

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LysaKare 25 g/25 g roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden worek 1 000 ml zawiera 25 g chlorowodoru L-argininy oraz 25 g chlorowodoru L-lizyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząsteczek

pH: 5,1 do 6,1

Osmolalność: 420 do 480 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt LysaKare jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia ekspozycji nerek na promieniowanie podczas celowanej terapii radioizotopowej analogami somatostatyny (PRRT) z zastosowaniem lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt LysaKare jest przeznaczony do stosowania w terapii PRRT z lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu). Z tego powodu może być podawany wyłącznie przez osobę z fachowego personelu medycznego doświadczonego w stosowaniu terapii PRRT.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecany schemat dawkowania u dorosłych obejmuje podanie pełnego worka produktu LysaKare stosowanego jednocześnie z infuzją lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu), nawet jeżeli pacjenci wymagają zmniejszenia dawki PRRT.

Leki przeciwwymiotne

Zaleca się premedykację z zastosowaniem leku przeciwwymiotnego 30 minut przed rozpoczęciem infuzji leku LysaKare w celu zmniejszenia częstości występowania nudności i wymiotów.

W przypadku wystąpienia ciężkich nudności lub wymiotów podczas infuzji produktu LysaKare pomimo profilaktycznego podania leku przeciwwymiotnego, można podać lek przeciwwymiotny należący do innej klasy farmakologicznej.

Należy zapoznać się z pełną informacją o leku przeciwwymiotnym, zawierającą wskazówki dotyczące jego podawania.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu LysaKare u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych są ograniczone.

Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się częstość występowania zaburzeń czynności nerek, należy zachować ostrożność przy kwalifikacji pacjentów w oparciu o klirens kreatyniny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących stosowania argininy i lizyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na potencjalne powikłania kliniczne związane z nadmiernym nawodnieniem i zwiększeniem stężenia potasu w surowicy związanym ze stosowaniem produktu LysaKare, tego produktu leczniczego nie należy podawać pacjentom z klirensem kreatyniny <30 ml/min.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu LysaKare u pacjentów z klirensem kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min, ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia przemijającej hiperkaliemii u tych pacjentów. Nie badano profilu farmakokinetycznego ani bezpieczeństwa stosowania lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) u pacjentów z wyjściowymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min wyliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub schyłkową niewydolnością nerek. Leczenie lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny <30 ml/min jest przeciwwskazane. Nie zaleca się leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) pacjentów z wyjściowym klirensem kreatyniny <40 ml/min (obliczonym za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta). Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wyjściowym klirensem kreatyniny ≥ 40 ml/min i dlatego należy zawsze starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów. Powinno to obejmować uwzględnienie zwiększonego ryzyka przemijającej hiperkaliemii u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LysaKare u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Aby osiągnąć optymalną ochronę nerek produkt LysaKare należy podawać w 4-godzinnej infuzji (250 ml/godzinę), rozpoczynając 30 minut przed podaniem lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu).

Preferowaną metodą postępowania jest infuzja produktu LysaKare i lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) przez oddzielny dostęp dożylny, każdy na innym ramieniu pacjenta. Jeśli jednak założenie dwóch linii dożylnych nie jest możliwe z uwagi na słaby dostęp dożylny lub preferencje obowiązujące w danej instytucji/warunki kliniczne, produkt LysaKare i lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) może być podawany we wlewie przez tę samą linię infuzyjną wyposażoną w zawór trójdrożny, uwzględniając prędkość przepływu i utrzymanie dostępu żylnego. Nie należy zmniejszać dawki roztworu aminokwasów, nawet w przypadku podawania zmniejszonej dawki lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Istniejąca wcześniej klinicznie istotna hiperkaliemia, jeśli nie zostanie odpowiednio skorygowana przed rozpoczęciem infuzji produktu LysaKare (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

U większości pacjentów otrzymujących produkt LysaKare występuje przejściowe zwiększenie stężenia potasu w surowicy, przy czym osiągnięcie maksymalnego stężenia potasu w surowicy następuje po upływie około 4 lub 5 godzin od rozpoczęcia infuzji i zazwyczaj powraca do normalnych wartości po upływie 24 godzin od rozpoczęcia infuzji roztworu aminokwasów. Taki wzrost ma na ogół charakter łagodny i przejściowy. Pacjenci ze zmniejszonym klirensem kreatyniny mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia przemijającej hiperkaliemii (patrz „Zaburzenia czynności nerek” w punkcie 4.4).

Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć przed każdym podaniem produktu LysaKare. Jeśli zostanie stwierdzona hiperkaliemia, należy sprawdzić wywiad pod kątem hiperkaliemii i jednoczesnego stosowania wszelkich produktów leczniczych. Należy odpowiednio skorygować hiperkaliemię przed rozpoczęciem infuzji (patrz punkt 4.3 i 5.1).

W przypadku klinicznie istotnej hiperkaliemii, u pacjentów należy wykonać ponowne oznaczenie przed podaniem infuzji produktu LysaKare, aby potwierdzić, że hiperkaliemia została skutecznie skorygowana (patrz punkt 5.1). Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperkaliemii, np. duszności, osłabienia, drętwienia, bólu w klatce piersiowej i objawów kardiologicznych (nieprawidłowe wyniki przewodnictwa i zaburzenia rytmu serca). Należy przeprowadzić badanie elektrokardiograficzne (EKG) przed wypisem pacjenta.

Podczas infuzji należy monitorować parametry życiowe, niezależnie od wyjściowego stężenia potasu w surowicy. Należy zachęcić pacjentów do utrzymywania stanu nawodnienia i częstego oddawania moczu przed, w dniu podania i w kolejnym dniu po podaniu (np. picie 1 szklanki wody co godzinę), co ułatwi eliminację nadmiaru potasu z surowicy.

Jeśli objawy hiperkaliemii wystąpią podczas infuzji produktu LysaKare, należy podjąć odpowiednie działania naprawcze. W przypadku ciężkiej objawowej hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie infuzji produktu LysaKare, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka ochrony nerek w porównaniu do ostrej hiperkaliemii.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań nad stosowaniem argininy i lizyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Arginina i lizyna są w dużym stopniu wydalone i ponownie wchłaniane przez nerki i od tego zależy ich skuteczność w zmniejszaniu ekspozycji nerek na promieniowanie. Z powodu możliwości powikłań klinicznych związanych z hiperwolemią i wzrostem stężenia potasu w surowicy w związku ze stosowaniem produktu LysaKare, tego produktu leczniczego nie należy podawać pacjentom z klirensem kreatyniny < 30 ml/min. Przed każdym podaniem produktu należy zbadać czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie kreatyniny).

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu LysaKare u pacjentów z klirensem kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia przemijającej hiperkaliemii u tych pacjentów. Nie badano profilu farmakokinetycznego ani bezpieczeństwa stosowania lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) u pacjentów z wyjściowymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min wyliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub schyłkową niewydolnością nerek. Leczenie lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny < 30 ml/min jest przeciwwskazane. Nie zaleca się leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) pacjentów z wyjściowym klirensem kreatyniny < 40 ml/min (obliczonym za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta). Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wyjściowym klirensem kreatyniny ≥ 40 ml/min i dlatego należy zawsze starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów. Powinno to obejmować uwzględnienie zwiększonego ryzyka przemijającej hiperkaliemii u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem argininy i lizyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Czynność wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], stężenie albuminy, bilirubiny) powinny być badane przed każdym podaniem produktu.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu LysaKare u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i w przypadku bilirubiny całkowitej na poziomie >3 razy GGN lub połączenia albuminy <30 g/l i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) >1,5 podczas leczenia. W takiej sytuacji nie zaleca się leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu).

Zaburzenia czynności serca

Z powodu możliwości wystąpienia powikłań klinicznych związanych z hiperwolemią należy zachować ostrożność przy stosowaniu argininy i lizyny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca zaklasyfikowaną jako klasa III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association, NYHA).

Nie zaleca się leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności serca zaklasyfikowanymi jako klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA. Dlatego należy zawsze starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów uwzględniając objętość i osmolalność roztworu produktu LysaKare.

Kwasica metaboliczna

Kwasica metaboliczna była obserwowana w przypadku złożonych roztworów aminokwasów podawanych w ramach protokołów całkowitego żywienia pozajelitowego (CŻP). Przesunięcia równowagi kwasowo-zasadowej zmieniają równowagę zewnątrzkomórkowego- wewnątrzkomórkowego potasu, a rozwój kwasicy może być związany z szybkim wzrostem stężenia potasu w osoczu. Kwasicę metaboliczną obserwowano także po podaniu produktu LysaKare wyłącznie na podstawie parametrów laboratoryjnych i zazwyczaj ustępowała ona w ciągu 24 godzin od podania, bez objawów klinicznych.

Ponieważ produkt LysaKare jest podawany z lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu), patrz także punkt 4.4 ChPL dla lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu), aby zapoznać się z dalszymi ostrzeżeniami dotyczącymi leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie oczekuje się interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie potwierdzono, aby inne produkty lecznicze ulegały ponownemu wchłanianiu poprzez ten sam mechanizm reabsorpcji przez nerki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania tego produktu leczniczego u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę (patrz punkt 4.1).

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu produktu LysaKare na rozwój osobników. Ponieważ produkt LysaKare jest stosowany z lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu),

należy zalecić mężczyznom i kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu). Należy także zapoznać się z punktem 4.6 ChPL lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) w celu uzyskania wskazówek dotyczących leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu).

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania argininy i lizyny u kobiet w ciąży.

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Produkt LysaKare jest stosowany wraz z lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu), który jest przeciwwskazany do stosowania podczas potwierdzonej lub podejrzanej ciąży oraz w przypadkach, gdy ciąża nie została wykluczona ze względu na ryzyko związane z promieniowaniem jonizującym. Należy także zapoznać się z punktem 4.6 ChPL lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) w celu uzyskania wskazówek dotyczących leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu).

Nie przeprowadzono badań dotyczących reprodukcji u zwierząt (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Arginina i lizyna, które są naturalnie występującymi aminokwasami, są wydzielane do mleka matki, ale ich wpływ na karmione piersią noworodki/niemowlęta jest mało prawdopodobny. Należy unikać karmienia piersią podczas leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu).

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu stosowania argininy i lizyny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt LysaKare nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dostępne są ograniczone dane dotyczące profilu bezpieczeństwa roztworu argininy i lizyny do infuzji bez jednoczesnego podawania PRRT (patrz punkt 5.1), co obejmuje także stosowanie leków przeciwwymiotnych jako premedykacji i często jednoczesne stosowanie krótkodziałających analogów somatostatyny.

Do głównych działań niepożądanych, związanych przede wszystkim z roztworem aminokwasów, należą nudności (około 25%), wymioty (około 10%) i hiperkaliemia. Te działania niepożądane mają na ogół nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały potwierdzone w publikacjach wyników badań z zastosowaniem roztworów aminokwasów o tym samym co produkt LysaKare składzie w odniesieniu do zawartości aminokwasów. W badaniach tych uczestniczyło ponad 900 pacjentów, którzy przyjęli ponad 2 500 dawek argininy i lizyny podczas terapii PRRT z użyciem różnych terapii radioizotopowymi analogami somatostatyny.

Działania niepożądane są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością ich występowania. Częstość występowania jest zaklasyfikowana jak następuje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do

<1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Kategoria częstości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Nieznana
Ból głowy	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	
Uderzenia gorąca	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Bardzo często
Wymioty	Bardzo często
Ból brzucha	Nieznana

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przewodnienia lub przeciążenia roztworem, należy przyspieszyć wydalanie poprzez wymuszoną diurezę i częste opróżnianie pęcherza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wszystkie inny produktu terapeutyczne, produkty przeciwdziałające objawom toksyczności leczenia przeciwnowotworowego, kod ATC: V03AF11

Mechanizm działania

Arginina i lizyna przechodzą filtrację kłębuszkową i na drodze konkurencji zakłócają resorpcję lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) przez nerki, zmniejszając dawkę promieniowania dostarczoną do nerek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania argininy i lizyny są oparte na opublikowanych wynikach badań, w których zastosowano roztwory o takiej samej zawartości argininy i lizyny, jak LysaKare.

Toksyczne działanie obserwowane po podaniu PRRT jest bezpośrednio spowodowane dawką promieniowania wchłoniętą przez narządy. Nerki stanowią krytyczny narząd w odniesieniu do toksycznego działania lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) i należy zmniejszyć jego dawkę, jeżeli nie podaje się aminokwasów w celu zmniejszenia wychwyty i retencji w nerkach.

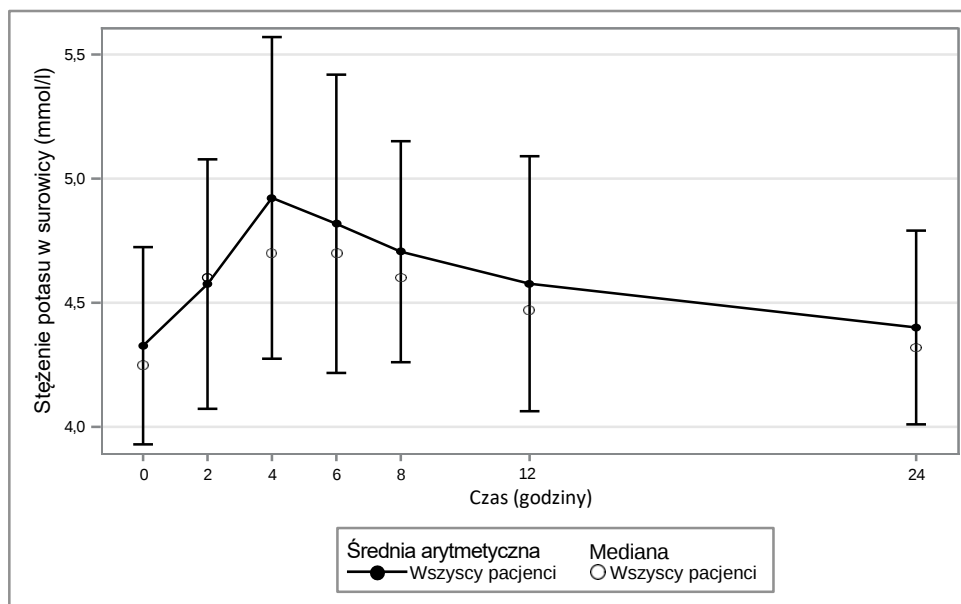
Badanie dozymetryczne z udziałem 6 pacjentów wykazało, że 2,5% roztwór aminokwasów lizyny-argininy zmniejszał ekspozycję nerek na promieniowanie o około 47% w porównaniu z nieleczoną grupą kontrolną bez wpływu na wychwyt lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) przez guza. Zmniejszenie ekspozycji nerek na promieniowanie ogranicza ryzyko uszkodzenia nerek spowodowanego promieniowaniem.

W oparciu o publikację wyników największego badania z zastosowaniem argininy i lizyny w takich samych ilościach, jak w produkcie LysaKare, średnia dawka wchłonięta przez nerki, potwierdzona przez dozymetrię dla obrazowania planarnego, wynosiła $20,1 \pm 4,9$ Gy, co wypada poniżej ustalonego progu 23 Gy dla występowania toksyczności nerkowej.

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie IV fazy w celu oceny wpływu produktu LysaKare na stężenie potasu w surowicy i scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa. Łącznie 41 pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (*ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*, GEP-NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny (SSTR) kwalifikujących się do leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) otrzymało produkt LysaKare bez PRRT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena stężenia potasu w surowicy po podaniu produktu LysaKare po 2, 4, 6, 8, 12 i 24 godzinach. U 25 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie analizy pierwszorzędownego punktu końcowego średnie (SD) stężenie potasu w surowicy przed podaniem dawki wyniosło 4,33 (0,39) mmol/l, następnie wzrosło do maksymalnej wartości 4,92 (0,65) mmol/l po 4 godzinach od podania dawki przy średniej zmianie bezwzględnej (SD) wynoszącej 0,60 (0,67) mmol/l, a po upływie 24 godzin od podania dawki stopniowo powróciło do wartości sprzed podania dawki osiągając średnią wartość stężenia potasu w surowicy wynoszącą 4,40 (0,39) mmol/l i średnią bezwzględną zmianę stężenia potasu w surowicy wynoszącą 0,07 (0,39) mmol/l (Rycina 1). Średnia (SD) maksymalna zmiana stężenia potasu w surowicy wyniosła 0,82 (0,617) mmol/l (zakres: -0,6 do 2,6 mmol/l). Mediana (zakres) czasu do osiągnięcia maksymalnej zmiany stężenia potasu w surowicy wyniosła 4,3 godziny (2 do 24 godzin).

Rycina 1. Zależność średniego (SD) stężenia potasu w surowicy od czasu



Podczas tego badania nie zgłaszano poważnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania lub zakończenia leczenia. Ogólnie profil bezpieczeństwa stosowania produktu LysaKare pozostaje spójny z obecnym profilem bezpieczeństwa przedstawionym w oparciu o piśmiennictwo i praktykę kliniczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Arginina i lizyna są naturalnie występującymi aminokwasami, które po infuzji przechodzą fizjologiczne etapy reakcji farmakokinetycznych i procesów biochemicznych.

Wchłanianie

Produkt LysaKare jest przeznaczony do podawania dożylnego i dlatego jest on całkowicie biodostępny.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym obserwuje się przejściowy wzrost stężenia argininy i lizyny w osoczu, po czym dobrze rozpuszczalne w wodzie aminokwasy ulegają szybkiej dystrybucji do tkanek i płynów ustrojowych.

Metabolizm

Jak wszystkie inne naturalnie występujące aminokwasy, arginina i lizyna służą jako budulec w trakcie anabolizmu białek oraz jako prekursorzy wielu innych produktów, w tym tlenu azotu, mocznika, kreatyniny i acetylokoenzymu A.

Eliminacja

Arginina i lizyna ulegają szybkiej eliminacji. W oparciu o badanie z zastosowaniem 30 g argininy podawanej w 30-minutowej infuzji, eliminacja aminokwasów z osocza polega na co najmniej dwu- lub trzyetapowym spadku, po czym stężenie wraca do wartości wyjściowych w ciągu 6 godzin po podaniu dawki. Początkowy szybki klirens przebiega na drodze przesączania kłębuszkowego w nerkach w ciągu pierwszych 90 minut po infuzji. Pozostałe aminokwasy wydalone są poprzez klirens pozanerkowy.

Dzieci i młodzież

Brak jest dostępnych danych farmakokinetycznych odnośnie stosowania argininy i lizyny w takiej samej dawce, jak w produkcie LysaKare i w tym samym wskazaniu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych produktu LysaKare.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek infuzyjny wykonany z polichlorku winylu (PVC), zawierający 1 000 ml roztworu, owinięty w folię z polietylenu, poliaminy i aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nie wyjmować produktu z osłony, dopóki nie jest gotowy do użycia.

Nie stosować, jeżeli osłona została wcześniej otwarta lub uszkodzona. Osłona stanowi ochronę przed wilgocią.

Nie podłączać ponownie częściowo opróżnionych worków.

Produktu LysaKare nie należy rozcieńczać.

Nie używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad. Może to wskazywać, że produkt jest niestabilny lub że roztwór uległ skażeniu.

Po otwarciu opakowania jego zawartość należy niezwłocznie użyć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1381/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Folia z polietylenu, poliaminy i aluminium

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LysaKare 25 g/25 g roztwór do infuzji
chlorowodorek L-argininy/chlorowodorek L-lizyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jeden worek 1 000 ml zawiera 25 g chlorowodoru L-argininy oraz 25 g chlorowodoru L-lizyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 000 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.
Wyłącznie do użytku jednorazowego.
Nie wyjmować produktu z osłony, dopóki nie jest gotowy do użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Nie podłączać ponownie częściowo zużytych worków.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1381/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNCH**Worek infuzyjny z polichlorku winylu (PVC)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LysaKare 25 g/25 g roztwór do infuzji
chlorowodorek L-argininy/chlorowodorek L-lizyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jeden worek 1 000 ml zawiera 25 g chlorowodoru L-argininy oraz 25 g chlorowodoru L-lizyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 000 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.
Wyłącznie do użytku jednorazowego.
Nie wyjmować produktu z osłony, dopóki nie jest gotowy do użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Nie podłączać ponownie częściowo zużytych worków.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1381/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

LysaKare 25 g/25 g roztwór do infuzji chlorowodorek L-argininy/chlorowodorek L-lizyny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LysaKare i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku LysaKare
3. Jak lek LysaKare jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LysaKare
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LysaKare i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek LysaKare

Lek LysaKare zawiera substancje czynne, argininę i lizynę, dwa różne aminokwasy. Należy do grupy leków, które stosuje się do zmniejszania skutków ubocznych leków przeciwnowotworowych.

W jakim celu stosuje się lek LysaKare

Lek LysaKare jest stosowany u pacjentów dorosłych w celu ochrony nerek przed zbędnym promieniowaniem w trakcie podawania leku Lutathera [lutetu oksodotreotyd (Lu^{177})], leku radioaktywnego stosowanego w leczeniu niektórych nowotworów.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku LysaKare

Należy ściśle przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Ponieważ wraz z lekiem LysaKare podawany będzie inny lek, Lutathera, **należy zapoznać się zarówno z treścią ulotki dla leku Lutathera, jak i tego leku.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Nie należy przyjmować leku LysaKare

- jeśli pacjent ma uczulenie na argininę, lizynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występują wysokie stężenia potasu we krwi (hiperkaliemia).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed otrzymaniem leku LysaKare:

- jeśli u pacjenta występuje obrzęk stóp lub kostek, oddawanie zbyt dużej lub zbyt małej ilości moczu, swędzenie lub trudności ze złapaniem tchu (przedmiotowe i podmiotowe objawy przewlekłej choroby nerek).
- jeśli u pacjenta występuje swędzenie, zaczerwienienie skóry lub białkówek oczu, jeśli wystąpią nudności lub wymioty, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, ból w prawej górnej części brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu bądź łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków (przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby).

- jeśli u pacjenta występują duszności, trudności z oddychaniem w pozycji leżącej bądź opuchnięcie stóp lub nóg (przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lekiem LysaKare u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- jeśli pacjent będzie odczuwał zmęczenie, utratę apetytu, jeśli zauważy zmiany rytmu serca i (lub) trudności z logicznym myśleniem (przedmiotowe i podmiotowe objawy kwasicy metabolicznej).
- jeśli u pacjenta wystąpi duszność, osłabienie, drętwienie, ból w klatce piersiowej, kołatania i (lub) nieprawidłowy rytm serca (przedmiotowe i podmiotowe objawy dużego stężenia potasu we krwi (hiperkaliemia)).

Należy stosować się do zaleceń lekarza w kwestii ilości płynów wypijanych w dniu podania leku, aby utrzymać odpowiednie nawodnienie.

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych częstość występowania problemów z nerkami jest większa i dlatego lekarz zdecyduje, czy pacjent może otrzymać lek LysaKare w oparciu o wyniki badań krwi.

Monitorowanie przed i w trakcie leczenia lekiem LysaKare

Lekarz zleci wykonanie u pacjenta wstępnego badania krwi, aby sprawdzić, czy pacjent kwalifikuje się do tego leczenia, a następnie będzie regularnie zlecał badania krwi podczas leczenia w celu jak najwcześniejszego wykrycia ewentualnych działań niepożądanych. W razie konieczności zostanie także sprawdzona czynność elektryczna serca w badaniu elektrokardiograficznym (EKG). W oparciu o uzyskane wyniki lekarz może zdecydować o zakończeniu leczenia.

Lekarz sprawdzi stężenie potasu we krwi pacjenta i skoryguje je przed rozpoczęciem infuzji, jeżeli będzie zbyt wysokie. Ponadto przed rozpoczęciem infuzji lekarz sprawdzi czynności nerek i wątroby. Informacje o innych testach, które należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, patrz ulotka leku Lutathera.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci ani młodzieży poniżej 18. roku życia, ponieważ nie wiadomo, czy jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek LysaKare a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku, gdyż leku Lutathera nie wolno stosować u kobiet w ciąży, ponieważ promieniowanie jest niebezpieczne dla nienarodzonego dziecka, a podczas leczenia lekiem Lutathera należy unikać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uważa się za nieprawdopodobne, aby lek LysaKare wpływał na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak lek LysaKare jest podawany

Zalecana dawka roztworu LysaKare to 1 l (1 000 ml). Należy przyjąć pełną dawkę leku LysaKare, niezależnie od modyfikacji dawki leku Lutathera.

Lek LysaKare jest podawany w postaci infuzji dożylniej (wlewu). Infuzja leku LysaKare rozpocznie się 30 minut przed podaniem leku Lutathera i będzie trwać 4 godziny.

U pacjentów otrzymujących infuzję aminokwasów często występują nudności i wymioty. Dlatego 30 minut przed infuzją leku LysaKare pacjent otrzyma leki zapobiegające wystąpieniu nudności i wymiotów.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku LysaKare

Lek LysaKare będzie podawany w ściśle kontrolowanych warunkach klinicznych i będzie dostarczony w worku zawierającym pojedynczą dawkę. Prawdopodobieństwo otrzymania większej dawki niż zalecana jest więc bardzo niewielkie, ponieważ pacjent będzie monitorowany przez lekarza podczas podawania leku. Jednak w przypadku przedawkowania zostanie wdrożone odpowiednie leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 pacjenta na 10):

- wymioty
- nudności

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- duże stężenie potasu (widoczne w badaniach krwi)
- ból brzucha
- zawroty głowy

Inne możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- ból głowy
- uderzenia gorąca

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LysaKare

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Pacjent nie będzie odpowiedzialny za przechowywanie leku. Lek jest właściwie przechowywany, stosowany i usuwany pod nadzorem specjalisty w odpowiednim pomieszczeniu. Pacjent otrzyma lek LysaKare w kontrolowanych warunkach klinicznych.

Poniższa informacja przeznaczona jest wyłącznie dla specjalistów opiekujących się pacjentem.

Nie stosować tego leku:

- jeżeli roztwór stał się mętny lub pojawił się w nim osad;
- jeżeli osłona została wcześniej otwarta lub uszkodzona;
- jeżeli worek infuzyjny został uszkodzony lub przecieka.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LysaKare

- Substancjami czynnymi leku są arginina i lizyna.
Każdy worek infuzyjny zawiera 25 g chlorowodoru L-argininy oraz 25 g chlorowodoru L-lizyny.
- Pozostały składnik to woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LysaKare i co zawiera opakowanie

Lek LysaKare 25 g/25 g roztwór do infuzji jest przezroczystym i bezbarwnym roztworem niezawierającym widocznych cząstek, dostarczany w elastycznym plastikowym worku do jednorazowego użytku.

Każdy worek infuzyjny zawiera 1 l roztworu leku LysaKare.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

BIOKOΣMOΣ AEBE

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.