Þetta skjal inniheldur samþykktar lyfjaupplýsingar fyrir LysaKare, þar sem breytingar frá fyrra ferli sem hafa áhrif á lyfjaupplýsingarnar (EMEA/H/C/004541/II/0018 + 0019) eru auðkenndar.

Nánari upplýsingar er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lysakare>

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

**1. HEITI LYFS**

LysaKare 25 g/25 g innrennslislyf, lausn

**2. INNIHALDSLÝSING**

Einn 1.000 ml poki inniheldur 25 g af L‑arginínhýdróklóríði og 25 g af L‑lýsínhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Innrennslislyf, lausn

Tær, litlaus lausn, laus við sýnilegar agnir

pH: 5,1 til 6,1

Osmólalstyrkur: 420 til 480 mOsm/kg

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

LysaKare er ætlað til að draga úr útsetningu fyrir geislun á nýru í peptíðviðtakameðferð með geislavirkri kjarnategund (PRRT) með lútesín (177Lu) oxodótreótíði hjá fullorðnum.

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

LysaKare er ætlað til notkunar ásamt PRRT með lútesín (177Lu) oxodótreótíði. Því ætti aðeins heilbrigðisstarfsmaður sem hefur reynslu af notkun PRRT að gefa það.

Skammtar

*Fullorðnir*

Ráðlögð meðferðaráætlun hjá fullorðnum samanstendur af innrennsli heils poka af LysaKare samhliða innrennsli lútesín (177Lu) oxodótreótíðs, jafnvel þegar sjúklingar þurfa minnkaðan skammt af PRRT.

*Ógleðistillandi lyf*

Formeðferð með ógleðistillandi lyfi 30 mínútum áður en innrennsli LysaKare hefst er ráðlögð til að draga úr tíðni ógleði og uppkasta. Ef um er að ræða svæsna ógleði eða uppköst meðan á innrennsli LysaKare stendur þrátt fyrir fyrirbyggjandi gjöf ógleðistillandi lyfja má gefa ógleðistillandi lyf úr öðrum flokki.

Sjá leiðbeiningar um notkun í lyfjaupplýsingum fyrir ógleðistillandi lyf.

*Sérstakir sjúklingahópar*

*Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun LysaKare hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Líklegra er að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi og því skal gæta varúðar þegar ákveðið er hvort þeir megi fá lyfið byggt á kreatínínúthreinsun (sjá kafla 4.4).

*Skert lifrarstarfsemi*

Notkun arginíns og lýsíns hefur ekki verið sérstaklega rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

*Skert nýrnastarfsemi*

Vegna möguleikans á klínískum fylgikvillum í tengslum við of mikið blóðrúmmál og aukningu á kalíumi í sermi í tengslum við notkun á LysaKare skal ekki gefa lyfið sjúklingum með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.

Gæta skal varúðar við notkun LysaKare hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun milli 30 og 50 ml/mín. vegna hugsanlega aukinnar hættu á blóðkalíumhækkun hjá þessum sjúklingum. Lyfjahvörf og öryggi lútesín (177Lu) oxodótreótíðs hjá sjúklingum sem eru með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi við upphaf (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. samkvæmt formúlu Cockcroft‑Gault) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi hefur ekki verið rannsakað. Frábending er við meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði hjá sjúklingum með nýrnabilun með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. Hjá sjúklingum með upphafsgildi kreatínínúthreinsunar <40 ml/mín. (samkvæmt formúlu Cockcroft‑Gault) er meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði ekki ráðlögð. Skammtabreyting er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með upphafsgildi kreatínínúthreinsunar ≥40 ml/mín. og því þarf ávallt að meta vandlega jafnvægið á milli ávinnings og áhættu hjá þessum sjúklingum. Þetta skal m.a. fela í sér mat á aukinni hættu á skammvinnri blóðkalíumhækkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

*Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun LysaKare hjá börnum yngri en 18 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Til að ná fram sem bestri vernd nýrna á að gefa LysaKare sem 4 klst. innrennsli (250 ml/klst.) sem hefst 30 mínútum fyrir gjöf lútesín (177Lu) oxodótreótíðs.

Helst á að gefa innrennsli LysaKare og lútesín (177Lu) oxodótreótíðs í bláæð í sitthvorn handlegg sjúklings. Hinsvegar ef ekki er möguleiki á tveimur bláæðaleggjum vegna lélegs aðgengis að æð eða það samræmist ekki venjum stofnunarinnar eða af klínískum ástæðum, má gefa LysaKare og lútesín (177Lu) oxodótreótíð með innrennsli um sama legg með þríátta loka að teknu tilliti til innrennslishraða og áframhaldandi aðgengis að bláæð. Ekki á að minnka skammt amínósýrulausnarinnar jafnvel þótt skammtur lútesín (177Lu) oxodótreótíðs hafi verið minnkaður.

**4.3 Frábendingar**

* Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
* Fyrirliggjandi klínískt marktæk blóðkalíumhækkun ef hún er ekki leiðrétt með viðunandi hætti áður en LysaKare innrennsli hefst (sjá kafla 4.4).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Blóðkalíumhækkun

Skammvinn aukning á magni kalíums í sermi kemur fram hjá flestum sjúklingum sem fá LysaKare þar sem hámarksgildi kalíums í sermi nást u.þ.b. 4 til 5 klst. eftir að innrennsli hefst og ná yfirleitt aftur eðlilegum gildum innan 24 klst. frá því að innrennsli amínósýrulausnarinnar hefst. Slík hækkun er yfirleitt væg og skammvinn. Sjúklingar með minnkaða kreatínínúthreinsun geta verið í aukinni hættu á skammvinnri blóðkalíumhækkun (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ í kafla 4.4).

Prófa verður kalíummagn í sermi fyrir hverja gjöf LysaKare. Ef blóðkalíumhækkun er staðfest skal athuga sögu sjúklingsins um blóðkalíumhækkun og sérhverja samhliða lyfjagjöf. Leiðrétta verður blóðkalíumhækkun samkvæmt þeim upplýsingum áður en innrennsli er hafið (sjá kafla 4.3 og 5.1).

Ef um er að ræða klínískt marktæka blóðkalíumhækkun verður að endurtaka próf hjá sjúklingum áður en LysaKare innrennsli er gefið til að staðfesta að tekist hafi að leiðrétta blóðkalíumhækkunina (sjá kafla 5.1). Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna blóðkalíumhækkunar, t.d. mæði, slappleika, dofa, brjóstverks, og einkenni frá hjarta (óeðlileg leiðni og takttruflanir). Taka skal hjartarafrit áður en sjúklingurinn er útskrifaður.

Fylgjast skal með lífsmörkum meðan á innrennsli stendur óháð magni kalíums í sermi í upphafi. Hvetja á sjúklinga til að viðhalda vökvun og hafa oft þvaglát fyrir gjöf, daginn sem lyfjagjöf fer fram og daginn eftir gjöf (t.d. 1 glas af vatni á hverri klukkustund) til að hjálpa til við brotthvarf á yfirmagni kalíums í sermi.

Ef einkenni blóðkalíumhækkunar koma fram meðan á LysaKare innrennsli stendur verður að grípa til viðeigandi ráðstafana til leiðréttingar. Ef einkenni blóðkalíumhækkunar eru alvarleg, skal íhuga að stöðva LysaKare innrennslið með tilliti til áhættu og ávinnings þess að vernda nýrun og bráðrar blóðkalíumhækkunar.

Skert nýrnastarfsemi

Notkun arginíns og lýsíns hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Arginín og lýsín skiljast út og endurfrásogast að verulegu leyti um nýru, og er verkun þeirra við að draga úr útsetningu nýrna fyrir geislun háð þessu. Vegna möguleikans á klínískum fylgikvillum í tengslum við of mikið blóðrúmmál (volume overload) og aukningu á kalíumi í sermi í tengslum við notkun á LysaKare skal ekki að gefa lyfið sjúklingum með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. Mæla skal nýrnastarfsemi (kreatínín og kreatínínúthreinsun) fyrir hverja lyfjagjöf.

Gæta skal varúðar við notkun LysaKare hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun milli 30 og 50 ml/mín. vegna hugsanlega aukinnar hættu á blóðkalíumhækkun hjá þessum sjúklingum. Lyfjahvörf og öryggi lútesín (177Lu) oxodótreótíðs hjá sjúklingum sem eru með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi við upphaf (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. samkvæmt formúlu Cockcroft‑Gault) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi hefur ekki verið rannsakað. Frábending er við meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði hjá sjúklingum með nýrnabilun með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. Hjá sjúklingum með upphafsgildi kreatínínúthreinsunar <40 ml/mín. (samkvæmt formúlu Cockcroft‑Gault) er meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði ekki ráðlögð. Skammtabreyting er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með upphafsgildi kreatínínúthreinsunar ≥40 ml/mín. og því þarf ávallt að meta vandlega jafnvægið á milli ávinnings og áhættu hjá þessum sjúklingum. Þetta skal m.a. fela í sér mat á aukinni hættu á skammvinnri blóðkalíumhækkun hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Notkun arginíns og lýsíns hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Mæla skal lifrarstarfsemi (alanín amínótransferasi [ALAT], aspartat amínótransferasi [ASAT], albúmín, bílírúbín) fyrir hverja lyfjagjöf.

Gæta skal varúðar við notkun LysaKare hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og ef annaðhvort er um að ræða heildarbilirúbínhækkun >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda eða sambland af albúmíni í blóði <30 g/l og INR (international normalised ratio) >1,5 meðan á meðferð stendur. Meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði er ekki ráðlögð við þessar aðstæður.

Hjartabilun

Vegna möguleikans á klínískum fylgikvillum í tengslum við of mikið blóðrúmmál skal gæta varúðar við notkun arginíns og lýsíns hjá sjúklingum með verulega hjartabilun, sem skilgreind er í flokki III eða IV í NYHA (New York Heart Association) flokkunarkerfinu.

Meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega hjartabilun, sem skilgreind er í flokki III eða IV í NYHA flokkunarkerfinu. Því þarf ávallt að meta vandlega jafnvægið á milli ávinnings og áhættu fyrir þessa sjúklinga, að teknu tilliti til rúmmáls og osmólalstyrks LysaKare lausnarinnar.

Blóðsýring

Blóðsýring hefur komið fram þegar lausnir með flóknum amínósýrum eru gefnar sem hluti áætlunar um fulla næringargjöf í æð (TPN). Breytingar á jafnvægi sýru og basa breyta jafnvægi kalíums utan og innan frumna og þróun blóðsýringar getur verið tengd hraðri kalíumhækkun í plasma. Blóðsýring kom einnig fram við meðferð með LysaKare samkvæmt rannsóknargildum eingöngu, gekk yfirleitt til baka innan 24 klst. frá gjöf og var án klínískra einkenna.

Vegna þess að LysaKare er gefið með lútesín (177Lu) oxodótreótíði er einnig vísað til kafla 4.4 í samantektinni á eiginleikum lyfs fyrir lútesín (177Lu) oxodótreótíð um frekari viðvaranir sem varða sérstaklega meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Ekki er búist við neinum milliverkunum við önnur lyf vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um að önnur lyf séu endurfrásoguð af sama endurfrásogskerfi nýrna.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur sem geta orðið þungaðar

Notkun þessa lyfs á ekki við hjá konum á barneignaraldri (sjá kafla 4.1).

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar á eiturverkunum á þroska með LysaKare. Þar sem LysaKare er notað ásamt lútesín (177Lu) oxodótreótíði skal ráðleggja körlum og konum sem geta eignast afkvæmi að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með lútesín (177Lu) oxodótreótíði. Sjá einnig kafla 4.6 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lútesín (177Lu) oxodótreótíð hvað varðar frekari leiðbeiningar varðandi meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun arginíns og lýsíns á meðgöngu.

Notkun lyfsins á ekki við hjá þunguðum konum. LysaKare er notað ásamt lútesín (177Lu) oxodótreótíði, en frábending er fyrir notkun þess þegar um er að ræða staðfesta þungun eða grun um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð, sem er vegna áhættu sem tengist jónandi geislun. Sjá einnig kafla 4.6 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lútesín (177Lu) oxodótreótíð hvað varðar frekari leiðbeiningar varðandi meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á æxlun hjá dýrum (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Arginín og lýsín, sem eru náttúrulegar amínósýrur, skiljast út í brjóstamjólk, en áhrif á nýbura/ungbörn á brjósti eru ólíkleg. Forðast skal brjóstagjöf meðan á meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði stendur.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif arginíns og lýsíns á frjósemi.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

LysaKare hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt öryggisupplýsinga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi arginín- og lýsín‑innrennslislyfs, lausnar, án samhliða gjafar PRRT (sjá kafla 5.1), sem felur einnig í sér notkun ógleðistillandi lyfja sem lyfjaforgjafar og oft samhliðanotkun stuttverkandi sómatóstatínhliðstæðna.

Helstu aukaverkanir, sem tengjast aðallega amínósýrulausninni, eru ógleði (u.þ.b. 25%), uppköst (u.þ.b. 10%) og blóðkalíumhækkun. Þessar aukaverkanir eru yfirleitt vægar til miðlungsmiklar.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá neðangreindum aukaverkunum í birtum rannsóknum með amínósýrulausnum með sömu samsetningu og LysaKare að því er varðar amínósýruinnihald. Í þessum rannsóknum fengu yfir 900 sjúklingar meira en 2.500 skammta af arginíni og lýsíni í PRRT‑meðferð með ýmsum geislamerktum sómatóstatínhliðstæðum.

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og eftir tíðni. Tíðnin er flokkuð sem hér segir: Mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1 Aukaverkanir**

|  |  |
| --- | --- |
| **Aukaverkun** | **Tíðniflokkur** |
| **Efnaskipti og næring** |
| Blóðkalíumhækkun | Tíðni ekki þekkt |
| **Taugakerfi** |
| Sundl | Tíðni ekki þekkt |
| Höfuðverkur | Tíðni ekki þekkt |
| **Æðar** |
| Andlitsroði | Tíðni ekki þekkt |
| **Meltingarfæri** |
| Ógleði | Mjög algengar |
| Uppköst | Mjög algengar |
| Kviðverkur | Tíðni ekki þekkt |

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Ef líkamsvökvi er of mikill (ofvökvun) eða of mikið er af leysta efninu í líkamanum (solute overload) skal stuðla að brotthvarfi með þvingaðri þvagræsingu og tíðri tæmingu þvagblöðru.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Öll önnur lyf til lækninga, lyf gegn eituráhrifum æxlishemjandi lyfja, ATC‑flokkur: V03AF11.

Verkunarháttur

Arginín og lýsín síast í gauklum og trufla, með samkeppni, uppsog lútesín (177Lu) oxodótreótíðs í nýrum, sem dregur úr geislaskammti sem fer í nýrað.

Verkun og öryggi

Upplýsingar um klíníska verkun og öryggi arginíns og lýsíns byggjast á birtum niðurstöðum rannsókna þar sem notast var við lausnir með sama arginín- og lýsíninnihald og LysaKare.

Eiturverkanir sem koma fram eftir gjöf PRRT eru bein afleiðing af geislaskammtinum sem uppsogast (radiation-absorbed dose) í líffæri. Nýrun eru áhættulíffæri að því er varðar eiturhrif lútesín (177Lu) oxodótreótíðs og skammtatakmarkandi ef amínósýrur eru ekki gefnar til að draga úr upptöku og uppsöfnun í nýrum.

Geislamælifræðileg rannsókn á 6 sjúklingum sýndi að 2,5% lýsín‑arginín amínósýrulausn dró úr geislaútsetningu nýrna um u.þ.b. 47% samanborið við enga meðferð, án þess að hafa áhrif á æxlisupptöku lútesín (177Lu) oxodótreótíðs. Þessi lækkun á geislaútsetningu nýrna dregur úr hættu á nýrnaskaða af völdum geislunar.

Á grundvelli stærstu birtu rannsóknarinnar þar sem arginín og lýsín voru notuð í sama magni og í LysaKare, var meðalgildi frásogaðs skammts í nýru, eins og hann var ákvarðaður með geislamælingum með flatmyndun (planar imaging dosimetry), 20,1±4,9 Gy, sem er undir viðmiðunarmörkum fyrir eiturverkanir á nýru, sem eru 23 Gy.

Gerð var IV. stigs, fjölsetra opin rannsókn til að meta áhrif LysaKare á þéttni kalíums í sermi og til að lýsa öryggi. Alls fékk 41 sjúklingur með sómatóstatínviðtaka‑jákvæð taugainnkirtlaæxli í meltingarvegi og brisi (GEP‑NET‑æxli) sem var hæfur fyrir meðferð með lútesín (177Lu) oxodótreótíði, LysaKare án PRRT. Aðalendapunkturinn var að meta þéttni kalíums í sermi 2, 4, 6, 8, 12 og 24 klst. eftir gjöf LysaKare. Hjá 25 sjúklingum sem hægt var að leggja mat á við frumgreininguna var meðalþéttni (staðalfrávik) kalíums í sermi fyrir skammt 4,33 (0,39) mmól/l og náði hámarkinu 4,92 (0,65) mmól/l 4 klst. eftir skammt þar sem heildarbreytingin (staðalfrávik) var að meðaltali 0,60 (0,67) mmól/l og náði síðan smám saman aftur því sem næst sama gildi og fyrir skammt 24 klst. eftir skammt þar sem meðalþéttni kalíums í sermi var 4,40 (0,39) mmól/l og heildarbreyting á kalíum í sermi var að meðaltali 0,07 (0,39) mmól/l (mynd 1). Hámarksbreyting á kalíum í sermi var að meðaltali (staðalfrávik) 0,82 (0,617) mmól/l (á bilinu: ‑0,6 til 2,6 mmól/l). Miðgildi tíma (bil) fram að hámarksbreytingu á kalíumi í sermi var 4,3 klst. (2 til 24 klst.).

**Mynd 1 Meðal (staðalfrávik) þéttni-tíma kúrfa fyrir magn kalíums í sermi**

Kalíum í sermi mmól/l)

5,5

5,0

4,5

4,0

0

2

4

6

8

12

24

Tími (klst.)

Hreint meðaltal

Miðgildi

Allir sjúklingar

Allir sjúklingar

Ekki var greint frá neinum alvarlegum aukaverkunum sem leiddu til þess að gert var hlé á meðferðinni eða henni hætt, meðan á rannsókninni stóð. Heilt yfir helst öryggi LysaKare áfram í samræmi við núverandi upplýsingar um öryggi eins og þær koma fram í birtum gögnum og við klíníska notkun.

**5.2 Lyfjahvörf**

Arginín og lýsín eru náttúrulegar amínósýrur sem fylgja lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfaskrefum og lífefnafræðilegum ferlum eftir innrennsli.

Frásog

LysaKare er ætlað til notkunar í bláæð og hefur því 100% aðgengi.

Dreifing

Skammvinn hækkun arginíns og lýsíns í plasma kemur fram eftir gjöf í bláæð og þá dreifast amínósýrurnar, sem eru mjög vatnsleysanlegar, fljótt um vefi og líkamsvökva.

Umbrot

Eins og aðrar náttúrulegar amínósýrur virka arginín og lýsín sem byggingarefni próteintillífunar (protein anabolism) og sem forefni nokkurra annarra efna, þ.m.t. köfnunarefnisoxíðs, þvagefnis, kreatíníns og asetýl‑kóensíms A.

Brotthvarf

Arginín og lýsín dreifast hratt. Á grundvelli rannsóknar með 30 g af arginíni sem gefin voru með innrennsli á 30 mínútum fylgir brotthvarf amínósýra í plasma a.m.k. tvífasa eða þrífasa lækkun og nær aftur upphafsgildum innan 6 klst. eftir gjöf. Í fyrstu á sér stað hröð úthreinsun gegnum gauklasíun í nýranu á fyrstu 90 mínútum eftir innrennsli. Eftirstandandi amínósýrur eru fjarlægðar með úthreinsun utan nýrna.

Börn

Ekki liggja fyrir lyfjahvarfafræðileg gögn um notkun arginíns og lýsíns í sama skammti og í LysaKare og fyrir sömu ábendingu hjá börnum.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engar forklínískar rannsóknir voru gerðar með LysaKare.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

**6.3 Geymsluþol**

2 ár

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægra hitastig en 25°C.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Innrennslispoki úr pólývínýlklóríði (PVC) sem inniheldur 1.000 ml af lausn, pakkað í pólýetýlenpólýamín/álpappír.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Lyfið er eingöngu einnota.

Takið ekki úr ytri umbúðum fyrr en rétt fyrir notkun.

Notið ekki ef ytri umbúðir hafa áður verið opnaðar eða eru skemmdar. Ytri umbúðirnar eru rakahindrun.

Ekki endurtengja poka sem hafa verið notaðir að hluta.

Ekki má þynna LysaKare.

Ekki nota lausnir sem eru skýjaðar eða með botnfalli. Það getur bent til þess að lyfið sé óstöðugt eða að lausnin sé menguð.

Þegar ílátið hefur verið opnað skal nota innihaldið strax.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frakklandi

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1381/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júlí 2019

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. apríl 2024

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

Frakkland

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

* **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

* **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

* Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
* Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

**A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**Pólýetýlenpólýamín/álpappír**

**1. HEITI LYFS**

LysaKare 25 g/25 g innrennslislyf, lausn

L‑arginínhýdróklóríð/L‑lýsínhýdróklóríð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 1.000 ml poki inniheldur 25 g af L‑arginínhýdróklóríði og 25 g af L‑lýsínhýdróklóríði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: Vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn

1.000 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

Einungis einnota.

Takið ekki úr ytri umbúðum fyrr en rétt fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ekki endurtengja poka sem hafa verið notaðir að hluta.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1381/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**Innrennslispoki úr pólývínýlklóríði (PVC)**

**1. HEITI LYFS**

LysaKare 25 g/25 g innrennslislyf, lausn

L‑arginínhýdróklóríð/L‑lýsínhýdróklóríð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver 1.000 ml poki inniheldur 25 g af L‑arginínhýdróklóríði og 25 g af L‑lýsínhýdróklóríði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: Vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn

1.000 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

Einungis einnota.

Takið ekki úr ytri umbúðum fyrr en rétt fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ekki endurtengja poka sem hafa verið notaðir að hluta.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1381/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**B. FYLGISEÐILL**

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**LysaKare 25 g/25 g innrennslislyf, lausn**

L‑arginínhýdróklóríð/L‑lýsínhýdróklóríð

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

1. Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
2. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
3. Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**

1. Upplýsingar um LysaKare og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að gefa LysaKare

3. Hvernig gefa á LysaKare

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á LysaKare

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um LysaKare og við hverju það er notað**

**Upplýsingar um LysaKare**

LysaKare inniheldur virku efnin arginín og lýsín, sem eru tvær mismunandi amínósýrur. Það tilheyrir flokki lyfja sem eru notuð til að draga úr aukaverkunum krabbameinslyfja.

**Við hverju LysaKare er notað**

LysaKare er notað hjá fullorðnum sjúklingum til að vernda nýrun fyrir ónauðsynlegri geislun meðan á meðferð stendur með Lutathera (lútesín (177Lu) oxodótreótíði), geislavirku lyfi sem er notað er til að meðhöndla ákveðin æxli.

**2. Áður en byrjað er að gefa LysaKare**

Fylgdu öllum leiðbeiningum læknisins vandlega. Vegna þess að þú færð aðra meðferð, Lutathera, ásamt LysaKare skaltu **lesa Lutathera fylgiseðilinn vandlega auk þessa fylgiseðils.**

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**Ekki má nota LysaKare**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir arginíni, lýsíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú ert með há kalíumgildi í blóði (blóðkalíumhækkun).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Ef eitthvað þessu á við um þig skaltu láta lækninn vita áður en þér er gefið LysaKare:

1. ef vart verður við bólgna fætur og ökkla, of mikið magn þvags eða skort á þvagi, kláða eða erfiðleika við að ná andanum (einkenni um langvinnan nýrnasjúkdóm).
2. ef vart verður við kláða, gulnun húðar eða gulnun augnhvítu, ógleði eða uppköst, þreytu, lystarleysi, verk hægra megin í efri hluta maga (kviðar), dökkt eða brúnt þvag, eða meiri tilhneigingu til að fá blæðingu eða marbletti en venjulega (einkenni um lifrarsjúkdóm).
3. ef þú finnur fyrir mæði, erfiðleikum við öndun í liggjandi stöðu og þrota í fótum eða fótleggjum (einkenni um hjartabilun).

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð einhver þessara einkenna meðan á meðferð með LysaKare stendur:

1. ef þú finnur fyrir þreytu, missir matarlyst, tekur eftir breytingum á hjartslætti og/eða átt erfitt með skýra hugsun (einkenni um blóðsýringu).
2. ef þú finnur fyrir mæði, slappleika, dofa, verkjum fyrir brjósti, hjartsláttarónotum og/eða óeðlilegum takti hjartans (einkenni um há kalíumgildi í blóði (blóðkalíumhækkun)).

Fylgdu ráðleggingum læknisins um hversu mikið þú eigir að drekka daginn sem þú færð meðferðina til að viðhalda vökvabúskap líkamans.

Ef þú ert 65 ára eða eldri er líklegra að þú sért með nýrnakvilla og læknirinn mun ákveða hvort þú getur fengið meðferð með LysaKare, byggt á niðurstöðum blóðrannsóknar.

Eftirlit áður en meðferðin er hafin með LysaKare og meðan á henni stendur

Læknirinn biður þig fyrst að fara í blóðrannsókn til að athuga hvort þú getir fengið meðferðina og síðan í reglulegar blóðrannsóknir meðan á meðferð stendur til að greina aukaverkanir eins fljótt og hægt er. Ef á þarf að halda verður rafvirkni hjartans einnig athuguð með prófi sem kallast hjartarafrit. Niðurstöðurnar ráða því hvort læknirinn ákveður að stöðva meðferðina.

Læknirinn mun mæla kalíumgildi blóðsins og leiðrétta það áður en innrennsli hefst ef það er of hátt. Læknirinn mun einnig athuga nýrna- og lifrarstarfsemina áður en innrennsli hefst. Upplýsingar um önnur próf sem þurfa að fara fram áður en meðferðin hefst er að finna í Lutathera fylgiseðlinum.

**Börn og unglingar**

Ekki má gefa lyfið börnum eða unglingum yngri en 18 ára vegna þess að ekki er vitað hvort það sé öruggt og árangursríkt hjá þessum aldurshópi.

**Notkun annarra lyfja samhliða LysaKare**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

**Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað þar sem ekki má nota Lutathera handa þunguðum konum vegna þess að geislun er hættuleg ófæddu barni og forðast þarf brjóstagjöf meðan á meðferð stendur með Lutathera.

**Akstur og notkun véla**

Talið er ólíklegt að LysaKare muni hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

**3. Hvernig gefa á LysaKare**

Ráðlagður skammtur af LysaKare lausn er 1 l (1.000 ml). Þú átt að fá fullan LysaKare skammt, án tillits til skammtaaðlögunar Lutathera.

LysaKare er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð. Innrennsli LysaKare mun hefjast 30 mínútum áður en þér er gefið Lutathera og mun standa yfir í 4 klukkustundir.

Sjúklingar sem fá innrennsli með amínósýrum fá oft ógleði og uppköst. Þess vegna færð þú lyf til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst 30 mínútum áður en innrennslið er hafið með LysaKare.

**Ef notaður er stærri skammtur af LysaKare en mælt er fyrir um**

LysaKare verður gefið við stýrðar, klínískar aðstæður og er afhent í poka með stökum skammti. Því er ólíklegt að þú fáir meira af innrennslinu en þú átt að fá vegna þess að læknirinn mun fylgjast með þér meðan á meðferðinni stendur. Ef þú færð samt of stóran skammt færðu viðeigandi meðferð.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Sumar aukaverkanir geta reynst alvarlegar**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

* uppköst
* ógleði

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

* há kalíumgildi (koma fram í blóðrannsóknum)
* kviðverkur (magaverkur)
* sundl

**Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir**

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

* höfuðverkur
* andlitsroði

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á LysaKare**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Þú þarft ekki að geyma lyfið. Rétt geymsla, notkun og förgun lyfsins er á ábyrgð sérfræðings og fer fram í viðeigandi húsnæði. Þú færð LysaKare við stýrðar, klínískar aðstæður.

Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmanninum sem annast þig.

Ekki skal nota lyfið:

* ef þú tekur eftir því að lausnin er skýjuð eða með botnfalli.
* ef ytri umbúðirnar hafa áður verið opnaðar eða eru skemmdar.
* ef innrennslispokinn er skemmdur eða lekur.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**LysaKare inniheldur**

1. Virku innihaldsefnin eru arginín og lýsín.

Hver innrennslispoki inniheldur 25 g af L‑arginínhýdróklóríði og 25 g af L‑lýsínhýdróklóríði.

1. Annað innihaldsefni er vatn fyrir stungulyf.

**Lýsing á útliti LysaKare og pakkningastærðir**

LysaKare 25 g/25 g innrennslislyf, lausn er tær og litlaus lausn, laus við sýnilegar agnir og er afhent í mjúkum einnota poka úr plasti.

Hver innrennslispoki inniheldur 1 l af LysaKare lausn.

**Markaðsleyfishafi**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

Frakkland

**Framleiðandi**

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.