

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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 (infusione).

Soluzione limpida, incolore e priva di particelle visibili

pH: 5,1–6,1

Osmolarità: 420–480 mOsm/L

## 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide, 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide, anche quando i pazienti necessitano di una riduzione della dose della radioterapia recettoriale con peptidi marcati (PRRT).

Per ridurre l'incidenza di nausea e vomito si raccomanda il pretrattamento con un antiemetico 30 minuti prima di avviare l'infusione di LysaKare.

##### *Popolazioni speciali*

#### Insufficienza renale

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

Bisogna fare attenzione quando si usa LysaKare in pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 50 mL/min. Il trattamento con lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide non è raccomandato nei pazienti con funzionalità renale tra 30 e 50 mL/min, pertanto deve essere sempre attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio per tali pazienti, che 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) 30 minuti prima della somministrazione di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide.

LysaKare e il lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide devono essere somministrati attraverso una via di infusione separata.

### **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

Nei pazienti che ricevono arginina e lisina può verificarsi un aumento dei livelli sierici di potassio. Gli aumenti dei livelli sierici di potassio sono generalmente lievi e transitori. In base ai dati limitati disponibili i livelli massimi devono essere raggiunti approssimativamente entro 4-5 ore dall'inizio dell'infusione e devono ritornare ai livelli normali entro 24 ore.

I livelli sierici di potassio devono essere analizzati prima di ogni trattamento con LysaKare. In caso di iperkaliemia, devono essere controllati la storia di iperkaliemia e i farmaci concomitanti del paziente. L'iperkaliemia deve essere corretta di conseguenza prima di avviare l'infusione (vedere paragrafo 4.3).

In caso di iperkaliemia clinicamente significativa preesistente, un secondo monitoraggio prima dell'infusione di LysaKare deve confermare che l'iperkaliemia è stata corretta con successo. Il paziente deve essere attentamente monitorato per rilevare segni e sintomi di iperkaliemia quali dispnea, debolezza, intorpidimento, dolore toracico e manifestazioni cardiache (anomalie della conduzione e aritmie cardiache). Deve essere eseguito un ECG prima di dimettere il paziente. Durante l'infusione devono essere monitorati i segni vitali, indipendentemente dai livelli sierici di potassio al basale. I pazienti devono essere istruiti a bere notevoli quantità di acqua (almeno 1 bicchiere ogni ora) il giorno dell'infusione per rimanere idratati e facilitare l'eliminazione del potassio nel sangue in eccesso.

Se insorgono sintomi di iperkaliemia durante l'infusione con LysaKare, devono essere adottate misure correttive appropriate. In caso di sintomi di iperkaliemia 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.

#### Pazienti con insufficienza renale

L'uso dell'arginina e della lisina nei pazienti con insufficienza renale non è stato specificamente studiato. L'arginina e la lisina sono sostanzialmente escrete e riassorbite dai reni, e la loro efficacia nel ridurre l'esposizione renale alle radiazioni dipende da ciò. A causa delle potenziali complicanze cliniche correlate al sovraccarico di volume e all'aumento del potassio nel sangue 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.

Bisogna fare attenzione quando si usa LysaKare in pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 50 mL/min. Il trattamento con lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide non è raccomandato nei pazienti con funzionalità renale tra 30 e 50 mL/min, pertanto deve essere sempre attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio per tali pazienti, che deve tenere in considerazione la possibilità di un rischio aumentato di iperkaliemia transitoria in questi pazienti..

#### Pazienti con insufficienza epatica

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

Bisogna fare attenzione quando si usa LysaKare in pazienti con insufficienza epatica severa e in caso di bilirubinemia totale >3 volte il limite superiore della norma o albuminemia <30 g/L e protrombina ratio <70% durante il trattamento. In tali circostanze il trattamento con il lutezio (<sup>177</sup>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 severa insufficienza cardiaca definita di grado III o IV secondo la classificazione NYHA.

Il trattamento con lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide non è raccomandato nei pazienti con severa insufficienza cardiaca definita di grado III o IV secondo la classificazione NYHA, pertanto deve essere sempre attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio per tali pazienti.

#### Anziani

Poiché nei pazienti anziani è più probabile che si verifichi una diminuzione della funzionalità renale, bisogna usare cautela quando si determina l'eleggibilità in base alla clearance della creatinina.

#### 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.

Quando LysaKare viene somministrato con lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide, fare riferimento anche al paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide per ulteriori avvertenze specifiche per il trattamento con lutezio (<sup>177</sup>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**

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nelle donne in età fertile dal momento che il lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide è controindicato durante la gravidanza accertata o sospetta ovvero qualora non possa essere esclusa una gravidanza a causa del rischio associato alla radiazione ionizzante (vedere paragrafo 4.1).

#### Gravidanza

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

Gli studi condotti sugli animali per la tossicità della riproduzione sono insufficienti (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 (<sup>177</sup>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), che comprende la premedicazione con antiemetici e spesso l'uso concomitante di analoghi della somatostatina a breve durata d'azione, sono molto 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 con soluzioni di amminoacidi che avevano la stessa composizione in termini di contenuto di amminoacidi, 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rare ( $< 1/10.000$ ), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1 Reazioni avverse da farmaci**

| <b>Reazione avversa da farmaci</b>                 | <b>Categoria di frequenza</b> |
|--|-------------------------------|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |                               |
| Iperkaliemia                                       | Non nota                      |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               |                               |
| Capogiro   | Non nota                      |
| Mal di testa                                       | Non nota                      |
| <b>Patologie vascolari</b>                         |                               |
| Vampate di calore                                  | Non nota                      |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                 |                               |
| 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 minzione frequente o 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide, 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 radiomarcati (PRRT) sono direttamente causate dalle dose di radiazioni assorbite dagli organi. I reni sono organi critici per la tossicità per il lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotide. 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 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.

### **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

Poiché viene somministrato per via endovenosa, LysaKare è 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 fungono da 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 polivinilcloruro (PVC) contenente 1.000 mL di soluzione, avvolta in un foglio di polietilene poliammina/alluminio.

## **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**

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

## **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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://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(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **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**

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 dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **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 del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).