

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LysaKare 25 g/25 g roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden worek 1000 ml zawiera 25 g chlorowodoru L-argininy oraz 25 g chlorowodoru L-lizyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji (infuzja).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząsteczek

pH: 5,1 – 6,1

Osmolarność: 420 – 480 mOsm/l

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt LysaKare jest przeznaczony do zmniejszania ekspozycji nerek na promieniowanie podczas celowanej terapii radioizotopowej analogami somatostatyny (PRRT) z zastosowaniem lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt LysaKare jest przeznaczony do stosowania w terapii PRRT z lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) i z tego powodu może być podawany wyłącznie przez pracownika służby zdrowia doświadczonego w stosowaniu terapii PRRT.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecany schemat dawkowania u dorosłych obejmuje podanie pełnego worka produktu LysaKare stosowanego jednocześnie z infuzją lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu), nawet jeżeli pacjenci wymagają zmniejszenia dawki PRRT.

Zaleca się premedykację z zastosowaniem leku przeciwwymiotnego 30 minut przed rozpoczęciem infuzji leku LysaKare w celu zmniejszenia częstości występowania nudności i wymiotów.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na potencjalne powikłania kliniczne związane z nadmiernym nawodnieniem i zwiększeniem stężenia potasu we krwi związanym ze stosowaniem produktu LysaKare, produktu tego nie należy podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny <30 ml/min.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu LysaKare u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/min. Leczenie lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) nie jest zalecane u pacjentów z czynnością nerek od 30 do 50 ml/min, dlatego zawsze należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów, co powinno obejmować rozważenie zwiększonego ryzyka przemijającej hiperkaliemii u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego LysaKare u dzieci poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt LysaKare należy podawać w 4-godzinnej infuzji (250 ml/godzinę), rozpoczynając 30 minut przed podaniem lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu), aby osiągnąć optymalną ochronę nerek.

Produkt LysaKare i lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) należy podawać poprzez osobną linię infuzyjną.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Istniejąca wcześniej klinicznie istotna hiperkaliemia, jeśli nie zostanie odpowiednio skorygowana przed rozpoczęciem infuzji produktu LysaKare (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

U pacjentów przyjmujących argininę i lizynę może dojść do wzrostu stężenia potasu w surowicy. Wzrost stężenia potasu w surowicy ma na ogół charakter łagodny i przejściowy. Zgodnie z dostępnymi ograniczonymi danymi, osiągnięcie maksymalnych poziomów powinno nastąpić po upływie około 4 lub 5 godzin od rozpoczęcia infuzji i powinno powrócić do normalnych wartości po upływie 24 godzin.

Stężenie potasu w surowicy musi być badane przed każdym podaniem produktu LysaKare. W przypadku hiperkaliemii, należy sprawdzić wywiad pod kątem hiperkaliemii i jednoczesnego stosowania leków. Należy odpowiednio skorygować hiperkaliemię przed rozpoczęciem infuzji (patrz punkt 4.3).

W przypadku istniejącej wcześniej klinicznie istotnej hiperkaliemii konieczna jest ponowna kontrola przed podaniem infuzji produktu LysaKare, aby potwierdzić, że hiperkaliemia została skutecznie skorygowana. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperkaliemii, np. duszności, osłabienia, drętwienia, bólu w klatce piersiowej i objawów kardiologicznych (nieprawidłowe wyniki przewodnictwa i zaburzenia rytmu serca). Należy przeprowadzić badanie EKG przed wypisem pacjenta.

Należy obserwować parametry czynności życiowych u pacjenta podczas infuzji, niezależnie od wyjściowych stężeń potasu w surowicy. Należy zalecić pacjentom, aby pili duże ilości wody (co najmniej 1 szklankę co godzinę) w dniu infuzji, aby zachować nawodnienie organizmu i ułatwić wydalanie nadwyżki potasu w surowicy.

W przypadku wystąpienia objawów hiperkaliemii podczas infuzji produktu LysaKare, należy podjąć odpowiednie działania naprawcze. W przypadku ciężkiej objawowej hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie infuzji produktu LysaKare, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka ochrony nerek w porównaniu do ostrej hiperkaliemii.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań nad stosowaniem argininy i lizyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Arginina i lizyna są w dużym stopniu wydalane i ponownie wchłaniane przez nerki i od tego zależy ich skuteczność w zmniejszaniu ekspozycji nerek na promieniowanie. Z powodu możliwości powikłań klinicznych związanych z hiperwolemią i wzrostem stężenia potasu we krwi w związku ze stosowaniem produktu LysaKare, tego produktu nie należy podawać pacjentom z klirens kreatyniny < 30 ml/min. Przed każdym podaniem produktu należy zbadać czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie kreatyniny).

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu LysaKare u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min. Stosowania lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) nie zaleca się u pacjentów z czynnością nerek pomiędzy 30 a 50 ml/min, dlatego też należy zawsze starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów, co powinno obejmować uwzględnienie zwiększonego ryzyka przejściowej hiperkaliemii u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem argininy i lizyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Czynność wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], stężenie albuminy, bilirubiny) powinny być badane przed każdym podaniem produktu.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu LysaKare u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i w przypadku bilirubiny całkowitej na poziomie >3 razy GGN lub albuminy <30 g/l i wskaźnika protrombinowego $<70\%$ podczas leczenia. W takiej sytuacji nie zaleca się leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu).

Zaburzenia czynności serca

Z powodu możliwości wystąpienia powikłań klinicznych związanych z hiperwolemią należy zachować ostrożność przy stosowaniu argininy i lizyny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca zaklasyfikowaną jako klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA.

Nie zaleca się leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności serca zaklasyfikowanymi jako klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA i dlatego należy zawsze starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się częstość występowania zaburzeń czynności nerek, należy zachować ostrożność przy kwalifikacji pacjentów w oparciu o klirens kreatyniny.

Kwasica metaboliczna

Kwasica metaboliczna była obserwowana w przypadku złożonych roztworów aminokwasów podawanych w ramach protokołów całkowitego żywienia pozajelitowego (CŻP). Przesunięcia równowagi kwasowo-zasadowej zmieniają równowagę zewnątrzkomórkowego-wewnątrzkomórkowego potasu, a rozwój kwasicy może być związany z szybkim wzrostem stężenia potasu w osoczu.

Ponieważ produkt LysaKare jest podawany z lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu), patrz także punkt 4.4 CHPL dla lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu), aby zapoznać się z dalszymi ostrzeżeniami dotyczącymi leczenia lutetu oksodotreotydem (^{177}Lu).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcją.

Nie oczekuje się interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie potwierdzono, aby inne leki ulegały ponownemu wchłanianiu poprzez ten sam mechanizm reabsorpcji przez nerki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania tego produktu leczniczego u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, ponieważ stosowanie lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) jest przeciwwskazane podczas potwierdzonej lub podejrzewanej ciąży lub w przypadku niewykluczenia ciąży z powodu ryzyka związanego z promieniowaniem jonizującym (patrz punkt 4.1).

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania argininy i lizyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Arginina i lizyna, które są naturalnie występującymi aminokwasami, są wydzielane do mleka matki, ale ich wpływ na karmione piersią noworodki/niemowlęta jest mało prawdopodobny. Należy unikać karmienia piersią podczas leczenia lutetu oksodotreotydem (¹⁷⁷Lu).

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu stosowania argininy i lizyny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt LysaKare nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące profilu bezpieczeństwa roztworu argininy i lizyny do infuzji bez jednoczesnego podawania PRRT, co obejmuje także stosowanie leków przeciwwymiotnych jako premedykacji i często jednoczesne stosowanie krótkodziałających analogów somatostatyny.

Do głównych działań niepożądanych, związanych przede wszystkim z roztworem aminokwasów, należą nudności (około 25%), wymioty (około 10%) i hiperkaliemia. Te działania niepożądane mają na ogół nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały potwierdzone w publikacjach wyników badań nad roztworami aminokwasów o tym samym składzie w odniesieniu do zawartości aminokwasów, obejmując ponad 900 pacjentów, którzy przyjęli ponad 2500 dawek argininy i lizyny podczas terapii PRRT z użyciem różnych terapii radioizotopowymi analogami somatostatyny.

Działania niepożądane są wymienione zgodnie z częstością ich występowania. Częstość występowania jest zaklasyfikowana jak następuje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($< 1/10000$ do $\geq 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane produktu leczniczego

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Kategoria częstości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Nieznana
Ból głowy	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	
Uderzenia gorąca	Nieznana
Zaburzenia układu pokarmowego	

Nudności	Bardzo często
Wymioty	Bardzo często
Ból brzucha	Nieznana

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przewodnienia lub przeciążenia roztworem, należy przyspieszyć wydalanie poprzez częste oddawanie moczu lub wymuszoną diurezę i częste opróżnianie pęcherza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wszystkie inny produktu terapeutyczne, preparaty przeciwdziałające objawom toksyczności leczenia przeciwnowotworowego, kod ATC: V03AF11

Mechanizm działania

Arginina i lizyna przechodzą filtrację kłębuszkową i na drodze konkurencji zakłócają resorpcję lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) przez nerki, zmniejszając dawkę promieniowania dostarczoną do nerek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania argininy i lizyny są oparte na opublikowanych wynikach badań, w których zastosowano roztwory o takiej samej zawartości argininy i lizyny, jak LysaKare.

Toksyczne działanie obserwowane po podaniu PRRT jest bezpośrednio spowodowane dawką promieniowania wchłoniętą przez narządy. Nerki stanowią krytyczny narząd w odniesieniu do toksycznego działania lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) i należy zmniejszyć jego dawkę, jeżeli nie podaje się aminokwasów w celu zmniejszenia wychwyty i retencji w nerkach.

Badanie dozymetryczne z udziałem 6 pacjentów wykazało, że 2,5% roztwór aminokwasów lizyny-argininy zmniejszył ekspozycję nerek na promieniowanie o około 47% w porównaniu z nieleczoną grupą kontrolną bez wpływu na wychwyt lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) przez guza. Zmniejszenie ekspozycji nerek na promieniowanie ogranicza ryzyko uszkodzenia nerek spowodowanego promieniowaniem.

W oparciu o publikację wyników największego badania z zastosowaniem argininy i lizyny w takich samych ilościach, jak w produkcie LysaKare, średnia dawka wchłonięta przez nerki, potwierdzona przez dozymetrię dla obrazowania planarnego, wynosiła $20,1 \pm 4,9$ Gy, co wypada poniżej ustalonego progu 23 Gy dla występowania toksyczności nerkowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Arginina i lizyna są naturalnie występującymi aminokwasami, które po infuzji przechodzą fizjologiczne etapy reakcji farmakokinetycznych i procesów biochemicznych.

Wchłanianie

Ponieważ produkt LysaKare jest podawany dożylnie, jest on całkowicie biodostępny.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym obserwuje się przejściowy wzrost stężenia argininy i lizyny w osoczu, po czym dobrze rozpuszczalne w wodzie aminokwasy ulegają szybkiej dystrybucji do tkanek i płynów ustrojowych.

Metabolizm

Jak wszystkie inne naturalnie występujące aminokwasy, arginina i lizyna służą jako budulec w trakcie anabolizmu białek oraz jako prekursorzy wielu innych produktów, w tym tlenu azotu, mocznika, kreatyniny i acetylokoenzymu A.

Wydalenie

Arginina i lizyna ulegają szybkiej eliminacji. W oparciu o badanie z zastosowaniem 30 g argininy podawanej w 30-minutowej infuzji, eliminacja aminokwasów z osocza polega na co najmniej dwu- lub trzyetapowym spadku, po czym stężenie wraca do wartości wyjściowych w ciągu 6 godzin po podaniu dawki. Początkowy szybki klirens przebiega na drodze przesączania kłębuszkowego w nerkach w ciągu pierwszych 90 minut po infuzji. Pozostałe aminokwasy wydalone są poprzez klirens pozanerkowy.

Dzieci i młodzież

Brak jest dostępnych danych farmakokinetycznych odnośnie stosowania argininy i lizyny w takiej samej dawce, jak w produkcie LysaKare i w tym samym wskazaniu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych produktu LysaKare.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek infuzyjny wykonany z polichlorku winylu (PVC), zawierający 1000 ml roztworu, owinięty w folię z polietylenu, poliaminy i aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nie wyjmować produktu z osłony, dopóki nie jest gotowy do użycia.

Nie stosować, jeżeli osłona została wcześniej otwarta lub uszkodzona. Osłona stanowi ochronę przed wilgocią.

Nie podłączać ponownie częściowo opróżnionych worków.

Produktu LysaKare nie należy rozcieńczać.

Nie używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad. Może to wskazywać, że produkt jest niestabilny lub że roztwór uległ skażeniu.

Po otwarciu opakowania jego zawartość należy niezwłocznie użyć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1381/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.