

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

LysaKare 25 g/25 g otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica od 1000 ml sadrži 25 g L-argininklorida i 25 g L-lizinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica

pH: 5,1 do 6,1

Osmolalnost: 420 do 480 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

LysaKare je indiciran za smanjenje izlaganja bubrega zračenju tijekom radionuklidne terapije usmjerene na peptidne receptore (engl. *peptide-receptor radionuclide therapy*, PRRT) s lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

LysaKare je namijenjen za primjenu s PRRT-om s lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom. Zato ga treba primjenjivati samo zdravstveni radnik iskusan u primjeni PRRT-a.

Doziranje

Odrasli

Preporučeni terapijski režim u odraslih bolesnika sastoji se od infuzije cjelokupnog sadržaja vrećice lijeka LysaKare istodobno s infuzijom lutecijevog [¹⁷⁷Lu] oksodotreotida čak i kada je u bolesnika potrebno smanjenje doze PRRT-a.

Antiemetici

Preporučuje se predliječenje antiemetikom 30 minuta prije početka infuzije lijeka LysaKare kako bi se smanjila incidencija mučnine i povraćanja. U slučaju teške mučnine ili povraćanja tijekom infuzije lijeka LysaKare unatoč primjeni preventivnog antiemetika, može se primijeniti antiemetik iz druge farmakološke skupine.

Vidjeti potpune informacije o lijeku za upute o primjeni antiemetika.

Posebne populacije

Starije osobe

Postoje ograničeni podaci o primjeni lijeka LysaKare u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

U starijih bolesnika veća je vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije pa je stoga potreban oprez u određivanju prikladnosti liječenja temeljem vrijednosti klirensa kreatinina (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena arginina i lizina nije posebno ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog potencijala za kliničke komplikacije povezane s volumnim opterećenjem te porastom kalija u serumu povezanim s primjenom lijeka LysaKare, ovaj se lijek ne smije primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min.

Potreban je oprez kod primjene lijeka LysaKare u bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min zbog potencijalno povećanog rizika od prolazne hiperkalijemije u tih bolesnika. Farmakokinetički profil i sigurnost lutecijevog [¹⁷⁷Lu] oksodotreotida u bolesnika s početnim teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min pomoću Cockcroft Gault jednadžbe) ili završnim stadijem bolesti bubrega nisu ispitani. Liječenje lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom u bolesnika sa zatajenjem bubrega uz klirens kreatinina < 30 ml/min je kontraindicirano. Liječenje lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom u bolesnika s početnim klirensom kreatinina < 40 ml/min (pomoću Cockcroft Gault jednadžbe) se ne preporučuje. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega s početnim klirensom kreatinina ≥ 40 ml/min i stoga će uvijek biti potrebno pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika za ove bolesnike. To bi trebalo uključivati razmatranje povišenog rizika od prolazne hiperkalijemije u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka LysaKare u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Kako bi se postigla optimalna zaštita bubrega, LysaKare treba primjenjivati u obliku 4-satne infuzije (250 ml/sat) s početkom 30 minuta prije primjene lutecijevog [¹⁷⁷Lu] oksodotreotida.

Preporučena metoda primjene je infuzija lutecijevog [¹⁷⁷Lu] oksodotreotida u jednu ruku i lijeka LysaKare u drugu ruku kroz odvojen venski pristup. Međutim, ako dvije intravenske linije nisu moguće zbog lošeg venskog pristupa ili odabira zdravstvene ustanove ili liječnika, lijek LysaKare i lutecijev [¹⁷⁷Lu] oksodotreotid mogu se primijeniti infuzijom kroz istu liniju pomoću trosmjernog ventila, uzimajući u obzir brzinu protoka i održavanje venskog pristupa. Doza otopine aminokiselina ne smije se smanjiti čak i ako se primjenjuje smanjena doza lutecijevog [¹⁷⁷Lu] oksodotreotida.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Postojeća klinički značajna hiperkalijemija ako nije odgovarajuće korigirana prije početka infuzije lijeka LysaKare (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperkalijemija

U većine bolesnika koji primaju LysaKare dolazi do prolaznog povećanja razine kalija u serumu, pri čemu se maksimalna razina kalija u serumu dostiže otprilike 4 do 5 sati nakon početka infuzije te se obično vraća na normalne razine 24 sata nakon početka infuzije otopine aminokiselina. Takva su povećanja općenito blaga i prolazna. Bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina mogu imati povećan rizik od prolazne hiperkalijemije (vidjeti „Oštećenje funkcije bubrega“ u dijelu 4.4).

Razine kalija u serumu moraju se provjeriti prije svake primjene lijeka LysaKare. Ako se utvrdi hiperkalijemija, potrebno je provjeriti bolesnikovu anamnezu hiperkalijemije i bilo koji istodobno primijenjen lijek. Hiperkalijemija se mora odgovarajuće korigirati prije početka infuzije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.1).

U slučaju klinički značajne hiperkalijemije, bolesnike je potrebno ponovno provjeriti prije početka infuzije lijeka LysaKare kako bi se potvrdilo da je hiperkalijemija uspješno korigirana (vidjeti dio 5.1). Bolesnike treba pomno nadzirati na znakove i simptome hiperkalijemije, npr. dispneju, slabost, utrnulost, bol u prsima, te srčane manifestacije (provodne abnormalnosti srca te srčane aritmije). Potrebno je napraviti elektrokardiogram (EKG) prije nego se bolesnik otpusti.

Vitalni znakovi moraju se pratiti tijekom infuzije bez obzira na početne razine kalija u serumu. Bolesnike treba potaknuti da ostanu hidrirani i da često mokre prije, na dan te dan nakon primjene lijeka LysaKare (npr. 1 čaša vode svakih sat vremena) kako bi se olakšala eliminacija viška kalija u serumu.

Ako se razviju simptomi hiperkalijemije tijekom infuzije lijeka LysaKare, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se hiperkalijemija korigirala. U slučaju teške simptomatske hiperkalijemije, potrebno je razmotriti prekid primjene infuzije lijeka LysaKare, uzimajući u obzir omjer koristi i rizika zaštite bubrega naspram akutne hiperkalijemije.

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena arginina i lizina nije specifično proučavana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Arginin i lizin se u značajnoj mjeri izlučuju i reapsorbiraju putem bubrega te njihova djelotvornost u smanjenju izlaganja bubrega zračenju ovisi o tome. Zbog potencijala za kliničke komplikacije povezane s volumnim opterećenjem te porastom koncentracije kalija u serumu povezane s uporabom lijeka LysaKare, ovaj lijek ne smije se primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min. Funkciju bubrega (kreatinin i klirens kreatinina) treba provjeriti prije svake primjene.

Potreban je oprez kod primjene lijeka LysaKare u bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min zbog potencijalno povećanog rizika od razvoja prolazne hiperkalijemije u tih bolesnika. Farmakokinetički profil i sigurnost lutecijevog [¹⁷⁷Lu] oksodotreotida u bolesnika s početnim teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min pomoću Cockcroft-Gault jednadžbe) ili završnim stadijem bolesti bubrega nisu ispitani. Liječenje lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom u bolesnika sa zatajenjem bubrega uz klirens kreatinina < 30 ml/min je kontraindicirano. Liječenje lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom u bolesnika s početnim klirensom kreatinina < 40 ml/min (pomoću Cockcroft-Gault jednadžbe) se ne preporučuje. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega s početnim klirensom kreatinina ≥ 40 ml/min i stoga će uvijek biti potrebno pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika primjene lijeka u tih bolesnika. To bi trebalo uključivati razmatranje povišenog rizika od prolazne hiperkalijemije u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena arginina i lizina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Prije svake primjene potrebno je provjeriti funkciju jetre (alanin aminotransferaza [ALT], aspartat aminotransferaza [AST], albumin, bilirubin).

Potreban je oprez kod primjene lijeka LysaKare u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te u slučaju ukupne bilirubinemije > 3 puta od gornje granice normale ili kombinacije albuminemije < 30 g/l te međunarodnog normaliziranog omjera (INR) > 1,5 tijekom liječenja. Liječenje lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom ne preporučuje se u tim okolnostima.

Zatajenje srca

Zbog potencijala za kliničke komplikacije povezane s volumnim opterećenjem potrebno je biti oprezan kod uporabe arginina i lizina u bolesnika s teškim zatajenjem srca definiranim kao klasa III ili IV prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva (engl. *New York Heart Association*, NYHA).

Liječenje lutecijevim [^{177}Lu] oksodotreotidom ne preporučuje se u bolesnika s teškim zatajenjem srca klase III ili IV prema NYHA klasifikaciji. Stoga je uvijek potrebno pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika za te bolesnike, uzimajući u obzir volumen i osmolalnost otopine lijeka LysaKare.

Metabolička acidoza

Metabolička acidoza uočena je kod primjene otopina s kompleksima aminokiselina kao dio protokola ukupne parenteralne prehrane (engl. *total parenteral nutrition*, TPN). Promjene u acidobaznoj ravnoteži mijenjaju ravnotežu vanstaničnog-unutarstaničnog kalija te se razvoj acidoze može povezati s brzim porastom u razinama plazmatskog kalija. Metabolička acidoza također je uočena kod primjene lijeka LysaKare samo na temelju laboratorijskih parametara, a obično se povukla unutar 24 sata od primjene, bez kliničkih simptoma.

S obzirom da se LysaKare primjenjuje s lutecijevim [^{177}Lu] oksodotreotidom potrebno je pogledati također dio 4.4 sažetka opisa svojstva lijeka lutecijevog [^{177}Lu] oksodotreotida za daljnja upozorenja specifična za terapiju lutecijevim [^{177}Lu] oksodotreotidom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ne očekuje se interakcija s drugim lijekovima jer nema informacija da se drugi lijekovi reapsorbiraju istim mehanizmom reapsorpcije u bubregu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nema relevantne primjene ovog lijeka u žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 4.1).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Nisu provedena ispitivanja razvojne toksičnosti u životinja s lijekom LysaKare. Budući da se LysaKare koristi s lutecijevim [^{177}Lu] oksodotreotidom, muškarce i žene u reproduktivnoj dobi potrebno je uputiti da koriste učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja lutecijevim [^{177}Lu] oksodotreotidom. Vidjeti i dio 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka za lutecijev [^{177}Lu] oksodotreotid za daljnje smjernice vezane uz liječenje lutecijevim [^{177}Lu] oksodotreotidom.

Trudnoća

Nema podataka o uporabi arginina i lizina u trudnica.

Nema relevantne primjene ovog lijeka u trudnica. LysaKare se koristi uz lutecijev [^{177}Lu] oksodotreotid, koji je kontraindiciran tijekom utvrđene trudnoće ili sumnje na trudnoću te kada trudnoća nije isključena, zbog rizika povezanog s ionizirajućim zračenjem. Vidjeti i dio 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka za lutecijev [^{177}Lu] oksodotreotid za daljnje smjernice vezane uz liječenje lutecijevim [^{177}Lu] oksodotreotidom.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne sposobnosti u životinja (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

S obzirom da su aminokiseline koje se normalno javljaju u prirodi, arginin i lizin se izlučuju u majčinom mlijeku, a učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad nisu vjerojatni. Potrebno je izbjegavati dojenje tijekom liječenja lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom.

Plodnost

Nema podataka o učincima arginina i lizina na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

LysaKare ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Postoje ograničeni podaci o profilu arginin/lizin otopine za infuziju bez istodobne primjene PRRT-a (vidjeti dio 5.1) što također uključuje uporabu antiemetika kao premedikacije, te često i istodobnu primjenu kratkodjelujućih analoga somatostatina.

Glavne nuspojave koje su povezane uglavnom s otopinom aminokiselina su mučnina (približno 25 %), povraćanje (približno 10 %) te hiperkalijemija. Te nuspojave uglavnom su blage do umjerene.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku identificirane su u objavljenim ispitivanjima s otopinama aminokiselina koje su s obzirom na sadržaj aminokiselina imale isti sastav kao i LysaKare. Ta su ispitivanja uključivala preko 900 bolesnika koji su primali više od 2500 doza arginina i lizina tijekom PRRT-a s različitim radioaktivno označenim analogima somatostatina.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava iz Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) i prema učestalosti. Učestalosti su klasificirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave

Nuspojava	Kategorija učestalosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hiperkalijemija	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	
Omaglica	Nepoznato
Glavobolja	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	
Navala crvenila	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	
Mučnina	Vrlo često
Povraćanje	Vrlo često
Bol u trbuhu	Nepoznato

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju prekomjerne hidracije ili preopterećenja otopinom, eliminaciju treba poticati forsiranom diurezom te čestim pražnjenjem mjehura.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali terapijski pripravci, detoksificirajuća sredstva kod citostatske terapije, ATK oznaka: V03AF11

Mehanizam djelovanja

Arginin i lizin podliježu glomerularnoj filtraciji i putem kompeticije interferiraju s bubrežnom resorpcijom lutecijevog [^{177}Lu] oksodotreotida smanjujući dozu zračenja koja se isporučuje bubregu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornosti sigurnost arginina i lizina temelje se na objavljenoj literaturi ispitivanja primjene otopina s istim sadržajem arginina i lizina kao i LysaKare.

Toksičnosti uočene nakon primjene PRRT-a izravno su povezane s dozom zračenja koju su apsorbirali organi. Kod primjene lutecijevog [^{177}Lu] oksodotreotida bubrezi su kritični organi s obzirom na njegovu toksičnost te posljedično dovode do ograničavanja doze ako se za smanjenje bubrežnog unosa i retencije ne primjenjuju aminokiseline.

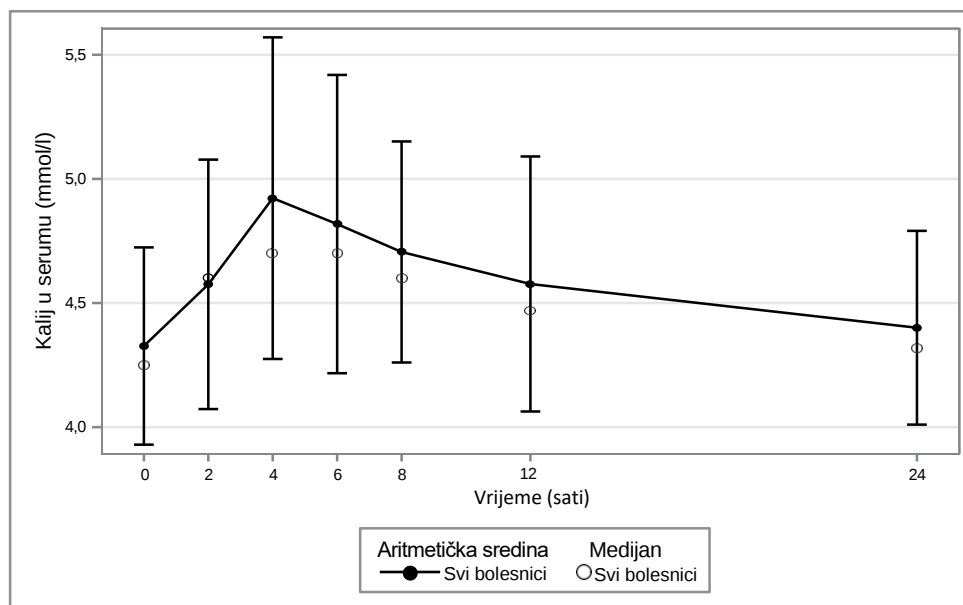
Ispitivanje dozimetrije koje je uključivalo 6 bolesnika pokazalo je da je 2,5 %-tna otopina aminokiselina lizina/arginina smanjila izlaganje bubrega zračenju za otprilike 47 % u usporedbi s kontrolama bez terapije, bez učinka na unos lutecijevog [^{177}Lu] oksodotreotida u tkivu tumora. Ovo smanjenje izloženosti bubrega zračenju smanjuje rizik od ozljede bubrega izazvane zračenjem.

Na temelju publikacije najvećeg ispitivanja u kojem su primjenjivani arginin i lizin u istim količinama kao i kod lijeka LysaKare, prosječna doza koju apsorbira bubreg, određena planarnim dozimetrijskim oslikavanjem, iznosila je od $20,1 \pm 4,9$ Gy, što je ispod utvrđenog praga za pojavu bubrežne toksičnosti od 23 Gy.

Provedeno je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze IV za procjenu učinka lijeka LysaKare na koncentracije kalija u serumu i karakterizaciju sigurnosnog profila. Ukupno je 41 bolesnik s gastroenteropankreatičnim neuroendokrinim tumorom (GEP-NET) pozitivnim na somatostatinske receptore (SSTR), koji je bio podoban za liječenje lutecijevim [^{177}Lu] oksodotreotidom, primio LysaKare bez PRRT-a. Primarna mjera ishoda bila je procjena razine kalija u serumu nakon primjene lijeka LysaKare u 2., 4., 6., 8., 12. i 24. satu. U 25 bolesnika koji su bili procijenjeni za primarnu analizu, srednja vrijednost (SD) razine kalija u serumu prije doze bila je 4,33 (0,39) mmol/l i dosegla je vrhunac od 4,92 (0,65) mmol/l u 4. satu nakon primjene doze sa srednjom vrijednošću apsolutne promjene (SD) od 0,60 (0,67) mmol/l, a zatim se postupno vratila približno na razinu prije primjene doze 24 sata nakon primjene doze sa srednjom vrijednošću razine kalija u serumu od 4,40 (0,39) mmol/l i srednjom vrijednošću apsolutne promjene kalija u serumu od 0,07 (0,39) mmol/l (Slika 1). Srednja vrijednost (SD) maksimalne promjene kalija u serumu bila je 0,82 (0,617) mmol/l

(raspon: od -0,6 do 2,6 mmol/l). Medijan (raspon) vremena do maksimalne promjene kalija u serumu bio je 4,3 sata (od 2 do 24 sata).

Slika 1 Srednja vrijednost (SD) profila koncentracija-vrijeme za razine kalija u serumu



Tijekom ovog ispitivanja nisu bili prijavljeni ozbiljni štetni događaji koji bi doveli do privremenog ili trajnog prekida liječenja. Općenito, sigurnosni profil lijeka LysaKare ostaje dosljedan trenutnom sigurnosnom profilu prikazanom na temelju literature i kliničke prakse.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Arginin i lizin su kiseline koje se normalno javljaju u prirodi, a koje slijede fiziološke farmakokinetičke korake i biokemijske procese nakon infuzije.

Apsorpcija

LysaKare je namijenjen za intravensku primjenu i stoga je njegova bioraspoloživost 100 %.

Distribucija

Prolazna povišenja arginina i lizina u plazmi uočena su nakon intravenske primjene, pri čemu se u vodi visokotopljive aminokiseline brzo distribuiraju u tkiva i tjelesne tekućine.

Biotransformacija

Poput drugih aminokiselina koje se normalno javljaju u prirodi, arginin i lizin služe kao građevne jedinice u anabolizmu proteina te kao prekursori za nekoliko drugih produkata, uključujući dušikov oksid, ureu, kreatinin i acetil-koenzim A.

Eliminacija

Arginin i lizin distribuiraju se brzo. Na temelju ispitivanja 30 g arginina koji je infundiran tijekom 30 minuta, plazmatska eliminacija aminokiseline slijedi najmanje bifazični ili trifazični pad s razinama koje se vraćaju na početne vrijednosti unutar 6 sati nakon doze. Početni rapidni klirens odvija se glomerularnom filtracijom u bubregu u prvih 90 minuta nakon infuzije. Preostala aminokiselina uklanja se nerenalnim klirensom.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka u pedijatrijskih bolesnika vezano za primjenu arginina i lizina u istoj dozi kao kod lijeka LysaKare te za istu indikaciju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti

Nisu provedena neklinička ispitivanja lijeka LysaKare.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Infuzijska vrećica od polipropilena (PP) koja sadrži 1000 ml otopine, omotana u višeslojne prozirne filmove.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu.

Nemojte vaditi iz zaštitnog omota dok sve nije spremno za primjenu.

Nemojte koristiti ako je zaštitni omot prethodno otvaran ili oštećen. Omot je barijera za vlagu.

Nemojte ponovno spajati djelomične iskorištene vrećice.

LysaKare se ne smije razrjeđivati.

Nemojte upotrebljavati otopine koje su zamućene ili imaju taloge. To može značiti da je lijek nestabilan ili da je otopina postala kontaminirana.

Nakon otvaranja spremnika, sadržaj treba upotrijebiti odmah.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1381/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. srpnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizicima (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Višeslojni prozirni filmovi

1. NAZIV LIJEKA

LysaKare 25 g/25 g otopina za infuziju
L-argininklorid/L-lizinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica s 1000 ml sadrži 25 g L-argininklorida i 25 g L-lizinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1000 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski.
Samo za jednokratnu primjenu.
Nemojte vaditi iz zaštitnog omota dok sve nije spremno za primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Nemojte ponovno spajati djelomično iskorištene vrećice.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/19/1381/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**Infuzijska vrećica od polipropilena (PP)****1. NAZIV LIJEKA**

LysaKare 25 g/25 g otopina za infuziju
L-argininklorid/L-lizinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica od 1000 ml sadrži 25 g L-argininklorida i 25 g L-lizinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1000 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski.
Samo za jednokratnu primjenu.
Nemojte vaditi iz zaštitnog omota dok sve nije spremno za primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Nemojte ponovno spajati djelomično iskorištene vrećice.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/19/1381/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

LysaKare 25 g/25 g otopina za infuziju L-argininklorid/L-lizinklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LysaKare i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati LysaKare
3. Kako se LysaKare primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LysaKare
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je LysaKare i za što se koristi

Što je LysaKare

LysaKare sadrži djelatne tvari arginin i lizin, dvije različite aminokiseline. Pripada skupini lijekova koji se koriste za smanjivanje nuspojava lijekova protiv raka.

Za što se LysaKare koristi

LysaKare se koristi u odraslih bolesnika za zaštitu bubrega od nepotrebnog zračenja tijekom liječenja lijekom Lutathera (lutecijevim [¹⁷⁷Lu] oksodotreotidom), radioaktivnim lijekom koji se koristi za liječenje određenih tumora.

2. Što morate znati prije nego počnete primati LysaKare

Pažljivo se pridržavajte liječnikovih uputa. S obzirom da ćete s lijekom LysaKare primati i drugu terapiju, lijek Lutathera, **pažljivo pročitajte uputu o lijeku Lutathera kao i ovu uputu.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ne smijete primiti LysaKare

- ako ste alergični na arginin, lizin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate visoke razine kalija u krvi (hiperkalijemija).

Upozorenja i mjere opreza

Ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas, obratite se liječniku prije nego što primite lijek LysaKare:

- ako imate otečena stopala i gležnjeve, previše ili premalo mokrite, imate svrbež ili poteškoće s disanjem (znakovi i simptomi kronične bubrežne bolesti).
- ako imate svrbež, žutilo kože ili ako Vam bjeloočnice požute, ako imate mučninu ili povraćanje, umor, gubitak apetita, bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena), tamnu ili smeđu mokraću, ili ako krvarite ili dobivate modrice lakše nego inače (znakovi i simptomi bolesti jetre).
- ako osjećate nedostatak zraka, otežano dišete u ležećem položaju te Vam otiču stopala ili noge (znakovi i simptomi zatajenja srca).

Odmah se obratite liječniku ako razvijete bilo koji od ovih simptoma tijekom liječenja lijekom LysaKare:

- ako se osjećate umorno, izgubite apetit, primijetite promjene pulsa i/ili imate poteškoće s razmišljanjem (znakovi i simptomi metaboličke acidoze).
- ako imate nedostatak zraka, osjećate slabost, utrnulost, bol u prsnoj koži, osjećaj lupanja srca i/ili poremećeni srčani ritam (znakovi i simptomi visoke razine kalija u krvi (hiperkalijemija)).

Pridržavajte se savjeta svog liječnika o količini tekućine koju trebate popiti na dan primjene lijeka tako da ostanete dobro hidrirani.

Ako imate 65 i više godina, veća je vjerojatnost da ćete imati probleme s bubrezima i Vaš će liječnik na temelju nalaza krvnih pretraga utvrditi smijete li primati lijek LysaKare.

Praćenje prije i tijekom liječenja lijekom LysaKare

Liječnik će Vas zamoliti da prvo napravite krvnu pretragu kako bi se utvrdilo jeste li prikladni za ovo liječenje, a zatim redovite krvne pretrage tijekom liječenja kako bi se čim prije otkrile moguće nuspojave. Ako je potrebno, provjerit će se i električna aktivnost Vašeg srca pretragom koja se naziva elektrokardiogram (EKG). Ovisno o nalazima, liječnik može odlučiti prekinuti liječenje.

Liječnik će provjeriti Vašu razinu kalija u krvi i ispraviti je prije početka infuzije ako je previsoka. Liječnik će prije početka infuzije također provjeriti funkciju Vaših bubrega i jetre. Za druge testove koje treba provesti prije Vašeg liječenja, pročitajte uputu o lijeku Lutathera.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne primjenjuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nije poznato je li siguran i djelotvoran u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i LysaKare

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek budući da se lijek Lutathera ne smije primjenjivati u trudnica zbog opasnosti zračenja za nerođeno dijete, a dojenje se mora izbjegavati tijekom liječenja lijekom Lutathera.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će LysaKare utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako se LysaKare primjenjuje

Preporučena doza lijeka LysaKare je 1 l (1000 ml). Morate primiti punu dozu lijeka LysaKare, neovisno o prilagodbama doze lijeka Lutathera.

LysaKare se daje kao infuzija (drip) u venu. Infuzija lijeka LysaKare početak će 30 minuta prije primjene lijeka Lutathera te će trajati tijekom 4 sata.

U bolesnika koji primaju infuzije aminokiselina obično se javljaju mučnina i povraćanje. Zato ćete dobiti lijekove za sprječavanje mučnine i povraćanja 30 minuta prije infuzije lijeka LysaKare.

Ako primite više LysaKare nego što ste trebali

LysaKare će se davati u kontroliranom kliničkom okruženju te se isporučuje kao vrećica koja sadrži jednu dozu. Stoga nije vjerojatno da ćete primiti više infuzije nego što biste trebali jer će vaš liječnik pratiti vaše liječenje. Međutim, u slučaju predoziranja, primiti ćete odgovarajuće liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke bi nuspojave mogle biti ozbiljne

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- povraćanje

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- visoke razine kalija (otkrivene u krvnim pretragama)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- omaglica

Druge moguće nuspojave

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- glavobolja
- navale crvenila

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati LysaKare**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Ne morate čuvati ovaj lijek. Ispravno čuvanje, uporaba i zbrinjavanje ovog lijeka odgovornost su specijaliste u odgovarajućim ustanovama. Lijek LysaKare primit ćete u kontroliranom kliničkom okruženju.

Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima koji su zaduženi za skrb o vama.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti:

- ako primijetite da je otopina zamućena ili ima taloge.
- ako je zaštitni omot prethodno otvaran ili oštećen.
- ako je infuzijska vrećica oštećena ili propušta.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što LysaKare sadrži

- Djelatne tvari su arginin i lizin.
Jedna infuzijska vrećica sadrži 25 g L-argininklorida te 25 g L-lizinklorida.
- Drugi sastojak je voda za injekcije.

Kako LysaKare izgleda i sadržaj pakiranja

LysaKare 25 g/25 g otopina za infuziju bistra je i bezbojna otopina bez vidljivih čestica i isporučuje se u fleksibilnoj plastičnoj vrećici za jednokratnu uporabu.

Jedna infuzijska vrećica sadrži 1 l otopine LysaKare.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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
ή
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Polska

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

Portugal

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

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

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.