Este documento é a informação do medicamento aprovada para LysaKare, tendo sido destacadas as alterações desde o procedimento anterior que afetam a informação do medicamento (EMEA/H/C/004541/II/0018 + 0019).

Para mais informações, consultar o sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lysakare>

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

LysaKare 25 g/25 g solução para perfusão

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Um saco de 1000 ml contém 25 g de cloridrato de L‑arginina e 25 g de cloridrato de L‑lisina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para perfusão

Solução límpida , incolor, sem partículas visíveis

pH: 5,1 a 6,1

Osmolalidade: 420 a 480 mOsm/kg

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**4.1 Indicações terapêuticas**

LysaKare é indicado para a redução da exposição renal à radiação durante a terapia radionuclídica do
recetor de péptidos (PRRT) com oxodotreótido de lutécio (177Lu) em adultos.

**4.2 Posologia e modo de administração**

LysaKare é indicado para administração com PRRT com oxodotreótido de lutécio (177Lu). Deverá ser administrado apenas por um profissional de saúde com experiência na utilização de PRRT.

Posologia

*Adultos*

O regime de tratamento recomendado em adultos consiste da perfusão de um saco completo de LysaKare concomitantemente com a perfusão de oxodotreótido de lutécio (177Lu), mesmo quando os doentes necessitam de redução da dose de PRRT.

*Antieméticos*

Recomenda-se o tratamento prévio com um antiemético 30 minutos antes do início da perfusão de LysaKare para reduzir a incidência de náuseas e vómitos. Em caso de náuseas ou vómitos graves durante a perfusão de LysaKare, apesar da administração preventiva de um antiemético, pode ser administrado um antiemético de uma classe farmacológica diferente.

Por favor ver a informação do medicamento completa do antiemético para instruções de administração.

*Populações especiais*

*Idosos*

Existem dados limitados sobre a utilização de LysaKare em doentes com 65 anos de idade ou mais.

Dado que os doentes idosos são mais propensos a ter uma função renal diminuída, deve ter-se o cuidado de determinar a elegibilidade com base na depuração da creatinina (ver secção 4.4).

*Compromisso hepático*

A utilização de arginina e lisina não foi especificamente estudada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

*Compromisso renal*

Devido ao potencial para complicações clínicas relacionadas com sobrecarga de volume e um aumento do potássio sérico com a utilização de LysaKare, este medicamento não deve ser administrado em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min.

Deve ter-se cuidado com a utilização de LysaKare em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min, devido a um potencial risco aumentado de hipercaliemia transitória nestes doentes. O perfil farmacocinético e a segurança do oxodotreótido de lutécio (177Lu) em doentes com compromisso renal grave inicial (depuração de creatinina < 30 ml/min utilizando a fórmula *Cockcroft‑Gault*) ou doença renal terminal, não foram estudados. O tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu) em doentes com falência renal com depuração da creatinina < 30 ml/min é contraindicado. O tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu) não é recomendado em doentes com depuração de creatinina inicial < 40 ml/min (utilizando a fórmula *Cockcroft‑Gault*). Não se recomenda ajuste de dose nos doentes com compromisso renal com depuração de creatinina inicial ≥ 40 ml/min e a relação benefício/risco para estes doentes terá assim de ser sempre ponderada cuidadosamente. Isto deve incluir a análise de um risco acrescido de hipercalemia transitória nestes doentes (ver secção 4.4).

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de LysaKare em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via intravenosa.

Para alcançar a proteção renal ideal, LysaKare deve ser administrado como uma perfusão de 4 horas (250 ml/hora) com início 30 minutos antes da administração de oxodotreótido de lutécio (177Lu).

O método preferencial é a perfusão de LysaKare e oxodotreótido de lutécio (177Lu) através de acesso venoso separado em cada um dos braços do doente. Contudo, caso não seja possível estabelecer duas linhas intravenosas devido a acesso venoso difícil ou por preferência institucional/clínica, LysaKare e oxodotreótido de lutécio (177Lu) podem ser realizadas através da mesma linha utilizando uma válvula de 3 vias, tendo em consideração a taxa de fluxo e a manutenção do acesso venoso. A dose da solução de aminoácidos não deve ser reduzida mesmo que seja administrada uma dose reduzida de oxodotreótido de lutécio (177Lu).

**4.3 Contraindicações**

* Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
* Hipercalemia clinicamente significativa pré-existente, se não for adequadamente corrigida antes do início da perfusão de LysaKare (ver secção 4.4).

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Hipercalemia

Ocorre um aumento transitório dos níveis de potássio sérico na maioria dos doentes a receber LysaKare, com os níveis máximos de potássio sériico a serem alcançados aproximadamente 4 a 5 horas após o início da perfusão e, usualmente, regressando a níveis normais após 24 horas após o início da perfusão da solução de aminoácidos. Estes aumentos são geralmente ligeiros e transitórios. Os doentes com depuração de creatinina diminuída podem estar em risco aumentado de hipercaliemia transitória (ver “Compromisso renal” na secção 4.4).

Os níveis de potássio sérico têm de ser analisados antes de cada administração de LysaKare. Se for determinada hipercalemia, deve ser verificado o historial de hipercalemia e qualquer medicação concomitante do doente. A hipercalemia tem de ser corrigida em conformidade antes de se iniciar a perfusão (ver secções 4.3 e 5.1).

Em caso de hipercalemia clinicamente significativa pré-existente, os doentes devem ser avaliados novamente antes da perfusão de LysaKare para confirmar que a hipercalemia foi corrigida com sucesso (ver secção 5.1). Os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto a sinais e sintomas de hipercalemia, p. ex., dispneia, fraqueza, torpor, dor torácica e manifestações cardíacas (anomalias da condução e arritmias cardíacas). Deve realizar-se um eletrocardiograma (ECG) antes da alta do doente.

Os sinais vitais devem ser monitorizados durante a perfusão independentemente dos níveis séricos de potássio iniciais. Os doentes devem ser aconsehados a manterem-se hidratados e a urinar frequentemente antes da administração, no dia da administração, e no dia seguinte à administração (por ex. 1 copo de água por hora) para facilitar a eliminação do excesso de potássio sérico.

Caso se desenvolvam sintomas de hipercalemia durante a perfusão de LysaKare, têm de ser tomadas medidas de correção adequadas. No caso de hipercalemia sintomática grave, deve considerar-se a interrupção da perfusão de LysaKare, tendo em conta o risco-benefício da proteção renal em relação à hipercalemia grave.

Compromisso renal

A utilização de arginina e lisina não foi especificamente estudada em doentes com compromisso renal. A arginina e a lisina são substancialmente excretadas e reabsorvidas pelo rim e a sua eficácia na redução da exposição renal à radiação depende disso. Devido ao potencial para complicações clínicas relacionadas com sobrecarga de volume e um aumento no potássio sérico com a utilização de LysaKare, este medicamento não deve ser administrado em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min. A função renal (creatinina e depuração da creatinina) deve ser analisada antes de cada administração.

Deve ter-se cuidado com a utilização de LysaKare em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min, devido ao um potencial risco aumentado de hipercaliemia transitória nestes doentes. O perfil farmacocinético e a segurança de oxodotreótido de lutécio (177Lu) em doentes com compromisso renal grave inicial (depuração de creatinina < 30 ml/min utilizando a fórmula *Cockcroft‑Gault*) ou doença renal terminal, não foram estudados. O tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu) em doentes com falência renal com depuração da creatinina < 30 ml/min é contraindicado. O tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu) não é recomendado em doentes com depuração de creatinina inicial < 40 ml/min (utilizando a fórmula *Cockcroft‑Gault*). Não se recomenda ajuste de dose nos doentes com compromisso renal com depuração da creatinina inicial ≥ 40 ml/min e a relação benefício/risco para estes doentes terá assim de ser sempre ponderada cuidadosamente. Isto deve incluir a análise de um risco acrescido de hipercalemia transitória nestes doentes.

Compromisso hepático

A utilização de arginina e lisina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave. A função hepática (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], albumina, bilirrubina) deve ser analisada antes de cada administração.

Deve ter-se cuidado com a utilização de LysaKare em doentes com compromisso hepático grave e no caso de bilirrubinemia total > 3 vezes o limite superior do normal ou uma combinação de albuminemia < 30 g/l e razão normalizada internacional (INR) > 1,5 durante o tratamento. O tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu) não é recomendado nestas circunstâncias.

Insuficiência cardíaca

Devido ao potencial para complicações clínicas relacionadas com sobrecarga de volume deve ter-se cuidado com a utilização de arginina e lisina em doentes com insuficiência cardíaca grave definida como classe III ou classe IV na classificação da New York Heart Association (NYHA).

O tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu) não é recomendado em doentes com insuficiência cardíaca grave definida como classe III ou classe IV na classificação da NYHA. A relação benefício-risco para estes doentes terá, assim, de ser sempre cuidadosamente ponderada, tendo em conta o volume e osmolalidade da solução de LysaKare.

Acidose metabólica

Foi observada acidose metabólica com soluções de aminoácidos complexas administradas no âmbito de protocolos de nutrição parentérica total (NPT). Alterações no equilíbrio ácido-base alteram o equilíbrio do potássio extracelular-intracelular e o desenvolvimento da acidose pode estar associado a aumentos rápidos do potássio no plasma. Foi também observada acidose metabólica com LysaKare baseada apenas com base em parâmetros laboratoriais, que habitualmente resolveu nas 24 horas após a administração e sem sintomas clínicos.

Como LysaKare é administrado com oxodotreótido de lutécio (177Lu), consulte também a secção 4.4 do RCM do oxodotreótido de lutécio (177Lu) para conhecer outras advertências específicas do tratamento com este medicamento.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Não se preveem interações com outros medicamentos, uma vez que não existe informação de que outros medicamentos sejam reabsorvidos pelo mesmo mecanismo de reabsorção renal.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Mulheres com potencial para engravidar

Não existe utilização relevante deste medicamento em mulheres com potencial para engravidar (ver secção 4.1).

Contraceção em homens e mulheres

Não foram realizados estudos de toxicidade de desenvolvimento em animais com LysaKare. Uma vez que LysaKare é usado com oxodotreótido de lutécio (177Lu), os homens e mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a usar contraceção efetiva durante o tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu). Por favor veja também a secção 4.6 do RCM do oxodotreótido de lutécio (177Lu) para mais orientações específicas do tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de arginina e lisina em mulheres grávidas.

Não existe utilização relevante deste medicamento em mulheres grávidas. Lysakare é usado com oxodotreótido de lutécio (177Lu), que é contraindicado durante a gravidez confirmada ou suspeita e quando a gravidez não foi excluída devido ao risco associado com a radiação ionizante. Por favor veja também a secção 4.6 do RCM do oxodotreótido de lutécio (177Lu) para mais orientações específicas do tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu).

Não foram realizados estudos sobre a função reprodutora em animais (ver secção 5.3).

Amamentação

A arginina e a lisina, sendo aminoácidos de origem natural, são excretadas no leite humano, mas é pouco provável que resultem em efeitos nos recém-nascidos/crianças amamentados. A amamentação deve ser evitada durante o tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu).

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de arginina e lisina na fertilidade.

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de LysaKare sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

Existem dados limitados sobre o perfil de segurança da solução para perfusão contendo arginina e lisina sem a administração concomitante de PRRT (ver secção 5.1), o que também inclui a utilização de antieméticos como pré-medicação e, frequentemente, a utilização concomitante de análogos da somatostatina de ação de curta duração.

As principais reações adversas, que estão relacionadas principalmente com a solução de aminoácidos, são náusea (aproximadamente 25%), vómitos (aproximadamente 10%) e hipercalemia. Estas reações adversas são sobretudo ligeiras a moderadas.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas listadas abaixo foram identificadas em publicações de estudos envolvendo soluções de aminoácidos que tinham a mesma composição de LysaKare em termos de teor de aminoácidos. Estes estudos envolveram mais de 900 doentes que receberam mais de 2 500 doses de arginina e lisina durante PRRT com vários análogos da somatostatina radiomarcados.

As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema MedDRA de classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são categorizadas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, <1/100), raros (≥ 1/10 000, < 1/1000), muito raros (< 1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1 Reações adversas**

|  |  |
| --- | --- |
| **Reação adversa**  | **Categoria de frequência** |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** |
| Hipercalemia | Desconhecidao |
| **Doenças do sistema nervoso** |
| Tonturas | Desconhecida |
| Cefaleia | Desconhecida |
| **Vasculopatias** |
| Rubor | Desconhecida |
| **Doenças gastrointestinais** |
| Náusea | Muito frequente |
| Vómitos | Muito frequente |
| Dor abdominal | Desconhecida |

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Sobredosagem**

Na eventualidade de hidratação excessiva ou sobrecarga de soluto, a eliminação deve ser promovida através de diurese forçada e esvaziamento frequente da bexiga.

**5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos terapêuticos, agentes desintoxicantes para tratamento antineoplásico, código ATC: V03AF11

Mecanismo de ação

A arginina e a lisina são submetidas a filtração glomerular e, via competição, interferem com a reabsorção renal de oxodotreótido de lutécio (177Lu), reduzindo a dose de radiação administrada ao rim.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança clínicas da arginina e lisina são baseadas na literatura publicada de estudos utilizando soluções com o mesmo teor de arginina e lisina que LysaKare.

As toxicidades observadas após administração de PRRT devem-se diretamente à dose de radiação absorvida pelos órgãos. Os rins são os órgãos cruciais para toxicidade por oxodotreótido de lutécio (177Lu) e limitação da dose se não forem administrados aminoácidos para reduzir a captação e retenção renal.

Um estudo de dosimetria com 6 doentes mostrou que uma solução de aminoácidos com lisina-arginina a 2,5% reduziu a exposição renal à radiação em cerca de 47% comparativamente com a ausência de tratamento, sem ter qualquer efeito na captação de oxodotreótido de lutécio (177Lu) pelo tumor. Esta redução na exposição renal à radiação mitiga o risco de lesão renal induzida pela radiação.

Com base na publicação do maior estudo que utilizou arginina e lisina nas mesmas quantidades de LysaKare, a dose média absorvida pelo rim, determinada por dosimetria de imagem planar, foi 20,1±4,9 Gy, o que está abaixo do limiar de 23 Gy estabelecido para a ocorrência de toxicidades renais.

Foi conduzido um estudo de Fase IV, multicêntrico, aberto, para avaliar o efeito de LysaKare nas concentrações de potássio sérico e caraterização do perfil de segurança. Um total de 41 doentes com tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor da somatostatina (SSTR), elegíveis para tratamento com oxodotreótido de lutécio (177Lu), receberam LysaKare semt PRRT. O objetivo primário foi avaliar os níveis de potássio sérico após administração de LysaKare às 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas. Em 25 doentes que foram avaliados para a análise primária, a média (DP) do nível de potássio sérico antes da administração era 4,33 (0,39) mmol/L e atingiu um pico a 4,92 (0,65) mmol/L às 4 horas após a administração, com uma média (DP) de alteração absoluta de 0,60 (0,67) mmol/L, depois retornou gradualmente para cerca dos níveis pré-administração 24 horas após a administração, com uma média do nível médio de potássio sérico de 4,40 (0,39) mmol/L e uma média da alteração absoluta do potássio sérico de 0,07 (0,39) mmol/L (Figura 1). A média (DP) da alteração máxima do potássio sérico foi 0,82 (0,617) mmol/L, (intervalo: -0,6 a 2,6 mmol/L). A mediana (intervalo) do tempo até à alteração máxima no potássio sérico foi 4,3 horas (2 a 24 horas).

**Figura 1 Média (DP) de perfis concentração-tempo para níveis de potássio sérico**

Potássio sérico (mmol/L)

5,5

5,0

4,5

4,0

0

2

4

6

8

12

24

Tempo (horas)

Média aritmética

Mediana

Todos os doentes

Todos os doentes

Não existiram efeitos adversos graves levando à interrupção ou descontinuação do tratamento notificados durante este estudo. No geral,o perfil de segurança de LysaKare mantém-se consistente com o atual perfil de segurança, conforme apresentado com base na literatura e prática clínica.

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A arginina e lisina são aminoácidos de origem natural que seguem etapas farmacocinéticas fisiológicas e processos bioquímicos após a perfusão.

Absorção

Lysakare destina-se a administração por via intravenosa e é, assim, 100% biodisponível.

Distribuição

São observadas elevações transitórias de arginina e lisina no plasma após administração intravenosa, após o que os aminoácidos altamente hidrossolúveis são rapidamente distribuídos pelos tecidos e fluido corporal.

Biotransformação

Como outros aminoácidos de origem natural, a arginina e a lisina servem de blocos de construção do anabolismo proteico e de precursores para vários outros medicamentos, incluindo óxido nítrico, ureia, creatinina e acetilcoenzima A.

Eliminação

A arginina e a lisina são rapidamente distribuídas. Com base num estudo com 30 g de arginina perfundida ao longo de 30 minutos, a eliminação plasmática de aminoácidos segue, pelo menos, um declínio bifásico ou trifásico, com os níveis a regressarem aos valores iniciais até 6 horas após a dose. A depuração rápida inicial é realizada através de filtração glomerular no rim nos primeiros 90 minutos após a perfusão. O volume restante de aminoácidos é removido por depuração não renal.

População pediátrica

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis sobre a utilização de arginina e lisina na mesma dose que LysaKare e para a mesma indicação em doentes pediátricos.

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não houve estudos não clínicos realizados com LysaKare.

**6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**6.1 Lista dos excipientes**

Água para preparações injetáveis

**6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

**6.3 Prazo de validade**

2 anos

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25 C.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Saco para perfusão fabricado com cloreto de polivinilo (PVC) contendo 1000 ml de solução, envolvido numa folha de poliamina polietileno/alumínio.

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Este medicamento é apenas para utilização única.

Não retire a unidade do invólucro externo até estar pronto a usar.

Não utilize se o invólucro externo tiver sido previamente aberto ou danificado. O invólucro externo é uma barreira anti-humidade.

Não volte a ligar sacos parcialmente usados.

LysaKare não pode ser diluído.

Não utilize soluções turvas ou com depósitos. Tal pode indicar que o produto é instável ou que a solução está contaminada.

Assim que o recipiente seja aberto, o conteúdo deve ser imediatamente utilizado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

França

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1381/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de julho de 2019

Data da última renovação: 25 de abril de 2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

**A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

França

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

* **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

* **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

* A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
* Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Folha de poliamina polietileno/alumínio**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

LysaKare 25 g/25 g solução para perfusão

cloridrato de L‑arginina/cloridrato de L‑lisina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada saco de 1000 ml contém 25 g de cloridrato de L‑arginina e 25 g de cloridrato de L‑lisina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

1000 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Apenas para utilização única.

Não retirar do invólucro externo até estar pronto a usar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Não volte a ligar sacos parcialmente usados.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1381/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Saco para perfusão em cloreto de polivinilo (PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

LysaKare 25 g/25 g solução para perfusão

cloridrato de L‑arginina/cloridrato de L‑lisina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada saco de 1000 ml contém 25 g de cloridrato de L‑arginina e 25 g de cloridrato de L‑lisina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

1000 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Apenas para utilização única.

Não retirar do invólucro externo até estar pronto a usar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Não volte a ligar sacos parcialmente usados.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1381/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

**Folheto informativo: Informação para o doente**

**LysaKare 25 g/25 g solução para perfusão**

cloridrato de L‑arginina/cloridrato de L‑lisina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

1. Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
2. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
3. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto**

1. O que é LysaKare e para que é utilizado

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado LysaKare

3. Como é administrado LysaKare

4. Efeitos indesejáveis possíveis

5. Como conservar LysaKare

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é LysaKare e para que é utilizado**

**O que é LysaKare**

LysaKare contém as substâncias ativas arginina e lisina, dois aminoácidos diferentes. Pertence a um grupo de medicamentos que são utilizados para reduzir os efeitos secundários dos medicamentos oncológicos.

**Para que é utilizado LysaKare**

LysaKare é utilizado em doentes adultos para proteger os rins contra radiação desnecessária durante o tratamento com Lutathera (oxodotreótido de lutécio (177Lu)), um medicamento radioativo usado para tratar determinados tumores.

**2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado LysaKare**

Siga cuidadosamente todas as instruções do seu médico. Dado que irá receber outro tratamento, Lutathera, juntamente com LysaKare, **leia com atenção o folheto informativo de Lutathera bem como este folheto informativo.**

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

**Não lhe deve ser administrado LysaKare**

- se tem alergia à arginina ou lisina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem níveis elevados de potássio no sangue (hipercalemia.)

**Advertências e precauções**

Se algum destes sintomas se aplica a si, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado LysaKare:

1. se tem pés e tornozelos inchados, urina em muita ou em pouca quantidade, comichão ou dficuldade em recuperar o fôlego (sinais e sintomas de doença renal crónica).
2. se tem comichão, pele amarela ou amarelecimento da parte branca dos olhos, se tem náuseas ou vómitos, fadiga, perda de apetite, dor na parte superior direita da zona do estômago (abdómen), urina escura ou castanha, ou se sangra ou tem nódoas negras mais facilmente que o normal (sinais e sintomas de doençano fígado).
3. se tem falta de ar, dificuldade em respirar quando está deitado e inchaço dos pés ou pernas (sinais e sintomas de insuficiência cardíaca).

Informe o seu médico imediatamente se sentir qualquer um destes sintomas durante o tratamento com LysaKare:

1. se se sentir cansado, perder o apetite, notar alterações no seu batimento cardíaco, e/ou tem dificuldade em pensar com clareza (sinais e sintomas de acidose metabólica).
2. se sentir falta de ar, fraqueza, inchaço, dor no peito, palpitações, e/ou ritmo cardíaco anormal (sinais e sintomas de níveis de potássio no sangue elevados (hipercalemia)).

Siga o aconselhamento do seu médico sobre a quantidade de líquidos a ingerir no dia do seu tratamento, para que esteja bem hidratado.

Se tem 65 ou anos de idade ou mais, é mais provável que possa ter problemas renais e o seu médico irá determinar se pode receber tratamento com LysaKare, com base nos resultados de análises sanguíneas.

Monitorização antes e durante o seu tratamento com LysaKare

O seu médico irá pedir que faça análises sanguíneas inicialmente para verificar se é eligível para este tratamento e depois regularmente durante o tratamento para detetar quaisquer efeitos indesejáveis o mais precocemente possível. Se necessário, a atividade elétrica do seu coração será também verificada através de um teste chamado eletrocardiograma (ECG). Com base nos resultados, o seu médico pode decidir parar o tratamento.

O médico irá verificar os seus níveis de potássio no sangue e corrigi-los antes de iniciar a perfusão, se estiverem muito elevados. O médico também irá verificar o funcionamento do seu fígado e dos seus rins antes de iniciar a perfusão. Para informações sobre outros testes que têm de ser realizados antes do seu tratamento, leia o folheto informativo de Lutathera.

**Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos porque não se sabe se o mesmo é seguro e eficaz neste grupo etário.

**Outros medicamentos e LysaKare**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

**Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento, uma vez que Lutathera não podeser usado em mulheres grávidas porque a radiação é perigosa para o feto e a amamentação tem de ser evitada durante o tratamento com Lutathera.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Considera-se improvável que LysaKare afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

**3. Como é administrado LysaKare**

A dose recomendada da solução LysaKare é 1 litro (1000 ml). Deve receber a dose completa de LysaKare, independentemente de quaisquer ajustes da dose de Lutathera.

LysaKare é administrado na forma de perfusão (gotejamento) numa veia. A perfusão de LysaKare terá início 30 minutos antes de receber Lutathera, e durará cerca de 4 horas.

Os doentes que recebem perfusões de aminoácidos experienciam frequentemente náuseas e vómitos,. Assim, ser-lhe-ão dados medicamentos para prevenir as náuseas e os vómitos 30 minutos antes da perfusão de LysaKare.

**Se receber mais LysaKare do que deveria**

LysaKare será administrado num ambiente clínico controlado e é fornecido na forma de saco de dose única. Portanto, é improvável que receba mais perfusão do que a que deveria porque o seu médico irá monitorizá-lo durante o tratamento. Contudo, no caso de uma sobredosagem, receberá o tratamento adequado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves**

**Muito frequentes** (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):

* vómitos
* náuseas

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

* níveis altos de postássio no sangue (observados em análises sanguíneas)
* dor abdominal (barriga)
* tonturas

**Outros efeitos indesejáveis possíveis**

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

* dor de cabeça
* rubor

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar LysaKare**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deve ser conservado acima de 25 °C.

Não terá de conservar este medicamento. A conservação, utilização e eliminação corretas deste medicamento são responsabilidade do especialista, em instalações adequadas. Receberá LysaKare num ambiente clínico controlado.

As seguintes informações destinam-se ao especialista de saúde encarregue de cuidar de si.

Não utilize este medicamento:

* se reparar que a solução está turva ou apresenta depósitos.
* se o invólucro externo tiver sido previamente aberto ou danificado.
* se o saco para perfusão estiver danificado ou a verter.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de LysaKare**

1. As substâncias ativas são arginina e lisina.

Cada saco para perfusão contém 25 g de cloridrato de L‑arginina e 25 g de cloridrato de L‑lisina.

1. O outro componente é água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto de LysaKare e conteúdo da embalagem**

LysaKare 25 g/25 g solução para perfusão é uma solução límpida e incolor para perfusão, isenta de partículas visíveis e é fornecida num saco de plástico flexível de utilização única.

Cada saco para perfusão contém 1 litro de solução LysaKare.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Advanced Accelerator Applications

8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville

92500 Rueil-Malmaison

França

**Fabricante**

Laboratoire Bioluz

Zone Industrielle de Jalday

64500 Saint Jean de Luz

França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |  |

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.