ravimit, Lutatherat, koos LysaKarega, **lugege hoolikalt Lutathera infolehte lisaks sellele infolehele.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

**LysaKaret ei tohi kasutada**

- kui olete arginiini, lüsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- kui teie veres on kõrge kaaliumisisaldus (hüperkaleemia).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Kui midagi järgnevast loetelust kehtib teie kohta, teavitage sellest oma arsti enne ravi algust LysaKarega:

1. kui teil esineb labajalgade ja pahkluude piirkonna turset, liiga suurt või ebapiisavat uriinieritust, sügelust või hingamisraskust (kroonilise neeruhaiguse nähud ja sümptomid);
2. kui teil esineb nahakollasust koos sügelusega, silmavalgete kollasust, iiveldust või oksendamist, väsimust, söögiisu kadumist, valu paremal pool ülakõhus, tumedat või pruuni uriini või tavalisest kergemini tekkivaid veritsusi või verevalumeid (maksahaiguse nähud ja sümptomid);
3. kui teil esineb hingeldust, lamavas asendis tekkivat hingamisraskust või labajalgade või säärte turset (südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid).

Kui teil tekib ravi ajal LysaKarega mõni järgnevatest sümptomitest, teatage sellest kohe oma arstile:

1. kui te tunnete väsimust, isutust, südame löögisageduse muutusi, teil on raske selgelt mõelda (metaboolse atsidoosi nähud ja sümptomid);
2. kui teil esineb hingeldust, nõrkust, tuimust, valu rindkeres, südamepekslemist või südame rütmihäireid (vere suurenenud kaaliumisisalduse ehk hüperkaleemia nähud ja sümptomid).

Järgige oma arsti nõuandeid selle kohta, kui palju vedelikku te peate oma ravipäeval jooma, nii et te oleksite hüdreeritud.

Kui te olete 65‑aastane või vanem, võivad teil suurema tõenäosusega tekkida neeruprobleemid; teie arst otsustab vereanalüüside tulemuste põhjal, kas te võite LysaKare ravi saada.

Jälgimine enne ravi ja ravi ajal LysaKarega

Teie arst palub teil teha esmase vereanalüüsi, et kontrollida, kas teile sobib see ravi ja seejärel regulaarseid vereanalüüse ravi ajal, et võimalikult vara tuvastada kõrvaltoimeid. Vajadusel kontrollitakse ka teie südame elektrilist aktiivsust testiga, mida nimetatakse elektrokardiogrammiks (EKG). Sõltuvalt tulemustest võib arst otsustada ravi katkestada.

Arst kontrollib teie vere kaaliumisisaldust ja korrigeerib seda, kui see on enne infusiooni alustamist liiga kõrge. Lisaks kontrollib arst enne protseduuriga alustamist ka teie maksa- ning neerufunktsiooni. Teiste testide kohta, mida tuleb teha enne ravi, lugege palun Lutathera infolehest.

**Lapsed ja noorukid**

Seda ravimit ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest ei ole teada, kas see on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

**Muud ravimid ja LysaKare**

Teatage oma arstile, kui te võtate, või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

**Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga, kuna Lutathera on vastunäidustatud rasedatele naistele, sest ioniseeriv kiirgus on sündimata lapsele ohtlik ja rinnaga toitmine tuleb ravi ajal Lutatheraga katkestada.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

On ebatõenäoline, et LysaKare mõjutab teie autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

**3. Kuidas LysaKaret kasutada**

LysaKare lahuse soovitatav annus on 1 l (1000 ml). Te peate saama täieliku LysaKare annuse, olenemata Lutathera annuse suurusest.

LysaKaret manustatakse infusioonina (tilgutades) veeni. LysaKare infusioon algab 30 minutit enne Lutathera manustamist ja kestab 4 tundi.

Aminohapete infusiooni saavatel patsientidel esineb sageli iiveldust ja oksendamist. Teile antakse seetõttu 30 minutit enne LysaKare infusiooni ravimeid iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks.

**Kui te saate LysaKaret rohkem kui ette nähtud**

LysaKaret manustatakse kontrollitud kliinilises keskkonnas ja see on saadaval üheannuselise kotina. Seetõttu on ebatõenäoline, et teile manustatakse suuremas mahus infusiooni kui on ette nähtud, sest arst jälgib teid ravi ajal. Üleannustamise korral saate siiski asjakohast ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised**

**Väga sage** (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

* oksendamine;
* iiveldus.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

* kõrge kaaliumisisaldus (nähtav vereanalüüsides);
* kõhuvalu;
* pearinglus.

**Muud võimalikud kõrvaltoimed**

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

* peavalu;
* õhetus.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas LysaKaret säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Te ei pea seda ravimit säilitama. Selle ravimi nõuetekohane säilitamine, kasutamine ja hävitamine toimub spetsialisti vastutusel sobivates ruumides. Teile manustatakse LysaKaret tervishoiuasutuses.

Järgmine teave on mõeldud tervishoiutöötajale, kes teie eest hoolitseb.

Ärge kasutage seda ravimit:

* kui märkate, et lahus on hägune või sisaldab setet;
* kui ümbris on eelnevalt avatud või kahjustatud;
* kui infusioonikott on kahjustatud või lekib.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida LysaKare sisaldab**

1. Toimeained on arginiin ja lüsiin.

Iga infusioonikott sisaldab 25 g arginiinvesinikkloriidi ja 25 g lüsiinvesinikkloriidi.

1. Teine koostisosa on süstevesi.

**Kuidas LysaKare välja näeb ja pakendi sisu**

LysaKare 25 g/25 g infusioonilahus on selge ja värvitu, ilma nähtavate osakesteta, mis on saadaval ühekordselt kasutatavas elastses plastkotis.

Iga infusioonikott sisaldab 1 l LysaKare lahust.

**Müügiloa hoidja**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Prantsusmaa

**Tootja**

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Sverige AB  Tlf.: +46 8 732 32 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 2730 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Sverige AB  Tlf: +46 8 732 32 00 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  Τηλ: +30 22920 63900  ή  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +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 SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Novartis Sverige AB  Sími: +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 AB  Puh/Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Κύπρος**  ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  Τηλ: +30 22920 63900  ή  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Infolehte on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.