

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

Osmolariteit: 420 tot 480 mOsm/l

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 behandelingschema 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.

Voorbehandeling met een anti-emeticum 30 minuten vóór aanvang van de LysaKare-infusie wordt aanbevolen om het optreden van misselijkheid en braken te verminderen.

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd 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 kalium in het bloed 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. Voor patiënten met een nierfunctie tussen 30 en 50 ml/min is behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide niet aanbevolen, 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.

LysaKare en lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide moeten via afzonderlijke infuuslijnen worden gegeven.

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

Bij patiënten die arginine en lysine krijgen, kan een verhoogde serumkaliumspiegel optreden. Dergelijke verhogingen zijn meestal licht en van voorbijgaande aard. Volgens de beperkte beschikbare gegevens dienen de maximale waarden ongeveer 4 tot 5 uur na aanvang van de infusie te worden bereikt en dienen ze na 24 uur terug te keren naar de normale waarden.

Vóór elke behandeling met LysaKare moeten de serumkaliumwaarden 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 rubriek 4.3).

Bij patiënten met reeds bestaande klinisch significante hyperkaliëmie moet de serumkaliumwaarde opnieuw worden getest vóór de LysaKare-infusie ter bevestiging dat de hyperkaliëmie met succes is gecorrigeerd. 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 dienen te worden gecontroleerd tijdens de infusie, ongeacht de serumkaliumwaarden bij aanvang. Patiënten dienen de instructie te krijgen om veel water te drinken (ten minste 1 glas per

uur) op de dag van de infusie om gehydrateerd te blijven en de uitscheiding van te veel kalium in het serum te bevorderen.

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 kalium in het bloed 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. Voor patiënten met een nierfunctie tussen 30 en 50 ml/min is behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide niet aanbevolen 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 albuminemie <30 g/l en een protrombineratio <70% 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.

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.

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 (^{177}Lu)-oxodotreotide, dienen vruchtbare mannen en vrouwen te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide. Raadpleeg voor meer aanwijzingen specifiek voor de behandeling met lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide ook rubriek 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken van lutetium (^{177}Lu)-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 (^{177}Lu)-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 (^{177}Lu)-oxodotreotide ook rubriek 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken van lutetium (^{177}Lu)-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 (^{177}Lu)-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 zeer weinig gegevens over het veiligheidsprofiel van arginine en lysine als oplossing voor infusie zonder gelijktijdige toediening van PRRT, 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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overmatige vochttoediening of overbelasting door opgeloste stoffen, dient de uitscheiding te worden bevorderd door middel van frequente mictie of 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±4,9 Gy, wat onder de bepaalde drempel voor het optreden van niertoxiciteiten van 23 Gy ligt.

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 eiwitanabolisme 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 geïnfundeerd 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.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van arginine en lysine in dezelfde dosis als LysaKare en voor dezelfde indicatie bij pediatrie 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 polyvinylchloride (PVC) met 1.000 ml oplossing, verpakt in een folie van polyethyleen polyamine/aluminium.

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 bezinksel 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:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

25 april 2024

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