

BIJLAGE 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LysaKare 25 g/25 g oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén zak met 1.000 ml bevat 25 g L-argininehydrochloride en 25 g lysinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze oplossing, zonder zichtbare deeltjes

pH: 5,1 tot 6,1

Osmolaliteit: 420 tot 480 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LysaKare is geïndiceerd voor vermindering van renale blootstelling aan straling tijdens peptidereceptor-radionuclidetherapie (PRRT) met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

LysaKare is geïndiceerd voor toediening met PRRT met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide. Daarom mag het uitsluitend worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het gebruik van PRRT.

Dosering

Volwassenen

Het aanbevolen behandelingsschema bij volwassenen bestaat uit infusie van een volledige zak LysaKare gelijktijdig met de infusie van lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide, zelfs wanneer de dosis PRRT bij patiënten moet worden verlaagd.

Anti-emetica

Voorbehandeling met een anti-emeticum 30 minuten vóór aanvang van de LysaKare-infusie wordt aanbevolen om het optreden van misselijkheid en braken te verminderen. Bij ernstige misselijkheid of braken tijdens de infusie van LysaKare, ondanks toediening van een preventief anti-emeticum, kan een anti-emeticum van een andere farmacologische klasse worden toegediend.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van het anti-emeticum voor de toedieningsinstructies.

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van LysaKare bij patiënten van 65 jaar en ouder. Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie en daarom is voorzichtigheid geboden bij het bepalen van de geschiktheid op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie

Het gebruik van arginine en lysine is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Vanwege de kans op medische complicaties in verband met overmatige vochttoediening en een toename van serumkalium als gevolg van het gebruik van LysaKare, mag dit geneesmiddel niet worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van LysaKare bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min vanwege een mogelijk verhoogd risico op voorbijgaande hyperkaliëmie bij deze patiënten. Er is geen onderzoek gedaan naar het farmacokinetische profiel en de veiligheid van lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide bij patiënten die bij aanvang een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min met Cockcroft Gault-formule) of terminale nierinsufficiëntie hebben. Behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide bij patiënten met nierfalen met creatinineklaring < 30 ml/min is gecontra-indiceerd. Behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide bij patiënten met een creatinineklaring < 40 ml/min bij aanvang (met Cockcroft-Gault-formule) wordt niet aanbevolen. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring ≥ 40 ml/min bij aanvang, en bij deze patiënten moet de baten-risicoverhouding daarom altijd zorgvuldig worden afgewogen. Hierbij moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op voorbijgaande hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van LysaKare bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Om een optimale bescherming van de nieren te bereiken, moet LysaKare worden toegediend als een 4 uur durende infusie (250 ml/uur), startend 30 minuten vóór de toediening van lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide.

Infusie van LysaKare en lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide via een afzonderlijke veneuze toegangsweg in elk van de armen van de patiënt heeft de voorkeur. Als twee intraveneuze lijnen echter niet mogelijk zijn vanwege een slechte veneuze toegang of institutionele/klinische voorkeur, kunnen LysaKare en lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide via dezelfde lijn via een driewegkraan worden geïnfundeed, rekening houdend met de stroomsnelheid en het behoud van de veneuze toegang. De dosis van de aminozuuroplossing mag niet worden verlaagd, zelfs niet als een lagere dosis lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide wordt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reeds bestaande klinisch significante hyperkaliëmie indien niet adequaat gecorrigeerd alvorens de LysaKare-infusie te starten (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie

Een voorbijgaande verhoging van de serumkaliumspiegels treedt op bij de meeste patiënten die LysaKare krijgen, waarbij de maximale serumkaliumspiegels ongeveer 4 tot 5 uur na aanvang van de

infusie worden bereikt en doorgaans binnen 24 uur na de start van de infusie met aminozuuroplossing weer terugkeren naar de normale waarden. Dergelijke stijgingen zijn over het algemeen mild en tijdelijk. Patiënten met een verminderde creatinineklaring kunnen een verhoogd risico lopen op voorbijgaande hyperkaliëmie (zie “Verminderde nierfunctie” in rubriek 4.4).

De serumkaliumspiegels moeten vóór elke toediening met LysaKare worden getest. Als hyperkaliëmie wordt vastgesteld, dienen de voorgeschiedenis van de patiënt met betrekking tot hyperkaliëmie en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen te worden gecontroleerd. Hyperkaliëmie moet overeenkomstig worden gecorrigeerd alvorens de infusie te starten (zie rubrieken 4.3 en 5.1).

Bij klinisch significante hyperkaliëmie moeten de patiënten opnieuw worden getest vóór de LysaKare-infusie ter bevestiging dat de hyperkaliëmie met succes is gecorrigeerd (zie rubriek 5.1). Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van hyperkaliëmie, bijv. dyspneu, zwakte, een doof gevoel, pijn op de borst en cardiale verschijnselen (geleidingsafwijkingen, hartritmestoornissen). Voordat de patiënt wordt ontslagen dient een electrocardiogram (ecg) te worden uitgevoerd.

De vitale functies moeten tijdens de infusie worden gecontroleerd, ongeacht de serumkaliumspiegels bij aanvang. Patiënten moeten aangemoedigd worden om gehydrateerd te blijven (bijvoorbeeld 1 glas water per uur) en regelmatig te plassen vóór, op de dag van en de dag na toediening om de eliminatie van overtollig serumkalium te vergemakkelijken.

Indien er tijdens de LysaKare-infusie symptomen van hyperkaliëmie ontstaan, moeten gepaste corrigerende maatregelen worden genomen. Wanneer er sprake is van ernstige symptomatische hyperkaliëmie, dient stopzetting van de LysaKare-infusie te worden overwogen, waarbij de risico's en voordelen van bescherming van de nieren ten opzichte van acute hyperkaliëmie moeten worden afgewogen.

Verminderde nierfunctie

Het gebruik van arginine en lysine is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Arginine en lysine worden in aanzienlijke mate uitgescheiden en gereabsorbeerd door de nieren, en de werkzaamheid ervan voor het verminderen van blootstelling van de nieren aan straling is hiervan afhankelijk. Vanwege de kans op medische complicaties in verband met overmatige vochttoediening en een toename van serumkalium als gevolg van het gebruik van LysaKare, mag dit geneesmiddel niet worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min. Vóór elke toediening dient de nierfunctie (creatinine en creatinineklaring) te worden getest.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van LysaKare bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min vanwege een verhoogd risico op voorbijgaande hyperkaliëmie bij deze patiënten. Er is geen onderzoek gedaan naar het farmacokinetische profiel en de veiligheid van lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide bij patiënten die bij aanvang een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min met Cockcroft-Gault-formule) of terminale nierinsufficiëntie hebben. Behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide bij patiënten met nierfalen met creatinineklaring < 30 ml/min is gecontra-indiceerd. Behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide bij patiënten met een creatinineklaring < 40 ml/min bij aanvang wordt niet aanbevolen. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring ≥ 40 ml/min bij aanvang (met Cockcroft-Gault-formule) en bij deze patiënten moet de baten-risicoverhouding daarom altijd zorgvuldig worden afgewogen. Hierbij moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op voorbijgaande hyperkaliëmie.

Verminderde leverfunctie

Het gebruik van arginine en lysine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Vóór elke toediening dient de leverfunctie (alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT], albumine, bilirubine) te worden getest.

Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van LysaKare bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en in het geval van een totale bilirubinemie >3 keer de bovengrens van normaal of een combinatie van albuminemie <30 g/l en een internationale genormaliseerde ratio (INR) > 1,5 tijdens de behandeling. In deze omstandigheden is behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide niet aanbevolen.

Hartfalen

Vanwege de kans op medische complicaties in verband met overmatige vochttoediening is voorzichtigheid geboden met het gebruik van arginine en lysine bij patiënten met ernstig hartfalen, gedefinieerd als klasse III of IV volgens de *New York Heart Association* (NYHA) classificatie.

Voor patiënten met ernstig hartfalen, gedefinieerd als klasse III of IV volgens de NYHA-classificatie, is behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide niet aanbevolen. De baten-risicoverhouding voor deze patiënten moet daarom altijd zorgvuldig worden afgewogen, waarbij rekening wordt gehouden met het volume en de osmolaliteit van de LysaKare-oplossing.

Metabole acidose

Metabole acidose is waargenomen met complexe aminozuuroplossingen toegediend als onderdeel van protocollen voor totale parenterale voeding (TPV). Verschuivingen in het zuur-base-evenwicht veranderen het evenwicht van extracellulair-intracellulair kalium en de ontwikkeling van acidose kan gepaard gaan met snelle toenames van kalium in het plasma. Metabole acidose werd ook waargenomen bij LysaKare, uitsluitend op basis van laboratoriumparameters. Deze verdween doorgaans binnen 24 uur na toediening en zonder klinische symptomen.

LysaKare wordt toegediend met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide. Raadpleeg voor meer waarschuwingen specifiek voor de behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide daarom ook rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken van lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er worden geen interacties met andere geneesmiddelen verwacht, omdat er geen informatie is dat andere geneesmiddelen worden gereabsorbeerd door hetzelfde reabsorptiemechanisme van de nieren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er is geen relevant gebruik van dit geneesmiddel bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.1).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Er is geen dieronderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met LysaKare. Aangezien LysaKare gebruikt wordt met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide, dienen vruchtbare mannen en vrouwen te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide. Raadpleeg voor meer aanwijzingen specifiek voor de behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide ook rubriek 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken van lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van arginine en lysine bij zwangere vrouwen.

Er is geen relevant gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Lysakare wordt gebruikt met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide, dat vanwege het risico in verband met de ioniserende straling gecontra-indiceerd is tijdens vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten. Raadpleeg voor meer aanwijzingen specifiek voor de behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide ook rubriek 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken van lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide.

Er is geen onderzoek naar reproductietoxiciteit uitgevoerd bij dieren (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Arginine en lysine, van nature voorkomende aminozuren, worden in moedermelk uitgescheiden. Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Borstvoeding moet worden vermeden tijdens behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van arginine en lysine op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

LysaKare heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn weinig gegevens over het veiligheidsprofiel van arginine en lysine als oplossing voor infusie zonder gelijktijdige toediening van PRRT (zie rubriek 5.1), wat ook het gebruik van anti-emetica als premedicatie en vaak het gelijktijdige gebruik van kortwerkende somatostatineanalogen inhoudt.

De belangrijkste bijwerkingen die voornamelijk verband houden met de aminozuuroplossing zijn misselijkheid (ongeveer 25%), braken (ongeveer 10%) en hyperkaliëmie. Deze bijwerkingen zijn meestal licht tot matig van aard.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn vastgesteld in publicaties van onderzoeken met aminozuuroplossingen met dezelfde samenstelling als LysaKare qua hoeveelheid aminozuren. Aan deze onderzoeken namen meer dan 900 patiënten deel, die meer dan 2.500 doses arginine en lysine kregen tijdens PRRT met verschillende radioactief gelabelde somatostatineanalogen.

De bijwerkingen staan vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen en per frequentie. De frequenties zijn gecategoriseerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Bijwerking	Frequentie categorie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hyperkaliëmie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Niet bekend
Hoofdpijn	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	
Overmatig blozen	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	
Nausea	Zeer vaak
Braken	Zeer vaak
Abdominale pijn	Niet bekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overmatige vochttoediening of overbelasting door opgeloste stoffen, dient de uitscheiding te worden bevorderd door middel van geforceerde diurese en frequente blaaslediging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Alle andere therapeutische producten, ontgiftende stoffen voor antineoplastische behandeling, ATC-code: V03AF11

Werkingsmechanisme

Arginine en lysine ondergaan glomerulaire filtratie en verstoren, via competitie, de renale resorptie van lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide, en verminderen zo de dosis straling die aan de nieren wordt afgeleverd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid van arginine en lysine zijn gebaseerd op gepubliceerde literatuur van onderzoeken naar oplossingen met dezelfde hoeveelheid arginine en lysine als LysaKare.

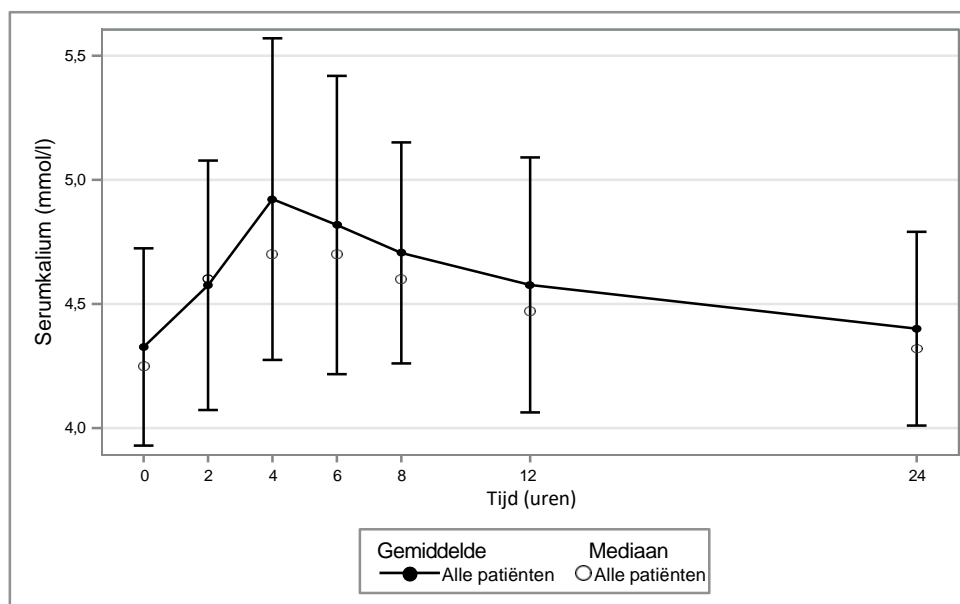
De toxiciteiten die worden waargenomen na toediening van PRRT zijn rechtstreeks het gevolg van de door organen geabsorbeerde dosis straling. De nieren zijn de belangrijkste organen voor lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide-toxiciteit en dosisbeperkend als er geen aminozuren worden toegediend om de opname en retentie door de nieren te verminderen.

Een dosimetrie-onderzoek bij 6 patiënten heeft aangetoond dat een aminozuuroplossing van 2,5% lysine-arginine de blootstelling van de nieren aan straling vermindert met ongeveer 47% ten opzichte van geen behandeling, zonder een effect te hebben op de opname van lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide door de tumor. Deze vermindering van blootstelling van de nieren aan straling matigt het risico op door straling geïnduceerd nierletsel.

Gebaseerd op een publicatie van het grootste onderzoek naar arginine en lysine in dezelfde hoeveelheden als LysaKare, bedroeg de gemiddelde geabsorbeerde dosis door de nieren, zoals bepaald door planaire beeldvormingsdosimetrie, $20,1 \pm 4,9$ Gy, wat onder de bepaalde drempel voor het optreden van niertoxiciteiten van 23 Gy ligt.

Een multicenter, open-label fase IV-studie werd uitgevoerd om het effect van LysaKare op serumkaliumspiegels en de karakterisering van het veiligheidsprofiel te beoordelen. In totaal kregen 41 patiënten met somatostatinerceptor (SSTR) positieve gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's), die in aanmerking kwamen voor lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide behandeling, LysaKare zonder PRRT. Het primaire eindpunt was het evalueren van serumkaliumspiegels na toediening van LysaKare op 2, 4, 6, 8, 12 en 24 uur. Bij 25 patiënten die geëvalueerd konden worden voor de primaire analyse, was het gemiddelde (SD) serumkaliumgehalte vóór toediening 4,33 (0,39) mmol/l en piekte het op 4,92 (0,65) mmol/l 4 uur na toediening met een gemiddelde absolute verandering (SD) van 0,60 (0,67) mmol/l. Daarna, 24 uur na toediening, keerde het geleidelijk terug naar het niveau van vóór toediening, toediening met een gemiddeld serumkaliumgehalte van 4,40 (0,39) mmol/l en een gemiddelde absolute verandering van 0,07 (0,39) mmol/l (Figuur 1). Het gemiddelde (SD) van de maximale verandering in serumkalium was 0,82 (0,617) mmol/l, (bereik: -0,6 tot 2,6 mmol/l). De mediane (bereik) tijdsduur tot maximale verandering in serumkalium was 4,3 uur (2 tot 24 uur).

Figuur 1 Gemiddelde (SD) concentratie-tijdprofielen voor serumkaliumspiegels.



Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld die leidden tot onderbreking of stopzetting van de behandeling tijdens deze studie. Over het algemeen blijft het veiligheidsprofiel van LysaKare consistent met het huidige veiligheidsprofiel zoals gepresenteerd op basis van literatuur en klinische praktijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Arginine en lysine zijn van nature voorkomende aminozuren die fysiologische farmacokinetische stappen en biochemische processen na infusie volgen.

Absorptie

LysaKare is bedoeld voor intraveneuze toediening en is daarom 100% biologisch beschikbaar.

Distributie

Na intraveneuze toediening worden voorbijgaande stijgingen van arginine en lysine in het plasma waargenomen, waarna de goed in wateroplosbare aminozuren snel worden verdeeld in de weefsels en het lichaamsvocht.

Biotransformatie

Net zoals andere van nature voorkomende aminozuren, dienen arginine en lysine als bouwstenen bij het eiwitmetabolisme en als voorlopers van verschillende andere producten, zoals stikstofmonoxide, ureum, creatinine en acetyl-co-enzym A.

Eliminatie

Arginine en lysine worden snel verdeeld. Gebaseerd op een onderzoek met 30 g arginine geïnfundeed over 30 minuten, volgt de plasma-eliminatie van aminozuren ten minste een bifasische of trifasische afname, waarbij de waarden binnen 6 uur na de dosis terugkeren naar de beginwaarden. De initiële snelle klaring vindt plaats door middel van glomerulaire filtratie in de nieren in de eerste 90 minuten na de infusie. Resterende aminozuren worden verwijderd door niet-renale klaring.

Pediatische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van arginine en lysine in dezelfde dosis als LysaKare en voor dezelfde indicatie bij pediatische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken met LysaKare uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Infuuszak gemaakt van polypropyleen (PP) met 1.000 ml oplossing, verpakt in meerlaagse, transparante folies.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Zak pas uit de buitenverpakking verwijderen wanneer klaar voor gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de buitenverpakking al geopend is of beschadigd is. De buitenverpakking dient als vochtbarrière.

Gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aansluiten.

LysaKare mag niet worden verdund.

Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of bezinsel bevatten. Dit kan erop wijzen dat het product instabiel is of dat de oplossing besmet is geraakt.

Na opening van de verpakking moet de inhoud onmiddellijk worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1381/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2019

Datum van laatste verlenging: 25 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Meerlaagse, transparante folies

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LysaKare 25 g/25 g oplossing voor infusie
L-argininehydrochloride/ L-lysinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke zak met 1.000 ml bevat 25 g L-argininehydrochloride en 25 g L-lysinehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

1.000 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Pas uit de buitenverpakking verwijderen wanneer klaar voor gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aansluiten.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1381/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Infuuszak van polypropyleen (PP)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LysaKare 25 g/25 g oplossing voor infusie
L-argininehydrochloride/ L-lysinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke zak met 1.000 ml bevat 25 g L-argininehydrochloride en 25 g L-lysinehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

1.000 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Pas uit de buitenverpakking verwijderen wanneer klaar voor gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aansluiten.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1381/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

LysaKare 25 g/25 g oplossing voor infusie L-argininehydrochloride/L-lysinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is LysaKare en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is LysaKare en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is LysaKare?

LysaKare bevat de werkzame stoffen arginine en lysine; dit zijn twee verschillende aminozuren. Ze behoren tot een groep van geneesmiddelen die gebruikt worden om de bijwerkingen van kankergeneesmiddelen te verminderen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

LysaKare wordt bij volwassen patiënten gebruikt om de nieren tegen onnodige straling te beschermen tijdens behandeling met Lutathera (lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide), een radioactief geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde tumoren.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Volg alle instructies van uw arts heel goed op. Aangezien u een andere behandeling, Lutathera, samen met LysaKare krijgt, **moet u de bijsluiter van Lutathera én deze bijsluiter goed doorlezen.** Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een hoog kaliumgehalte in uw bloed (hyperkaliëmie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Als een van de volgende situaties op u van toepassing is, vertel het dan aan uw arts voordat u LysaKare krijgt toegediend:

- als u last heeft van gezwollen voeten en enkels, te veel of te weinig urine, jeuk, moeite om op adem te komen (klachten en verschijnselen van een chronische nierziekte).
- als u last heeft van jeuk, een gele huid of geel oogwit, misselijkheid, overgeven, moeheid, geen zin in eten, pijn rechtsboven in uw buik, donkere of bruine urine, of als u sneller dan normaal bloedingen of blauwe plekken krijgt (klachten en verschijnselen van een leverziekte).

- als u kortademig bent, moeite heeft met ademen tijdens het liggen en zwelling aan de voeten of benen heeft (klachten en verschijnselen van hartfalen).

Vertel het meteen aan uw arts als u een van de volgende klachten krijgt tijdens uw behandeling met LysaKare:

- als u zich moe voelt, geen zin heeft in eten, een verandering in uw hartslag opmerkt en/of als u moeite heeft om helder te denken (klachten en verschijnselen van het zuur worden van uw bloed (metabole acidose)).
- als u last heeft van kortademigheid, zwakte, gevoelloosheid, pijn op de borst, hartkloppingen en/of een abnormale hartritme (klachten en verschijnselen van een te hoge hoeveelheid kalium in uw bloed (hyperkaliëmie)).

Volg het advies van uw arts over hoeveel u moet drinken op de dag van uw behandeling. Dan blijft uw vochtgehalte goed op peil.

Als u 65 jaar of ouder bent, heeft u meer kans op nierproblemen. Uw arts zal beslissen op basis van de bloedtestresultaten of u met LysaKare behandeld mag worden.

Controles vóór en tijdens uw behandeling met LysaKare

Uw arts zal u vragen om eerst een bloedtest te laten doen om na te gaan of deze behandeling voor u geschikt is. Vervolgens wordt tijdens de behandeling uw bloed regelmatig gecontroleerd om eventuele bijwerkingen zo vroeg mogelijk te kunnen opmerken. Als het nodig is, zal de elektrische activiteit van uw hart worden gecontroleerd met een elektrocardiogram (ecg)-onderzoek. Op basis van de resultaten kan uw arts beslissen om met de behandeling te stoppen.

De arts zal het kaliumgehalte in uw bloed controleren en, als het te hoog is, ervoor zorgen dat het wordt verlaagd voordat het infuus wordt gestart. De arts zal vóór aanvang van de infusie ook uw nier- en leverfunctie controleren. Lees voor andere onderzoeken die vóór uw behandeling moeten worden uitgevoerd, de bijsluiter van Lutathera.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het niet bekend is of dit middel veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast LysaKare nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend. Lutathera mag namelijk niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen, omdat straling gevaarlijk is voor het ongeboren kind. Ook mag geen borstvoeding gegeven worden tijdens een behandeling met Lutathera.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het lijkt onwaarschijnlijk dat LysaKare invloed heeft op uw rijvaardigheid of het gebruik van machines.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosis van LysaKare-oplossing is 1 liter (1.000 ml). U krijgt altijd de volledige dosis LysaKare, ook als de dosis Lutathera wordt aangepast.

LysaKare wordt gegeven als een infusie (druppelinfuus) in een ader. De infusie van LysaKare start 30 minuten voordat u Lutathera krijgt, en duurt 4 uur.

Patiënten die infusies met aminozuren toegediend krijgen, hebben vaak last van misselijkheid en overgeven. Daarom krijgt u 30 minuten vóór de infusie van LysaKare geneesmiddelen om misselijkheid en overgeven te voorkomen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

LysaKare wordt toegediend in een gecontroleerde klinische omgeving en vanuit een zak met een enkelvoudige dosis. Het is daarom onwaarschijnlijk dat u te veel van de infusie toegediend krijgt. Bovendien houdt uw arts u tijdens de behandeling in de gaten. Mocht er toch sprake zijn van een overdosering dan krijgt u de daarvoor aangewezen behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- overgeven
- misselijkheid

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hoog kaliumgehalte (gezien bij bloedonderzoek)
- buikpijn
- duizeligheid

Andere mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hoofdpijn
- blozen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

U hoeft dit geneesmiddel niet te bewaren. Onder verantwoordelijkheid van de specialist wordt dit geneesmiddel in een geschikte omgeving en op de juiste wijze bewaard, gebruikt en afgevoerd. U krijgt LysaKare in een gecontroleerde klinische omgeving toegediend.

De volgende informatie is bestemd voor de specialist die belast is met uw zorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet:

- als u merkt dat de oplossing troebel is of bezinksel bevat.
- als de buitenverpakking al geopend is of beschadigd is.
- als de infuuszak beschadigd is of lekt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn arginine en lysine.
Elke infuuszak bevat 25 g L-argininehydrochloride en 25 g L-lysinehydrochloride.
- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

Hoe ziet LysaKare eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

LysaKare 25 g/25 g oplossing voor infusie is een heldere en kleurloze oplossing die vrij is van zichtbare deeltjes, en wordt geleverd in een flexibele plastic zak voor eenmalig gebruik. Elke infuuszak bevat 1 liter LysaKare-oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 2730

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Ελλάδα

BIOKOΣMOΣ AEBE

Tηλ: +30 22920 63900

ή

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Tηλ: +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

Tηλ: +30 22920 63900

ή

Novartis Pharma Services Inc.

Tηλ: +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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.