

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LysaKare 25 g/25 g solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una bolsa de 1 000 ml contiene 25 g de hidrocloreuro de L-arginina y 25 g de hidrocloreuro de L-lisina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora y sin partículas visibles

pH: 5,1 a 6,1

Osmolalidad: 420 a 480 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LysaKare está indicado para reducir la exposición renal a radiaciones durante la terapia radionuclídica de receptores peptídicos (PRRT) con lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

LysaKare está indicado para su administración con PRRT con lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida. Por lo tanto, sólo debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia en el empleo de PRRT.

Posología

Adultos

La pauta terapéutica recomendada en adultos consiste en la perfusión de una bolsa entera de LysaKare junto con la perfusión de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida, incluso cuando el paciente requiera una reducción de dosis de PRRT.

Antieméticos

Se recomienda tratamiento previo con un antiemético 30 minutos antes del inicio de la perfusión de LysaKare para reducir la incidencia de náuseas y vómitos. En caso de náuseas o vómitos intensos durante la infusión de LysaKare a pesar de la administración de un antiemético preventivo, se puede administrar un antiemético de una clase farmacológica diferente.

Consulte la información de prescripción completa del antiemético para obtener las instrucciones de administración.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados sobre el uso de LysaKare en pacientes de 65 años de edad o más.

Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida y, por lo tanto, se debe tener cuidado al determinar la elegibilidad basándose en el aclaramiento de creatinina (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

El uso de arginina y lisina no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática

grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Debido a la posibilidad de complicaciones clínicas por sobrecarga de volumen y aumento de potasio en suero asociado con el uso de LysaKare, este medicamento no se debe administrar en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

LysaKare se empleará con cuidado en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, debido a un posible aumento del riesgo de hipercalemia transitoria en estos pacientes. No se ha estudiado el perfil farmacocinético ni la seguridad de lutecio (^{177}Lu) oxodotretida en pacientes con insuficiencia renal grave basal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min empleando la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en estadio terminal. El tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min. El tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida en pacientes con valores basales de aclaramiento de creatinina <40 ml/min (empleando la fórmula de Cockcroft-Gault). No se recomienda ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina basal ≥ 40 ml/min y siempre es necesario, por consiguiente, ponderar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio en estos pacientes. Esto incluye la consideración del aumento del riesgo de hiperpotasemia transitoria en estos pacientes (ver la sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LysaKare en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía intravenosa.

Para lograr una protección renal óptima, LysaKare se administrará mediante perfusión durante 4 horas (250 ml/hora) desde 30 minutos antes de la administración de lutecio (^{177}Lu) oxodotretida.

El método preferido es la perfusión de LysaKare y lutecio (^{177}Lu) oxodotretida a través de una vía intravenosa separada en cada brazo del paciente. Sin embargo, si no es posible tener dos líneas intravenosas debido a un acceso a las venas deficiente o por preferencia institucional o clínica, LysaKare y lutecio (^{177}Lu) oxodotretida se pueden perfundir empleando la misma línea mediante una válvula de tres vías, teniendo en cuenta la velocidad del flujo y el mantenimiento del acceso venoso. No se debe reducir la dosis de la solución de aminoácidos aunque se reduzca la dosis de lutecio (^{177}Lu) oxodotretida administrada.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hiperpotasemia preexistente clínicamente significativa si no se ha corregido adecuadamente antes de iniciar la perfusión de LysaKare (ver la sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia

La mayoría de pacientes que reciben LysaKare presentan un aumento transitorio de los niveles de potasio sérico, con un nivel máximo que se alcanza aproximadamente de 4 a 5 horas después del inicio de la perfusión y se normaliza normalmente en 24 horas después del inicio de la perfusión de la solución de aminoácidos. Estos aumentos generalmente son leves y transitorios. Los pacientes con aclaramiento de creatinina bajo pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia transitoria (ver “Insuficiencia renal” en la sección 4.4).

Se deben analizar los niveles de potasio sérico antes de cada administración de LysaKare. Si se observa hiperpotasemia, se comprobarán los antecedentes de hiperpotasemia y cualquier medicamento concomitante del paciente. La hiperpotasemia se debe corregir convenientemente antes de iniciar la perfusión (ver las secciones 4.3 y 5.1).

En caso de hiperpotasemia clínicamente significativa, los pacientes deben volver a realizarse la prueba antes de la perfusión de LysaKare para confirmar que la hiperpotasemia se ha corregido de forma satisfactoria (ver sección 5.1). Se supervisarán estrechamente los signos y síntomas de hiperpotasemia de los pacientes, por ejemplo, disnea, debilidad, entumecimiento, dolor torácico y manifestaciones cardíacas (alteraciones de la conducción y arritmias cardíacas). Antes de que el paciente reciba el alta se practicará un electrocardiograma (ECG).

Se deben monitorizar signos vitales durante la perfusión independientemente de los niveles basales de potasio sérico. Se debe animar a los pacientes para que se mantengan hidratados y orinen frecuentemente antes, durante el mismo día y en el día después de la administración (p.ej. un vaso de agua cada hora) para facilitar la eliminación del exceso de potasio sérico.

Si se observan síntomas de hiperpotasemia durante la perfusión de LysaKare, se tomarán las medidas correctivas adecuadas. En caso de hiperpotasemia con síntomas severos, se considerará la suspensión de la perfusión de LysaKare, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio de protección renal respecto de la hiperpotasemia aguda.

Insuficiencia renal

El uso de arginina y lisina no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. La arginina y la lisina son excretadas y reabsorbidas en gran parte por el riñón, y su eficacia para la reducción de la exposición renal a radiaciones depende de esto. Debido a la posibilidad de complicaciones clínicas derivadas de una sobrecarga de volumen y un aumento del potasio en suero que se asocian con el uso de LysaKare, este medicamento no debe administrarse a pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min. La función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina) se analizará antes de cada administración.

LysaKare se empleará con cuidado en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, debido a un posible aumento del riesgo de hipercalemia transitoria en estos pacientes. No se ha estudiado el perfil farmacocinético ni la seguridad de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida en pacientes con insuficiencia renal grave basal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min empleando la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en estadio terminal. El tratamiento con lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min. No se recomienda el tratamiento con lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida en pacientes con valores basales de aclaramiento de creatinina <40 ml/min (empleando la fórmula de Cockcroft-Gault). No se recomienda ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina basal ≥40 ml/min y siempre es necesario, por consiguiente, ponderar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio en estos pacientes. Esto incluye la consideración del aumento del riesgo de hiperpotasemia transitoria en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

El uso de arginina y lisina no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática grave. La función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], albúmina, bilirrubina) se analizará antes de cada administración.

LysaKare se usará con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y en caso de bilirrubinemia total >3 veces el límite superior de la normalidad o una combinación de albuminemia <30 g/l e índice internacional normalizado (INR) >1,5 durante el tratamiento. El tratamiento con lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida no está recomendado en estas circunstancias.

Insuficiencia cardiaca

Debido a la posibilidad de complicaciones clínicas derivadas de una sobrecarga de volumen, la arginina y la lisina se utilizarán con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, definida como de clase III o IV en la clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA).

El tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida no está recomendado en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, definida como de clase III o IV en la clasificación de la NYHA. Siempre es necesario, por consiguiente, ponderar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio de estos pacientes, teniendo en cuenta el volumen y la osmolalidad de la solución de LysaKare.

Acidosis metabólica

Con soluciones de aminoácidos complejas administradas como parte de protocolos de nutrición parenteral total (NPT) se ha observado acidosis metabólica. Los cambios en el equilibrio ácido-base alteran el equilibrio de potasio extracelular-intracelular y el desarrollo de acidosis puede asociarse con incrementos rápidos del potasio plasmático. También se observó acidosis metabólica con LysaKare basándose únicamente en parámetros de laboratorio, que generalmente se resolvió dentro de las 24 horas posteriores a la administración y sin síntomas clínicos.

Como LysaKare se administra junto con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida, consulte también otras advertencias específicas del tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida en la sección 4.4 de la ficha técnica de lutecio (^{177}Lu) oxodotretida.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se prevén interacciones con otros medicamentos, puesto que no existe información de que otros medicamentos sean reabsorbidos a través del mismo mecanismo de reabsorción renal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No existe ningún uso relevante de este medicamento en mujeres en edad fértil (ver sección 4.1).

Anticoncepción en hombres y mujeres

No se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad del desarrollo con LysaKare. Dado que LysaKare se usa con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida, se debe recomendar a hombres y mujeres en edad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida. Consulte también la sección 4.6 de la ficha técnica de lutecio (^{177}Lu) oxodotretida para obtener orientación adicional específica para el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de arginina y lisina en mujeres embarazadas.

No existe un uso relevante de este medicamento en mujeres embarazadas. Lysakare se usa con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida, que está contraindicado durante el embarazo confirmado o con sospecha de embarazo y cuando no se ha excluido el embarazo debido al riesgo asociado con la radiación ionizante (ver apartado 4.1). Consulte también la sección 4.6 de la ficha técnica de lutecio (^{177}Lu) oxodotretida para obtener orientación adicional específica para el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotretida.

No se han realizado estudios sobre la función reproductiva animal (ver sección 5.3).

Lactancia

La arginina y la lisina son aminoácidos naturales, se excretan en la leche humana, pero es improbable que produzcan efectos en recién nacidos y lactantes. La lactancia materna debe evitarse durante el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de la arginina y la lisina en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de LysaKare sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos del perfil de seguridad de la solución para perfusión de arginina y lisina sin la administración concomitante de PRRT son escasos (ver sección 5.1), lo que también incluye el uso de antieméticos como medicación previa y a menudo el uso concomitante de análogos de la somatostatina de corta acción.

Las principales reacciones adversas relacionadas con la solución de aminoácidos son las náuseas (aproximadamente un 25%), vómitos (aproximadamente un 10%) y la hiperpotasemia. La mayoría de estas reacciones adversas son leves o moderadas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación han sido identificadas en publicaciones de estudios con soluciones de aminoácidos que tienen la misma composición que LysaKare respecto al contenido de aminoácidos. Estos estudios incluyeron más de 900 pacientes que recibieron más de 2 500 dosis de arginina y lisina durante la PRRT con varios análogos de la somatostatina radiomarcados.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia. Las frecuencias se clasifican del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	Frecuencia no conocida
Cefalea	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	
Sofocos	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente
Dolor abdominal	Frecuencia no conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento después de su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de hidratación excesiva o de sobrecarga de soluto, se promoverá la eliminación mediante diuresis forzada y vaciado vesical frecuente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Todos los demás productos terapéuticos, agentes detoxificantes para el tratamiento antineoplásico, código ATC: V03AF11

Mecanismo de acción

La arginina y la lisina se someten a filtración glomerular y, por competición, interfieren con la resorción renal del lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida, reduciendo la dosis de radiación que recibe el riñón.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y la seguridad de la arginina y la lisina están basadas en estudios publicados en los que se han utilizado soluciones con el mismo contenido en arginina y lisina que LysaKare.

Las toxicidades que se observan tras la administración de PRRT están directamente relacionadas con la dosis de radiación absorbida por los órganos. Los riñones son los órganos diana de la toxicidad del lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida y limitan la dosis, si no se administran aminoácidos para reducir la captación y retención renal.

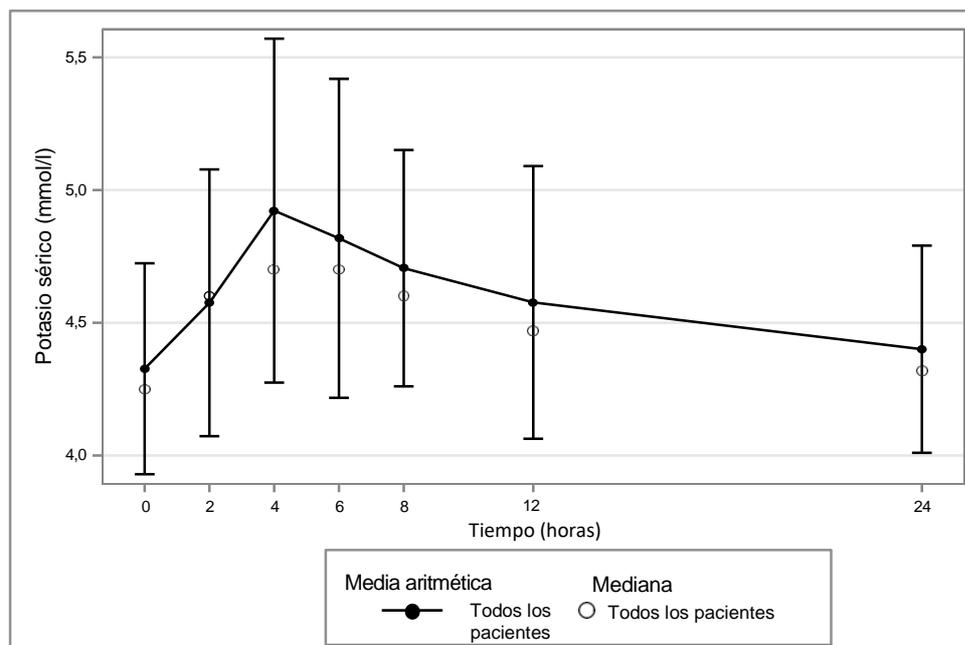
Un estudio de dosimetría en el que fueron incluidos 6 pacientes mostró que una solución de aminoácidos de lisina-arginina al 2,5% reducía la exposición renal a radiaciones en aproximadamente un 47% en comparación con ningún tratamiento, sin afectar a la captación de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida del tumor. Esta reducción en la exposición renal a radiaciones mitiga el riesgo de lesión renal inducida por radiaciones.

En base a una publicación del mayor estudio realizado con arginina y lisina en las mismas cantidades que LysaKare, la dosis media absorbida por el riñón, determinada mediante dosimetría de imágenes planares, fue de $20,1 \pm 4,9$ Gy, que es el umbral inferior establecido para las toxicidades renales de 23 Gy.

Se realizó un estudio multicéntrico abierto de fase IV para evaluar el efecto de LysaKare sobre las concentraciones séricas de potasio y caracterizar su perfil de seguridad. Un total de 41 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos para el receptor de somatostatina (SSTR), elegibles para tratamiento con oxodotreótida con lutecio (^{177}Lu), recibieron LysaKare sin PRRT. La variable primaria fue evaluar los niveles séricos de potasio tras la administración de LysaKare a las 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas. En 25 pacientes que fueron evaluables para el análisis primario, el nivel medio (DE) de potasio sérico antes de la dosis fue de 4,33 (0,39) mmol/l y alcanzó un máximo de 4,92 (0,65) mmol/l a las 4 horas posteriores a la dosis con un cambio absoluto medio (DE) de 0,60 (0,67) mmol/l, y luego regresó gradualmente a un nivel cercano al previo a la dosis 24 horas después de la dosis con un nivel medio de potasio sérico de 4,40 (0,39) mmol/l y un cambio absoluto medio de potasio sérico de 0,07 (0,39) mmol/l (Figura 1). La media (DE) del cambio

máximo de potasio sérico fue de 0,82 (0,617) mmol/l (rango: de -0,6 a 2,6 mmol/l). La mediana (rango) del tiempo hasta el cambio máximo en el potasio sérico fue de 4,3 horas (de 2 a 24 horas).

Figura 1 Perfiles medios (DE) de concentración-tiempo para los niveles séricos de potasio



Durante este estudio no se reportaron acontecimientos adversos graves que obligaran a interrumpir o suspender el tratamiento. En general, el perfil de seguridad de LysaKare se mantiene consistente con el perfil de seguridad actual, según se presenta en la literatura y la práctica clínica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La arginina y la lisina son aminoácidos naturales que siguen los pasos farmacocinéticos y los procesos bioquímicos fisiológicos después de la perfusión.

Absorción

LysaKare está destinado para vía intravenosa y, por lo tanto, su biodisponibilidad es del 100%.

Distribución

Tras la administración intravenosa, se observan elevaciones transitorias de las concentraciones plasmáticas de arginina y lisina, tras lo cual los aminoácidos altamente hidrosolubles se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales.

Biotransformación

Al igual que otros aminoácidos naturales, la arginina y la lisina sirven como elementos del anabolismo proteico y como precursores de varios productos, que incluyen óxido nítrico, urea, creatinina y acetil-coenzima A.

Eliminación

La arginina y la lisina se distribuyen con rapidez. En base a un estudio en el que se perfundieron 30 g de arginina durante 30 minutos, la eliminación plasmática de los aminoácidos sigue un descenso al menos bifásico o trifásico, y las concentraciones recuperan los valores iniciales en las 6 horas siguientes a la dosis. El aclaramiento rápido inicial se realiza a través de la filtración glomerular renal

en los 90 primeros minutos después de la perfusión. Los aminoácidos restantes se eliminan por aclaramiento no renal.

Población pediátrica

No se dispone de datos farmacocinéticos del uso de arginina y lisina a las mismas dosis de LysaKare y para la misma indicación en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios preclínicos con LysaKare.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsa para perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) que contiene 1 000 ml de solución, envuelta en una lámina de poliamina de polietileno/aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento es para un solo uso.

No retirar la unidad de la envoltura hasta que esté listo para su uso.

No usar si la envoltura ha sido previamente abierta o está dañada. La envoltura es una barrera de humedad.

No reconectar las bolsas parcialmente utilizadas.

LysaKare no se debe diluir.

No utilizar soluciones que estén turbias o contengan sedimentos. Esto puede indicar que el producto es inestable o que la solución se ha contaminado.

Una vez abierto el envase, el contenido debe utilizarse de inmediato.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1381/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 julio 2019
Fecha de la última renovación: 25 abril 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Lámina de poliamina de polietileno/aluminio

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LysaKare 25 g/25 g solución para perfusión
hidrocloruro de L-arginina/hidrocloruro de L-lisina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada bolsa de 1 000 ml contiene 25 g de hidrocloruro de L-arginina y 25 g de hidrocloruro de L-lisina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipiente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
1 000 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.
No retire la envoltura hasta que esté listo para su uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

No reconectar las bolsas parcialmente utilizadas.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1381/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR EXCLUSIVO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Bolsa para perfusión de cloruro de polivinilo (PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LysaKare 25 g/25 g solución para perfusión
hidrocloruro de L-arginina/hidrocloruro de L-lisina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada bolsa de 1 000 ml contiene 25 g de hidrocloruro de L-arginina y 25 g de hidrocloruro de L-lisina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipiente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
1 000 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.
No retire la envoltura hasta que esté listo para su uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

No reconectar las bolsas parcialmente utilizadas.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1381/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR EXCLUSIVO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

LysaKare 25 g/25 g solución para perfusión hidrocloruro de L-arginina/hidrocloruro de L-lisina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, pregunte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es LysaKare y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar LysaKare
3. Cómo usar LysaKare
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LysaKare
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LysaKare y para qué se utiliza

Qué es LysaKare

LysaKare contiene los principios activos arginina y lisina, dos aminoácidos diferentes. Pertenecen a un grupo de medicamentos que se emplean para reducir los efectos secundarios de un medicamento anticanceroso.

Para qué se utiliza LysaKare

LysaKare se utiliza en pacientes adultos para proteger los riñones de la radiación innecesaria durante el tratamiento con Lutathera (lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida), un medicamento radioactivo que se utiliza para tratar ciertos tumores.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar LysaKare

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico. Como usted recibirá otro tratamiento, Lutathera, con LysaKare, **lea detenidamente el prospecto de Lutathera y también este prospecto**. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

No debe recibir LysaKare

- si es alérgico a la arginina, la lisina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si presenta niveles altos de potasio en sangre (hiperpotasemia).

Advertencias y precauciones

Si alguno de estos casos le aplica a usted, informe a su médico antes de que le administren LysaKare:

- si tiene pies y tobillos hinchados, demasiada o poca orina, picor o dificultad para respirar (signos y síntomas de enfermedad renal crónica).
- si tiene picazón, piel amarilla o si el blanco de sus ojos se vuelve amarillo, si tiene náuseas o vómitos, fatiga, pérdida de apetito, dolor en la parte superior derecha de la zona del estómago (abdomen), orina oscura o marrón, o si sangra o le salen moretones con más facilidad de lo normal (signos y síntomas de enfermedad hepática).
- si tiene dificultad para respirar, dificultad para respirar al tumbarse e hinchazón de los pies o las piernas (signos y síntomas de insuficiencia cardíaca).

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con LysaKare:

- si se siente cansado, pierde el apetito, nota cambios en los latidos del corazón y/o tiene problemas para pensar con claridad (signos y síntomas de acidosis metabólica).
- si tiene dificultad para respirar, debilidad, entumecimiento, dolor en el pecho, palpitaciones y/o ritmo cardíaco anormal (signos y síntomas de niveles elevados de potasio en sangre (hiperpotasemia)).

Siga los consejos de su médico sobre cuánto beber el día de su tratamiento para mantenerse bien hidratado.

Si tiene 65 años o más, es más probable que tenga problemas renales y su médico determinará, basándose en los resultados de los análisis de sangre, si puede recibir el tratamiento con LysaKare.

Seguimiento antes y durante su tratamiento con LysaKare

Su médico le pedirá que se haga un análisis de sangre inicial para comprobar si es elegible para este tratamiento y posteriormente análisis de sangre periódicos durante el tratamiento para detectar cualquier efecto secundario lo antes posible. Si es necesario, también se comprobará la actividad eléctrica de su corazón con una prueba llamada electrocardiograma (ECG). En función de los resultados, su médico puede decidir suspender el tratamiento.

El médico determinará su concentración de potasio en sangre y la corregirá al inicio de la perfusión si es demasiado alta. El médico también determinará la función del riñón y del hígado antes de iniciar la perfusión. Para conocer otras pruebas que es necesario realizar antes del tratamiento, lea el prospecto de Lutathera.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque se desconoce si es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y LysaKare

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento ya que Lutathera no se debe utilizar en mujeres embarazadas porque la radiación es peligrosa para el feto y se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Lutathera.

Conducción y uso de máquinas

Se considera improbable que LysaKare afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo usar LysaKare

La dosis recomendada de la solución LysaKare es de 1 l (1 000 ml). Debe recibir la dosis completa de LysaKare, independientemente de los posibles ajustes de la dosis de Lutathera.

LysaKare se administra mediante perfusión (goteo) en una vena. La perfusión de LysaKare comenzará 30 minutos antes de la administración de Lutathera, y durará 4 horas.

Los pacientes que reciben perfusiones de aminoácidos suelen experimentar náuseas y vómitos. Por lo tanto, le administrarán medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos 30 minutos antes de la perfusión de LysaKare.

Si recibe más LysaKare del que debería recibir

LysaKare se administrará en un entorno clínico controlado y se suministra en una bolsa de dosis única. Por lo tanto, es improbable que reciba más perfusión de la que debería recibir ya que su médico lo vigilará durante el tratamiento. Sin embargo, en el caso de sobredosis, recibirá el tratamiento adecuado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos podrían ser graves

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- vómitos
- náuseas

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- niveles altos de potasio (observados en análisis de sangre)
- dolor abdominal (de barriga)
- mareos

Otros posibles efectos secundarios

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- dolor de cabeza
- sofocos

Comunicación de efectos secundarios

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente, a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de LysaKare

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C.

No tendrá que almacenar este medicamento. El almacenamiento, uso y eliminación de este medicamento en instalaciones apropiadas son responsabilidad del especialista. Recibirá LysaKare en un entorno clínico controlado.

La siguiente información está destinada al especialista sanitario encargado de su atención.

No utilice este medicamento:

- si observa que la solución es turbia o contiene sedimentos.
- si la envoltura ha sido previamente abierta o está dañada.
- si la bolsa de perfusión está dañada o gotea.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de LysaKare

- Los principios activos son arginina y lisina.
Una bolsa de 25 ml contiene 20,7 g de hidrocloreuro de L-arginina y 25 g de hidrocloreuro de L-lisina.
- El otro ingrediente es agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

LysaKare 25 g/25 g solución para perfusión es una solución transparente e incolora, libre de partículas visibles, y que se suministra en una bolsa de plástico flexible de un solo uso.
Cada bolsa de perfusión contiene 1 l de solución de LysaKare.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Sverige AB
Tlf.: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 2730

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

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

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.