

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LysaKare 25 g/25 g soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una sacca da 1 000 mL contiene 25 g di L-arginina cloridrato e 25 g di L-lisina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida, incolore e priva di particelle visibili

pH: da 5,1 a 6,1

Osmolalità: da 420 a 480 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LysaKare è indicato per ridurre l'esposizione renale alle radiazioni durante la radioterapia recettoriale con peptidi marcati (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*, PRRT) con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

LysaKare è indicato per la somministrazione con la radioterapia recettoriale con peptidi marcati (PRRT) con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide. Pertanto deve essere somministrato esclusivamente da personale sanitario esperto nell'uso della radioterapia recettoriale con peptidi marcati (PRRT).

Posologia

Adulti

Il regime di trattamento raccomandato negli adulti consiste nell'infusione di una sacca intera di LysaKare in concomitanza con l'infusione di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide, anche quando i pazienti necessitano di una riduzione della dose della radioterapia recettoriale con peptidi marcati (PRRT).

Antiemetici

Per ridurre l'incidenza di nausea e vomito si raccomanda il pretrattamento con un antiemetico 30 minuti prima di avviare l'infusione di LysaKare. In caso di nausea o vomito severi durante l'infusione di LysaKare, nonostante la somministrazione preventiva di un antiemetico, può essere somministrato un antiemetico di una diversa classe farmacologica.

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'antiemetico per le istruzioni sulla somministrazione.

Popolazioni speciali

Anziani

Ci sono dati limitati sull'uso di LysaKare in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzionalità renale ridotta e pertanto occorre prestare attenzione nel determinarne l'idoneità al trattamento in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

L'uso dell'arginina e della lisina nei pazienti con compromissione epatica severa non è stato specificatamente studiato. (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

A causa delle potenziali complicanze cliniche correlate al sovraccarico di volume ed all'aumento del potassio sierico associati all'uso di LysaKare, questo medicinale non deve essere somministrato in pazienti con clearance della creatinina <30 mL/min.

E' necessario prestare attenzione quando si usa LysaKare in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, a causa di un potenziale aumento del rischio di iperkaliemia transitoria in questi pazienti. Il profilo farmacocinetico e la sicurezza di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide in pazienti con compromissione renale severa al basale (clearance della creatinina <30 mL/min secondo la formula di Cockcroft-Gault) o con malattia renale allo stadio terminale non sono stati studiati. Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide è controindicato in pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina <30 mL/min. Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina <40 mL/min al basale (utilizzando la formula di Cockcroft-Gault). Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina ≥ 40 mL/min al basale e pertanto il rapporto beneficio/rischio per questi pazienti deve essere sempre valutato attentamente. Ciò deve tenere in considerazione la possibilità di un rischio aumentato di iperkaliemia transitoria in questi pazienti (vedere il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di LysaKare nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Per raggiungere la protezione renale ottimale, LysaKare deve essere somministrato come infusione della durata di 4 ore (250 mL/ora) iniziando 30 minuti prima della somministrazione di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide.

Il metodo di infusione di LysaKare e lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide è attraverso un accesso venoso separato in ciascun braccio del paziente. Tuttavia, se non è possibile utilizzare due linee endovenose a causa di un accesso venoso insufficiente o di una preferenza istituzionale/clinica, LysaKare e lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide possono essere infusi attraverso la stessa linea mediante una valvola a tre vie, tenendo in considerazione la portata e il mantenimento dell'accesso venoso. La dose della soluzione di amminoacidi non deve essere ridotta anche se viene somministrata una dose ridotta di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Iperkaliemia clinicamente significativa preesistente se non adeguatamente corretta prima dell'inizio dell'infusione con LysaKare (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Iperkaliemia

Nella maggior parte dei pazienti che ricevono LysaKare si verifica un aumento transitorio dei livelli di potassio sierico, con i livelli massimi di potassio sierico raggiunti approssimativamente 4-5 ore dopo l'inizio dell'infusione che normalmente ritornano ai livelli normali entro 24 ore dall'inizio dell'infusione della soluzione di aminoacidi. Questi aumenti sono generalmente lievi e transitori. I pazienti con ridotta clearance della creatinina possono essere maggiormente a rischio di iperkaliemia transitoria (vedere "Compromissione renale" nel paragrafo 4.4).

I livelli sierici di potassio devono essere controllati prima di ogni somministrazione di LysaKare. Se si determina iperkaliemia, è necessario controllare l'anamnesi del paziente per storia di iperkaliemia e l'assunzione di eventuali medicinali concomitanti. L'iperkaliemia deve essere corretta di conseguenza prima di avviare l'infusione (vedere paragrafi 4.3 e 5.1).

Nei casi di iperkaliemia clinicamente significativa, i pazienti devono essere ricontrrollati prima dell'infusione di LysaKare per confermare che l'iperkaliemia sia stata corretta con successo (vedere paragrafo 5.1). I pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni e sintomi di iperkaliemia quali dispnea, debolezza, intorpidimento, dolore toracico e manifestazioni cardiache (anomalie della conduzione e aritmie cardiache). Prima di dimettere il paziente deve essere eseguito un elettrocardiogramma (ECG).

Durante l'infusione devono essere monitorati i parametri vitali, indipendentemente dai livelli sierici basali di potassio. I pazienti devono essere incoraggiati a rimanere idratati (ad es. bere 1 bicchiere d'acqua ogni ora) e a urinare frequentemente prima, il giorno stesso e il giorno dopo la somministrazione per facilitare l'eliminazione del potassio sierico in eccesso.

Se insorgono sintomi di iperkaliemia durante l'infusione con LysaKare, devono essere adottate misure correttive appropriate. In caso di iperkaliemia sintomatica severa, deve essere considerata l'interruzione dell'infusione di LysaKare, che deve tenere in considerazione il rapporto beneficio/rischio della protezione renale rispetto all'iperkaliemia acuta.

Compromissione renale

L'uso dell'arginina e della lisina nei pazienti con compromissione renale non è stato specificamente studiato. L'arginina e la lisina vengono sostanzialmente escrete e riassorbite a livello renale, e da ciò dipende la loro efficacia nel ridurre l'esposizione renale alle radiazioni. A causa delle potenziali complicanze cliniche correlate al sovraccarico di volume e all'aumento del potassio sierico associati all'uso di LysaKare, questo medicinale non deve essere somministrato in pazienti con clearance della creatinina <30 mL/min. La funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina) deve essere controllata prima di ogni somministrazione.

E' necessario prestare attenzione quando si usa LysaKare in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, a causa di un potenziale aumento del rischio di iperkaliemia transitoria in questi pazienti. Il profilo farmacocinetico e la sicurezza di lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide non sono stati studiati in pazienti con compromissione renale severa al basale (clearance della creatinina <30 mL/min secondo la formula di Cockcroft-Gault) o con malattia renale allo stadio terminale. Il trattamento con lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide è controindicato in pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina <30 mL/min. Il trattamento con lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina <40 mL/min al basale (utilizzando la formula di Cockcroft-Gault). Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina ≥40 mL/min al basale e pertanto il rapporto beneficio/rischio per questi pazienti deve essere sempre valutato attentamente. Ciò deve tenere in considerazione la possibilità di un rischio aumentato di iperkaliemia transitoria in questi pazienti.

Compromissione epatica

L'uso dell'arginina e della lisina nei pazienti con compromissione epatica severa non è stato studiato. La funzionalità epatica (alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST], albumina, bilirubina) deve essere controllata prima di ogni somministrazione.

Bisogna fare attenzione quando si usa LysaKare in pazienti con compromissione epatica severa e nel caso di bilirubinemia totale >3 volte il limite superiore della norma o di una combinazione di albuminemia <30 g/L e rapporto internazionale normalizzato (INR) >1,5 durante il trattamento. In tali circostanze il trattamento con il lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide non è raccomandato.

Insufficienza cardiaca

A causa delle potenziali complicanze cliniche correlate al sovraccarico di volume, è necessario fare attenzione con l'uso di arginina e lisina nei pazienti con insufficienza cardiaca severa definita di grado III o IV secondo la classificazione NYHA (New York Heart Association).

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide non è raccomandato nei pazienti con severa insufficienza cardiaca definita di grado III o IV secondo la classificazione NYHA. Pertanto per questi pazienti deve essere sempre attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio, tenendo conto del volume e dell'osmolalità della soluzione di LysaKare.

Acidosi metabolica

L'acidosi metabolica è stata osservata con soluzioni di amminoacidi complessi somministrate come parte di protocolli di nutrizione parenterale totale (TPN). Cambiamenti nell'equilibrio acido-base alterano l'equilibrio del potassio extracellulare-intracellulare e lo sviluppo dell'acidosi può essere associato a rapidi aumenti del potassio nel plasma. Con LysaKare è stata osservata anche acidosi metabolica sulla base dei soli parametri di laboratorio, che di solito si è risolta entro 24 ore dalla somministrazione e senza sintomi clinici.

Quando LysaKare viene somministrato con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide, fare riferimento anche al paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide per ulteriori avvertenze specifiche sul trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Non sono attese interazioni con altri medicinali dal momento che non ci sono informazioni che altri medicinali siano riassorbiti mediante lo stesso meccanismo di riassorbimento renale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nelle donne in età fertile (vedere paragrafo 4.1).

Contraccezione nei maschi e nelle femmine

Non sono stati condotti studi negli animali sulla tossicità dello sviluppo con LysaKare. Poiché LysaKare è utilizzato con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide, agli uomini e alle donne potenzialmente in età fertile deve essere consigliato di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide. Fare riferimento anche al paragrafo 4.6 del RCP di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide per ulteriori indicazioni specifiche sul trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide.

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso dell'arginina e della lisina nelle donne in gravidanza.

Non esiste alcun uso rilevante di questo medicinale nelle donne in gravidanza. LysaKare è utilizzato con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide, che, a causa del rischio associato alle radiazioni ionizzanti, è controindicato durante la gravidanza, accertata o sospetta, e quando lo stato di gravidanza non sia stato escluso. Fare riferimento anche al paragrafo 4.6 del RCP di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide per ulteriori indicazioni specifiche sul trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide.

Non sono stati condotti studi negli animali sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

L'arginina e la lisina, che sono amminoacidi presenti in natura, sono escreti nel latte materno, ma non è probabile che abbiano effetti sui neonati/lattanti allattati con latte materno. L'allattamento con latte materno deve essere evitato durante il trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti dell'arginina e della lisina sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

LysaKare non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

I dati sul profilo di sicurezza della soluzione per infusione di arginina e lisina senza co-somministrazione della radioterapia recettoriale con peptidi radiomarcanti (PRRT) (vedere paragrafo 5.1), che comprende anche la premedicazione con antiemetici e spesso l'uso concomitante di analoghi della somatostatina a breve durata d'azione, sono limitati.

Le principali reazioni avverse correlate principalmente alla soluzione di amminoacidi sono nausea (circa il 25%), vomito (circa il 10%) e iperkaliemia. Le reazioni avverse sono per lo più da lievi a moderate.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono state identificate in pubblicazioni di studi riguardanti soluzioni di amminoacidi che avevano la stessa composizione di LysaKare in termini di contenuto di amminoacidi. Questi studi sono stati condotti su oltre 900 pazienti che hanno ricevuto più di 2 500 dosi di arginina e lisina durante la radioterapia recettoriale con peptidi radiomarcanti (PRRT) con vari analoghi della somatostatina radiomarcanti.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza. Le frequenze sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazione avversa	Categoria di frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Iperkaliemia	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Capogiro	Non nota
Cefalea	Non nota
Patologie vascolari	
Rossore	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Nausea	Molto comune
Vomito	Molto comune
Dolore addominale	Non nota

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di iperidratazione o sovraccarico di soluti, deve essere favorita l'eliminazione con diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti terapeutici, agenti detossificanti per trattamento antineoplastico; codice ATC: V03AF11

Meccanismo d'azione

L'arginina e la lisina subiscono il processo di filtrazione glomerulare e, per un meccanismo competitivo, interferiscono con l'assorbimento renale del lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide, riducendo la dose di radiazioni che arrivano al rene.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica dell'arginina e della lisina si basano sulla letteratura pubblicata di studi che hanno utilizzato soluzioni con lo stesso contenuto di arginina e lisina di LysaKare.

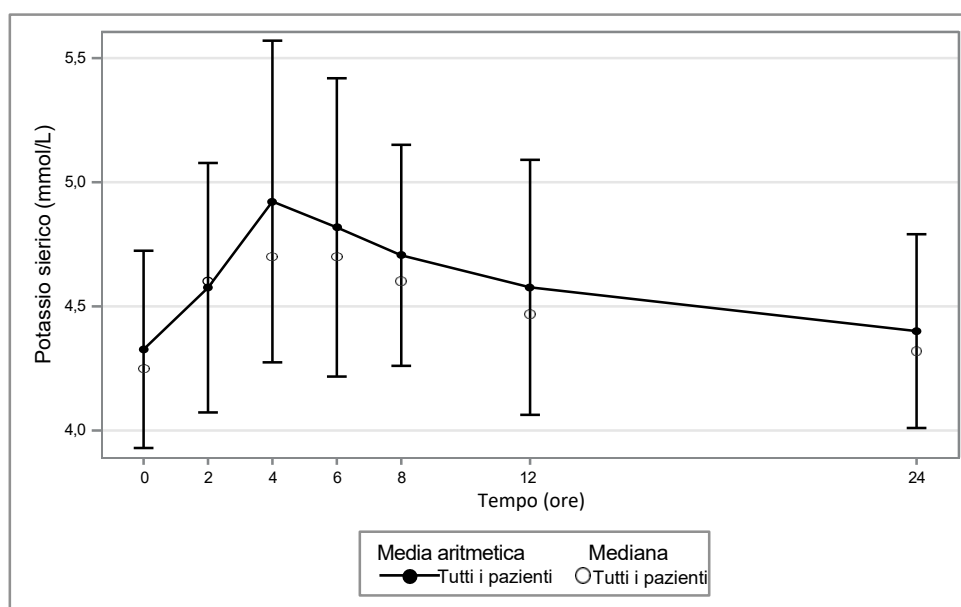
Le tossicità osservate dopo la somministrazione della radioterapia recettoriale con peptidi radiomarcanti (PRRT) sono direttamente causate dalla dose di radiazioni assorbita dagli organi. I reni sono organi critici per la tossicità di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide e dose limitante se non vengono somministrati amminoacidi per ridurre la captazione e la ritenzione renali.

Uno studio sulla dosimetria che ha incluso 6 pazienti ha dimostrato che la soluzione amminoacidica con lisina-arginina al 2,5% ha ridotto l'esposizione renale alle radiazioni del 47% circa rispetto a nessun trattamento, senza effetti sulla captazione tumorale di lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide. La riduzione dell'esposizione renale alle radiazioni riduce il rischio di traumatismo renale indotto dalle radiazioni.

In base a una pubblicazione del più grande studio condotto utilizzando le stesse quantità di arginina e lisina di LysaKare, la dose media assorbita dal rene, determinata mediante dosimetria con imaging planare, è stata di $20,1 \pm 4,9$ Gy, inferiore alla soglia stabilita per la tossicità renale di 23 Gy.

Uno studio multicentrico di fase IV in aperto è stato condotto per valutare l'effetto di LysaKare sulle concentrazioni sieriche di potassio e la definizione del profilo di sicurezza. Un totale di 41 pazienti con tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NETs), positivi al recettore della somatostatina (SSTR), che erano eleggibili al trattamento con lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide, hanno ricevuto LysaKare senza PRRT. L'endpoint primario era valutare i livelli sierici di potassio dopo somministrazione di LysaKare a 2, 4, 6, 8, 12 e 24 ore. In 25 pazienti valutabili per l'analisi primaria, il livello sierico medio (DS) di potassio pre-dose era di 4,33 (0,39) mmol/L ed ha raggiunto il picco a 4,92 (0,65) mmol/L 4 ore dopo la somministrazione, con una variazione assoluta media (DS) di 0,60 (0,67) mmol/L; successivamente è tornato gradualmente a circa il livello pre-dose 24 ore dopo la somministrazione, con un livello medio di potassio sierico di 4,40 (0,39) mmol/L e una variazione sierica media assoluta di 0,07 (0,39) mmol/L (Figura 1). La media (DS) della variazione massima del potassio sierico è stata di 0,82 (0,617) mmol/L (intervallo: da -0,6 a 2,6 mmol/L). Il tempo mediano (intervallo) alla variazione massima del potassio sierico è stato di 4,3 ore (da 2 a 24 ore).

Figura 1 Profili medi concentrazione-tempo (DS) per i livelli sierici di potassio



Durante questo studio non sono stati riportati eventi avversi gravi che hanno portato all'interruzione o alla sospensione del trattamento. Nel complesso, il profilo di sicurezza di LysaKare rimane coerente con l'attuale profilo di sicurezza presentato sulla base della letteratura e della pratica clinica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'arginina e la lisina sono amminoacidi presenti in natura che seguono in maniera fisiologica le fasi farmacocinetiche e i processi biochimici dopo l'infusione.

Assorbimento

LysaKare viene somministrato per via endovenosa ed è quindi completamente biodisponibile.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa, sono stati osservati aumenti transitori dell'arginina e della lisina nel plasma, dopo di che gli amminoacidi altamente idrosolubili vengono rapidamente distribuiti nei tessuti e nei fluidi corporei.

Biotrasformazione

Come altri amminoacidi presenti in natura, l'arginina e la lisina sono elementi costitutivi dell'anabolismo proteico e precursori di numerosi altri prodotti, compresi l'ossido nitrico, l'urea, la creatinina e l'acetil-coenzima A.

Eliminazione

L'arginina e la lisina sono distribuite rapidamente. In base a uno studio con 30 g di arginina infusi nell'arco di 30 minuti, l'eliminazione plasmatica degli amminoacidi segue almeno un declino bifasico o trifasico, con livelli che ritornano a quelli basali entro 6 ore dopo la somministrazione. Una clearance rapida iniziale avviene attraverso la filtrazione glomerulare nei reni nei primi 90 minuti dopo l'infusione. Gli amminoacidi rimanenti vengono eliminati mediante clearance non renale.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati farmacocinetici disponibili sull'uso dell'arginina e della lisina alla stessa dose di LysaKare e per la stessa indicazione nei pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici con LysaKare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacca per infusione in polipropilene (PP) contenente 1 000 mL di soluzione, avvolta in film multistrato trasparenti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Medicinale solo per uso singolo.

Non rimuovere l'unità dall'involucro fino a che non si è pronti all'uso.

Non utilizzare se l'involucro è stato precedentemente aperto o danneggiato. L'involucro costituisce una barriera contro l'umidità.

Non ricollegare sacche parzialmente utilizzate.

LysaKare non deve essere diluito.

Non usare soluzioni torbide o con depositi. Ciò può indicare che la proteina è instabile o che la soluzione è stata contaminata.

Dopo l'apertura del contenitore, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1381/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 2019

Data del rinnovo più recente: 25 aprile 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Film multistrato trasparenti

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LysaKare 25 g/25 g soluzione per infusione
L-arginina cloridrato/ L-lisina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni sacca da 1 000 mL contiene 25 g di L-arginina cloridrato e 25 g di L-lisina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

1 000 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.
Solo per uso singolo.
Non rimuovere dall'involucro fino a che non si è pronti all'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non ricollegare sacche parzialmente utilizzate.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1381/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Sacca per infusione in polipropilene (PP)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LysaKare 25 g/25 g soluzione per infusione
L-arginina cloridrato/ L-lisina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni sacca da 1 000 mL contiene 25 g di L-arginina cloridrato e 25 g di L-lisina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

1 000 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.
Solo per uso singolo.
Non rimuovere dall'involucro fino a che non si è pronti all'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non ricollegare sacche parzialmente utilizzate.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1381/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

LysaKare 25 g/25 g soluzione per infusione

L-arginina cloridrato/ L-lisina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è LysaKare e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere LysaKare
3. Come viene somministrato LysaKare
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LysaKare
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è LysaKare e a cosa serve

Cos'è LysaKare

LysaKare contiene i principi attivi arginina e lisina, due amminoacidi diversi. Appartiene a un gruppo di medicinali utilizzati per ridurre gli effetti indesiderati dei farmaci antitumorali.

A cosa serve LysaKare

LysaKare è usato in pazienti adulti per proteggere i reni dalle radiazioni non necessarie durante il trattamento con Lutathera (lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide), un medicinale radioattivo utilizzato per trattare certi tumori.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere LysaKare

Segua attentamente le istruzioni del medico. Dal momento che riceverà un altro trattamento, Lutathera, con LysaKare, **legga attentamente il foglio illustrativo di Lutathera insieme a questo foglio.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Non deve ricevere LysaKare

- se è allergico all'arginina, alla lisina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha livelli di potassio nel sangue elevati (iperkaliemia).

Avvertenze e precauzioni

Se qualcuna di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di ricevere LysaKare:

- se ha piedi e caviglie gonfi, urina troppo o troppo poco, prurito o problemi a respirare (segni e sintomi di malattia renale cronica).
- se ha prurito, pelle gialla o se il bianco degli occhi diventa giallo, se ha nausea o vomito, stanchezza, perdita di appetito, dolore nella parte superiore destra dello stomaco (addome), urine scure o marroni, o se sanguina o sviluppa ematomi più facilmente del normale (segni e sintomi di malattia del fegato).
- se manifesta respiro corto, difficoltà respiratorie quando è sdraiato e gonfiore dei piedi o delle gambe (segni e sintomi di insufficienza cardiaca).

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento con LysaKare:

- se si sente stanco, perde l'appetito, nota cambiamenti nel battito cardiaco e/o ha difficoltà a pensare con chiarezza (segni e sintomi di acidosi metabolica).
- se manifesta respiro corto, debolezza, intorpidimento, dolore toracico, palpitazioni e/o ritmo cardiaco anormale (segni e sintomi di alti livelli di potassio nel sangue (iperkaliemia)).

Segua i consigli del suo medico su quanto bere il giorno del trattamento per rimanere ben idratato.

Se ha un'età pari o superiore a 65 anni, può avere maggiori probabilità di avere problemi ai reni e, sulla base dei risultati degli esami del sangue, il medico stabilirà se può ricevere il trattamento con LysaKare.

Monitoraggio prima e durante il trattamento con LysaKare

Il medico le chiederà di effettuare un'analisi del sangue iniziale per controllare se è idoneo a ricevere questo trattamento e poi analisi del sangue regolari durante il trattamento per rilevare tempestivamente eventuali effetti collaterali. Se necessario, verrà controllata anche l'attività elettrica del suo cuore con un esame chiamato elettrocardiogramma (ECG). Sulla base dei risultati, il medico può decidere di interrompere il trattamento.

Il medico controllerà il livello di potassio nel sangue e lo correggerà prima di iniziare l'infusione se è troppo elevato. Il medico controllerà anche la funzionalità renale ed epatica prima di iniziare l'infusione. Per altri esami che devono essere eseguiti prima del trattamento, legga il foglio illustrativo di Lutathera.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non è noto se sia sicuro ed efficace in questo gruppo di età.

Altri medicinali e LysaKare

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale poiché Lutathera non deve essere usato nelle donne in gravidanza in quanto le radiazioni sono pericolose per il nascituro e l'allattamento al seno deve essere evitato durante il trattamento con Lutathera.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che LysaKare influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

3. Come viene somministrato LysaKare

La dose raccomandata della soluzione LysaKare è 1 L (1 000 mL). Deve ricevere la dose completa di LysaKare, indipendentemente da qualsiasi aggiustamento della dose di Lutathera.

LysaKare è somministrato come infusione (flebo) in una vena. L'infusione di LysaKare inizierà 30 minuti prima della somministrazione di Lutathera e durerà per un periodo di 4 ore.

Nei pazienti che ricevono infusioni di aminoacidi si manifestano comunemente nausea e vomito. Pertanto, 30 minuti prima dell'infusione di LysaKare le verranno somministrati medicinali per prevenire la nausea e il vomito.

Se riceve più LysaKare di quanto deve

LysaKare sarà somministrato in una struttura clinica controllata ed è fornito sotto forma di una sacca monodose. Pertanto, è improbabile che riceva più infusione di quanto deve poiché il medico la monitorerà durante il trattamento. Tuttavia, in caso di sovradosaggio riceverà il trattamento appropriato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- vomito
- nausea

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- livelli di potassio elevati (osservati negli esami del sangue)
- dolore addominale (pancia)
- capogiro

Altri possibili effetti indesiderati

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- mal di testa
- rossore

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LysaKare

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non dovrà conservare questo medicinale. La conservazione, l'uso e lo smaltimento corretti di questo medicinale sono sotto la responsabilità dello specialista in locali appropriati. Riceverà LysaKare in una struttura clinica controllata.

Le informazioni seguenti sono destinate solo allo specialista incaricato della sua cura.

Non usi questo medicinale:

- se nota che la soluzione è torbida o presenta depositi.
- se l'involucro è stato precedentemente aperto o danneggiato.
- se la sacca per infusione è danneggiata o presenta delle perdite.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LysaKare

- I principi attivi sono arginina e lisina.
Ogni sacca per infusione contiene 25 g di L-arginina cloridrato e 25 g di L-lisina cloridrato.
- L'altro componente è acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di LysaKare e contenuto della confezione

LysaKare 25 g/25 g soluzione per infusione è una soluzione limpida e incolore, priva di particelle visibili, ed è fornita in una sacca di plastica flessibile per uso singolo.

Ogni sacca per infusione contiene 1 L di soluzione LysaKare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

Produttore

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 2730

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

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 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 Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.