

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LysaKare 25 g/25 g solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une poche de 1 000 mL contient 25 g de chlorhydrate de L-arginine et 25 g de chlorhydrate de L-lysine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution transparente, incolore et exempte de particules visibles

pH : 5,1 à 6,1

Osmolalité : 420 à 480 mOsm/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

LysaKare est indiqué chez l'adulte pour diminuer l'exposition des reins aux radiations lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT) marqué au lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide.

4.2 Posologie et mode d'administration

LysaKare est indiqué dans le cadre d'une administration avec une PRRT par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide. Il doit, par conséquent, être administré exclusivement par un professionnel de santé ayant de l'expérience dans l'utilisation de la PRRT.

Posologie

Adultes

Le schéma posologique recommandé chez l'adulte consiste à perfuser une poche entière de LysaKare en même temps qu'une perfusion de lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, même quand les patients ont besoin d'une réduction de la dose de la PRRT.

Antiémétiques

Il est recommandé d'administrer une pré-médication par antiémétique 30 minutes avant le début de la perfusion de LysaKare afin de diminuer l'incidence des nausées et des vomissements. En cas de nausées ou de vomissements sévères pendant la perfusion de LysaKare malgré l'administration d'un antiémétique préventif, un antiémétique d'une classe pharmacologique différente peut être administré.

Veillez vous référer aux informations de prescription complètes de l'antiémétique pour les instructions d'administration.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données sur l'utilisation de LysaKare chez les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées.

Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale et il convient donc d'être prudent lors de la détermination de l'éligibilité en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'utilisation de l'arginine et de la lysine n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Comme des complications cliniques liées à une surcharge de volume et une augmentation du potassium sérique peuvent survenir lors de l'utilisation de LysaKare, ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.

LysaKare doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 mL/min, en raison d'un risque potentiellement accru d'hyperkaliémie transitoire chez ces patients. Le profil pharmacocinétique et la sécurité du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide chez les patients présentant une insuffisance rénale initiale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min par la formule de Cockcroft-Gault) ou une insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiés. Le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min. Le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide chez les patients avec une clairance de la créatinine initiale < 40 mL/min (utilisant la formule de Cockcroft-Gault) n'est pas recommandé. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine initiale \geq 40 mL/min et le rapport bénéfice/risque chez ces patients devra, par conséquent, toujours être minutieusement évalué. Le risque accru d'hyperkaliémie transitoire doit être pris en compte chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LysaKare chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Pour obtenir une protection rénale optimale, LysaKare doit être administré en perfusion de 4 heures (250 mL/heure), commençant 30 minutes avant l'administration du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide.

La perfusion de LysaKare et du lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide par un accès veineux séparé dans chacun des bras du patient est la méthode préférée. Cependant, si deux lignes d'accès intraveineux ne sont pas possibles à cause du faible capital veineux ou d'une préférence clinique/institutionnelle, LysaKare et le lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide peuvent être perfusés par la même ligne en utilisant un perfuseur à robinet 3 voies, en tenant compte du débit et du maintien de l'accès veineux. La dose de la solution d'acides aminés ne doit pas être diminuée même si une dose réduite de lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide est administrée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hyperkaliémie cliniquement significative préexistante si elle n'a pas été corrigée de manière appropriée avant le début de la perfusion de LysaKare (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

Une augmentation transitoire des taux de potassium sérique se produit chez la plupart des patients recevant LysaKare, avec des taux maximaux de potassium sérique atteints environ 4 à 5 heures après le début de la perfusion et généralement un retour à un niveau normal en 24 heures après le début de la

perfusion de la solution d'acides aminés. De telles augmentations sont généralement d'intensité légère et transitoires. Les patients dont la clairance de la créatinine est réduite peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie transitoire (voir « Insuffisance rénale » dans la rubrique 4.4).

Les taux de potassium sérique doivent être mesurés avant chaque administration de LysaKare. Si une hyperkaliémie est détectée, il faut vérifier les antécédents d'hyperkaliémie du patient et les médicaments concomitants. L'hyperkaliémie doit être corrigée en conséquence avant le début de la perfusion (voir rubriques 4.3 et 5.1).

Dans le cas d'hyperkaliémie cliniquement significative, les patients doivent être recontrôlés avant la perfusion de LysaKare afin de confirmer que l'hyperkaliémie a bien été corrigée (voir rubrique 5.1). Il conviendra de surveiller attentivement l'apparition de signes et de symptômes d'hyperkaliémie chez les patients, p. ex. dyspnée, faiblesse, engourdissement, douleurs thoraciques et manifestations cardiaques (anomalies de conduction et arythmies cardiaques). Il faudra faire un électrocardiogramme (ECG) avant de laisser le patient sortir de l'hôpital.

Les signes vitaux doivent être surveillés pendant la perfusion quel que soit le taux de potassium sérique initial. Les patients doivent être encouragés à rester hydratés et à uriner fréquemment avant, le jour de l'administration et le jour suivant (p.ex. 1 verre d'eau toutes les heures) pour faciliter l'élimination de l'excès de potassium sérique.

Si des symptômes d'hyperkaliémie apparaissent pendant la perfusion par LysaKare, des mesures correctives appropriées doivent être prises. En cas d'hyperkaliémie symptomatique sévère, l'arrêt de la perfusion par LysaKare doit être envisagé, en tenant compte le rapport bénéfice/risque d'une protection rénale par rapport à une hyperkaliémie aiguë.

Insuffisance rénale

L'utilisation de l'arginine et de la lysine n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'arginine et la lysine sont essentiellement excrétées et réabsorbées par le rein et leur efficacité dans la diminution de l'exposition rénale aux radiations en dépend. En raison du risque de complications liées à une surcharge volumique et à une augmentation du potassium sérique associé à l'administration de LysaKare, ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. Il convient de tester la fonction rénale (créatinine et clairance de la créatinine) avant chaque administration.

LysaKare doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 mL/min, en raison d'un risque potentiellement accru d'hyperkaliémie transitoire chez ces patients. Le profil pharmacocinétique et la sécurité du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les patients présentant une insuffisance rénale initiale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min par la formule de Cockcroft-Gault) ou une insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiés. Le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min. Le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide chez les patients avec une clairance de la créatinine initiale < 40 mL/min (utilisant la formule de Cockcroft-Gault) n'est pas recommandé. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine initiale ≥ 40 mL/min et le rapport bénéfice/risque chez ces patients devra, par conséquent, toujours être minutieusement évalué. Le risque accru d'hyperkaliémie transitoire doit être pris en compte chez ces patients.

Insuffisance hépatique

L'utilisation de l'arginine et de la lysine n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST]) doit être testée avant chaque administration.

LysaKare doit être utilisé avec prudence chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère et en cas soit de bilirubinémie totale supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale, soit

de l'association d'une albuminémie < 30 g/L et d'un international normalised ratio (INR) > 1,5 au cours du traitement. Il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide dans ces circonstances.

Insuffisance cardiaque

Les complications cliniques potentielles liées à la surcharge volumique nécessitent d'être prudent lors de l'utilisation d'arginine et de lysine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA).

Le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, de classe III ou IV selon la classification NYHA. Le rapport bénéfice/risque devra donc toujours être minutieusement évalué chez ces patients, en tenant compte du volume et de l'osmolalité de la solution de LysaKare.

Acidose métabolique

On a observé une acidose métabolique associée à l'administration de solutions de complexes d'acides aminés dans le cadre de protocoles de nutrition parentérale totale (NPT). Les déplacements de l'équilibre acide-base altèrent le rapport du potassium extracellulaire-intracellulaire, et l'apparition d'une acidose peut être associée à des augmentations rapides des taux de potassium plasmatique. Une acidose métabolique a également été observée avec LysaKare, sur la base de paramètres de laboratoire uniquement, elle s'est généralement résolue dans les 24 heures suivant l'administration, sans symptômes cliniques.

Comme LysaKare est administré avec du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, veuillez également consulter la rubrique 4.4 du RCP du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide pour connaître les autres avertissements concernant le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Aucune interaction ne devrait avoir lieu avec d'autres médicaments car il n'existe aucune information indiquant que d'autres médicaments sont ré-absorbés par le même mécanisme de réabsorption rénale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de ce médicament chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.1).

Contraception chez les hommes et les femmes

Aucune étude chez l'animal sur la toxicité au niveau développemental n'a été menée avec LysaKare. Étant donné que LysaKare est utilisé avec le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, il convient de conseiller aux hommes et aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide. Veuillez également vous référer à la rubrique 4.6 du RCP du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide pour obtenir des conseils supplémentaires spécifiques au traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'arginine et de lysine chez les femmes enceintes.

L'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte n'est pas appropriée. LysaKare est utilisé avec le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, qui est contre-indiqué en cas de grossesse avérée ou suspectée et

lorsqu'une grossesse n'a pas été exclue, en raison du risque associé aux rayonnements ionisants. Veuillez également vous référer à la rubrique 4.6 du RCP du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide pour des conseils supplémentaires spécifiques au traitement par le lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide.

Aucune étude sur la fonction de reproduction animale n'a été menée (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'arginine et la lysine étant des acides aminés naturellement présents, ils sont excrétés dans le lait maternel. Toutefois, il est peu probable qu'elles aient des effets sur les nouveau-nés/nourrissons allaités. L'allaitement doit être évité pendant le traitement par lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de l'arginine et de la lysine sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

LysaKare n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données sont limitées sur le profil de sécurité de la solution pour perfusion contenant de l'arginine et de la lysine, utilisée sans administration concomitante de PRRT (voir rubrique 5.1), qui inclut également l'administration d'anti-émétiques comme pré-médication et, souvent, la prescription concomitante d'analogues de la somatostatine à courte durée d'action.

Les principaux effets indésirables liés essentiellement à la solution d'acides aminés sont les nausées (environ 25 %), les vomissements (environ 10 %) et l'hyperkaliémie. Ces effets indésirables sont majoritairement d'intensité légère à modérée.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous ont été identifiés dans des études publiées portant sur des solutions d'acides aminés ayant la même composition que LysaKare en ce qui concerne la teneur en acides aminés. Ces études ont inclus plus de 900 patients recevant plus de 2 500 doses d'arginine et de lysine pendant une PRRT comportant différents analogues radiomarqués de la somatostatine.

Les effets indésirables sont répertoriés conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA et de leur fréquence. Les fréquences sont classées en catégories, comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables

Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperkaliémie	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Vertiges	Fréquence indéterminée
Céphalées	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	
Bouffées congestives	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Douleurs abdominales	Fréquence indéterminée

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de sur-hydratation ou de surcharge en solutés, l'élimination doit être favorisée par une diurèse forcée et des mictions fréquentes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : tous autres médicaments, médicaments détoxifiants dans un traitement antinéoplasique, Code ATC : V03AF11

Mécanisme d'action

L'arginine et la lysine subissent une filtration glomérulaire et, par compétition, interfèrent avec la résorption rénale du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide, diminuant ainsi la dose de radiations administrée au rein.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'arginine et la lysine se fondent sur les études publiées, dans lesquelles sont utilisées des solutions ayant la même teneur en arginine et en lysine que LysaKare.

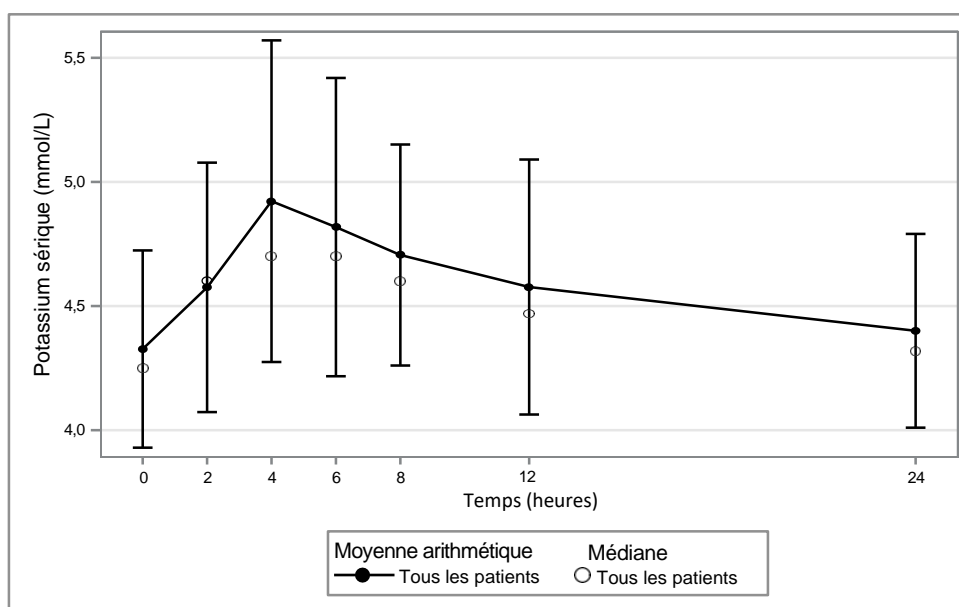
Les toxicités observées à la suite de l'administration d'une PRRT sont directement dues à la dose de radiations absorbée par les organes. Les organes des reins jouent un rôle prépondérant dans la toxicité du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide et limitent la dose si des acides aminés ne sont pas administrés pour diminuer l'absorption et la rétention rénales.

Une étude de dosimétrie comprenant 6 patients a montré qu'une solution d'acides aminés à 2,5 % de lysine-arginine permettait de diminuer d'environ 47 % l'exposition rénale aux radiations par rapport à l'absence de traitement, sans avoir d'effet sur l'absorption du lutécium (^{177}Lu) oxodotréotide par la tumeur. Cette diminution de l'exposition des reins aux radiations atténue le risque de lésions rénales dues aux radiations.

D'après une publication sur la plus grande étude menée sur l'utilisation d'arginine et de lysine aux mêmes quantités que dans LysaKare, la dose moyenne absorbée par les reins, déterminée par dosimétrie par imagerie planaire, était de $20,1 \pm 4,9$ Gy, soit en-dessous du seuil établi d'apparition de toxicités rénales, qui est de 23 Gy.

Une étude multicentrique ouverte de phase IV a été menée pour évaluer l'effet de LysaKare sur les concentrations sériques de potassium et caractériser le profil de sécurité. Un total de 41 patients atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (GEP-NET) positives au récepteur de la somatostatine (SSTR) et éligibles à un traitement à l'oxodotréotide au lutécium (^{177}Lu) ont reçu LysaKare sans PRRT. Le critère d'évaluation principal était l'évaluation des taux de potassium sérique après l'administration de LysaKare à 2, 4, 6, 8, 12 et 24 heures. Chez les 25 patients évaluable pour l'analyse primaire, le taux moyen (SD) de potassium sérique avant l'administration était de 4,33 (0,39) mmol/L et a atteint un maximum de 4,92 (0,65) mmol/L 4 heures après l'administration, avec une variation absolue moyenne (SD) de 0,60 (0,67) mmol/L, puis est revenu progressivement autour du niveau pré-administration 24 heures après l'administration avec un taux moyen de potassium sérique de 4,40 (0,39) mmol/L et une variation absolue moyenne du potassium sérique de 0,07 (0,39) mmol/L (Figure 1). La moyenne (SD) de la variation maximale du potassium sérique était de 0,82 (0,617) mmol/L, (écart : -0,6 à 2,6 mmol/L). Le délai médian (intervalle) de la variation maximale du potassium sérique était de 4,3 heures (2 à 24 heures).

Figure 1 Profils de concentration moyenne (SD) en fonction du temps des niveaux de potassium sérique



Aucun événement indésirable grave entraînant une interruption ou un arrêt du traitement n'a été signalé au cours de cette étude. Dans l'ensemble, le profil de sécurité de LysaKare reste cohérent avec le profil de sécurité actuel tel qu'il a été présenté sur la base de la littérature et de la pratique clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'arginine et la lysine sont des acides aminés naturellement présents, qui suivent des étapes pharmacocinétiques physiologiques et des processus biochimiques après la perfusion.

Absorption

LysaKare est destiné à une utilisation intraveineuse, il est donc 100 % biodisponible.

Distribution

On observe des élévations transitoires des taux plasmatiques d'arginine et de lysine après l'administration intraveineuse, à la suite de quoi les acides aminés hautement hydrosolubles sont rapidement distribués dans les tissus et les fluides corporels.

Biotransformation

Comme d'autres acides aminés naturellement présents, l'arginine et la lysine servent de blocs de construction dans le cadre de l'anabolisme des protéines et de précurseurs pour plusieurs autres produits, dont l'oxyde nitrique, l'urée, la créatinine et l'acétyl-coenzyme A.

Élimination

L'arginine et la lysine sont rapidement distribuées. D'après une étude, dans laquelle on a perfusé 30 g d'arginine sur 30 minutes, l'élimination plasmatique des acides aminés est au moins biphasique ou triphasique et les taux reviennent à leur valeur initiale dans les 6 heures suivant l'administration. La clairance rapide initiale se fait par filtration glomérulaire dans le rein au cours des 90 premières minutes suivant la perfusion. La quantité restante d'acides aminés est éliminée par la clairance non rénale.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques, aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur l'utilisation de l'arginine et de la lysine à la même dose que dans LysaKare et pour la même indication.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude non clinique n'a été menée sur LysaKare.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche de perfusion fabriquée en polypropylène (PP) contenant 1 000 mL de solution, emballée dans des films transparents multicouches.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament est réservé à un usage unique.

Ne pas retirer l'unité du suremballage avant d'être prêt à utiliser le médicament.

Ne pas utiliser si le suremballage a déjà été ouvert ou est endommagé. Le suremballage est une barrière anti-humidité.

Ne pas reconnecter les poches partiellement utilisées.

LysaKare ne doit pas être dilué.

Ne pas utiliser les solutions troubles ou contenant des dépôts. Cela peut indiquer que le produit est instable ou que la solution a été contaminée.

Une fois que le contenant a été ouvert, le contenu doit être immédiatement utilisé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1381/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juillet 2019

Date du dernier renouvellement : 25 avril 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Films transparents multicouches

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LysaKare 25 g/25 g solution pour perfusion
chlorhydrate de L-arginine/chlorhydrate de L-lysine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque poche de 1 000 mL contient 25 g de chlorhydrate de L-arginine et 25 g de chlorhydrate de L-lysine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

1 000 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

Réservé à un usage unique.

Ne pas retirer du suremballage avant d'être prêt à utiliser le médicament.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas reconnecter les poches partiellement utilisées.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1381/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**Poche de perfusion en polypropylène (PP)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LysaKare 25 g/25 g solution pour perfusion
chlorhydrate de L-arginine/chlorhydrate de L-lysine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque poche de 1 000 mL contient 25 g de chlorhydrate de L-arginine et 25 g de chlorhydrate de L-lysine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

1 000 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

Réservé à un usage unique.

Ne pas retirer du suremballage avant d'être prêt à utiliser le médicament.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas reconnecter les poches partiellement utilisées.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1381/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information du patient

LysaKare 25 g/25 g solution pour perfusion chlorhydrate de L-arginine/chlorhydrate de L-lysine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que LysaKare et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LysaKare
3. Comment utiliser LysaKare
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LysaKare
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que LysaKare et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que LysaKare ?

LysaKare contient deux substances actives, l'arginine et la lysine, qui sont deux acides aminés différents. Elles appartiennent à un groupe de médicaments utilisés pour soulager les effets secondaires des médicaments anticancéreux.

Dans quel cas LysaKare est-il utilisé ?

LysaKare est utilisé chez les patients adultes pour protéger les reins des rayonnements non nécessaires pendant le traitement par Lutathera (lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide), un médicament radioactif utilisé pour traiter certaines tumeurs.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LysaKare

Suivez soigneusement toutes les instructions de votre médecin. Comme vous allez recevoir un autre traitement, Lutathera, en même temps que LysaKare, **lisez aussi attentivement la notice du Lutathera que cette notice.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

N'utilisez jamais LysaKare

- si vous êtes allergique à l'arginine, à la lysine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez un taux sanguin élevé de potassium (hyperkaliémie).

Avertissements et précautions

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous, informez votre médecin avant d'utiliser LysaKare :

- si vous avez les pieds et les chevilles enflés, trop ou pas assez d'urine, des démangeaisons ou de la difficulté à reprendre votre souffle (signes et symptômes d'une maladie rénale chronique).
- si vous avez des démangeaisons, une peau jaunâtre ou le blanc de vos yeux jauni, si vous avez des nausées ou des vomissements, de la fatigue, une perte d'appétit, des douleurs au niveau de la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen), des urines foncées ou brunâtres, ou si vous saignez ou avez des ecchymoses plus facilement que d'habitude (signes et symptômes d'une maladie du foie).

- si vous souffrez d'essoufflement, de difficultés respiratoires en position couchée et d'un gonflement des pieds ou des jambes (signes et symptômes d'insuffisance cardiaque).

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes pendant le traitement par LysaKare :

- si vous vous sentez fatigué, si vous perdez l'appétit, si vous remarquez des changements dans votre rythme cardiaque et/ou si vous avez des difficultés à penser clairement (signes et symptômes d'acidose métabolique),
- si vous souffrez d'essoufflement, de faiblesse, d'engourdissement, de douleurs thoraciques, de palpitations et/ou d'un rythme cardiaque anormal (signes et symptômes d'un taux élevé de potassium dans le sang (hyperkaliémie)).

Suivez les conseils de votre médecin sur la quantité de liquide à boire le jour de votre traitement afin de rester bien hydraté.

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, vous pourriez être plus susceptible de souffrir de problèmes rénaux et votre médecin déterminera, sur la base des résultats des tests sanguins, si vous pouvez recevoir un traitement par LysaKare.

Surveillance avant et pendant votre traitement par LysaKare

Votre médecin vous demandera de passer un premier examen sanguin pour vérifier si vous êtes éligible à ce traitement, puis des examens sanguins réguliers pendant le traitement pour détecter les effets secondaires le plus tôt possible. Si nécessaire, l'activité électrique de votre cœur sera également vérifiée à l'aide d'un test appelé électrocardiogramme (ECG). En fonction des résultats, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Le médecin vérifiera votre taux sanguin de potassium et le corrigera avant le début de la perfusion s'il est trop élevé. Le médecin vérifiera aussi votre fonction rénale et hépatique avant le début de la perfusion. Pour connaître les autres examens qui doivent être effectués avant votre traitement, veuillez lire la notice de Lutathera.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être donné aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans car on ne sait pas s'il peut être utilisé en toute sécurité et de manière efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et LysaKare

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Lutathera ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes car les radiations sont dangereuses pour le bébé à naître et l'allaitement doit être évité pendant le traitement par Lutathera.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que LysaKare puisse affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser LysaKare

La dose recommandée de solution de LysaKare est d'1 L (1 000 mL). Vous devez recevoir la dose complète de LysaKare, quels que soient les ajustements posologiques de Lutathera.

LysaKare est administré par une perfusion dans une veine. La perfusion de LysaKare débutera 30 minutes avant l'administration de Lutathera et durera 4 heures.

Les patients qui reçoivent des perfusions d'acides aminés ressentent généralement des nausées et des vomissements. Des médicaments vous seront donc administrés 30 minutes avant la perfusion de LysaKare pour prévenir des nausées et vomissements.

Si vous avez reçu plus de LysaKare que vous n'auriez dû

LysaKare sera administré dans un cadre médical contrôlé et se présentera sous la forme d'une poche de perfusion contenant une dose unique. Il est donc peu probable que vous receviez plus de solution pour perfusion que vous ne devriez car votre médecin vous surveillera pendant le traitement. Cependant, si un surdosage survenait, vous recevriez un traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables pourraient être graves

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- vomissements
- nausées

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- taux de potassium élevé (observé dans les examens sanguins)
- douleurs abdominales (au ventre)
- vertiges

Autres effets indésirables possibles:

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- maux de tête
- bouffées congestives

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit à l'Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver LysaKare

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Il est de la responsabilité du spécialiste de conserver, d'utiliser et d'éliminer correctement ce médicament dans des locaux appropriés. Vous recevrez LysaKare dans un cadre médical contrôlé.

Les informations suivantes sont destinées au spécialiste de la santé chargé de vos soins.

N'utilisez pas ce médicament :

- si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des dépôts ;
- si le suremballage a déjà été ouvert ou est endommagé ;
- si la poche de perfusion est endommagée ou présente des fuites.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient LysaKare

- Les substances actives sont l'arginine et la lysine.
Chaque poche de perfusion contient 25 g de chlorhydrate de L-arginine et 25 g de chlorhydrate de L-lysine.
- L'autre composant est l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente LysaKare et contenu de l'emballage extérieur

LysaKare 25 g/25 g solution pour perfusion est une solution pour perfusion limpide et incolore, exempte de particules visibles et est contenue dans une poche flexible en plastique à usage unique. Chaque poche de perfusion contient 1 L de solution de LysaKare.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.