

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Loargys 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Loargys се състои от субституиран с кобалт ензим рекомбинантна човешка аргиназа 1, произведен в клетки на *Escherichia coli*, който е ковалентно конюгиран с метоксиполиетиленгликол (mPEG).

Количеството на активното вещество в дозова единица Loargys показва количеството на аргиназната част на пегзиларгиназата, без да се взема предвид носителят mPEG.

Всеки флакон от 0,4 ml съдържа 2 mg пегзиларгиназа (pegzilarginase) (5 mg пегзиларгиназа на ml).

Всеки флакон от 1 ml съдържа 5 mg пегзиларгиназа (pegzilarginase) (5 mg пегзиларгиназа на ml).

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същия терапевтичен клас (вж. точка 5.1).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор (инжекция/инфузия)

Безцветна до бледожълта или бледорозова, бистра до леко опалесцентна течност.

pH: 7,0—7,6

Осмоалитет: 250—305 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Loargys е показан за лечение на дефицит на аргиназа 1 (ARG1-D), известен също като аргининемия, при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на пациенти с наследствени метаболитни заболявания.

Дозировка

Loargys е предназначен за дългосрочно лечение на пациенти с ARG1-D в комбинация с индивидуализиран подход за контрол на заболяването, например ограничаване на белтъчините

в хранителния режим, добавки на аминокиселини и медикаментозно лечение, включващо азот-свързващи средства.

Loargys трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия или подкожна инжекция, като се използва същата доза. При клинични изпитвания лечението започва с интравенозно приложение с последващ преход към подкожно приложение най-рано след 8 седмици (вж. точка 5.1).

Препоръчителната начална доза Loargys е 0,1 mg/kg седмично. Дозата може да бъде увеличавана или намалявана с по 0,05 mg/kg, за да се постигнат терапевтичните цели. Дози над 0,2 mg/kg седмично не са проучвани в клинични изпитвания при ARG1- D.

Преди започване на лечението трябва да се определи плазмената концентрация на аргинин на изходно ниво. След започване на лечението седмичната доза трябва да се коригира въз основа на концентрациите на аргинин в плазмата преди прилагането на дозата, за да се поддържа плазменият аргинин в границите на нормата. За да се увеличи максимално времето на задържане в рамките на нормалния диапазон, корекциите на дозата трябва да бъдат насочени към постигане на ниво на плазмения аргинин преди прилагане на дозата близо до горната граница на нормата (ULN) (вж. точка 5.1). Корекцията на дозата обикновено трябва да се основава на две последователни измервания, като първата такава оценка се извършва след 4 седмици на приложение. Препоръчва се плазмените нива на аргинин да се проследяват ежеседмично в продължение на 2 седмици след всяко коригиране на дозата, за да се оцени въздействието на промяната на дозата.

След като бъде установено индивидуализираното дозово ниво, се препоръчва проследяването на плазмената концентрация на аргинин да се извършва в съответствие със стандартните посещения за клинично проследяване, като интервалите не са по-дълги от 3—6 месеца.

При пациенти, лекувани с Loargys, трябва да се използват валидирани методи за проследяване на нивата на аргинина, тъй като стандартните методи не са подходящи за контрол на остатъчната ензимна активност на пегзиларгиназата след вземане на пробата и могат да доведат до изкуствено занижаване на нивата на аргинина и до неправилно коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

Пропусната доза

Ако дадена доза бъде пропусната, приложете Loargys във възможно най-кратък срок. На пациентите не трябва да се прилагат 2 дози за компенсиране на пропуснатата доза и трябва да има минимум 4 дни между дозите.

Специална популация

Популация в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Loargys при пациенти на възраст над 65 години не са установени. Липсват данни.

Чернодробно увреждане

Не се очаква чернодробното увреждане да повлияе на препоръчителната схема на прилагане на Loargys (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на Loargys при пациенти с бъбречно увреждане не са установени. Липсват данни. Не се очаква бъбречното увреждане да окаже въздействие върху препоръчителната схема на прилагане на Loargys (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Дозировката при педиатричната популация на възраст 2 и повече години е същата като при възрастни.

Безопасността и ефикасността на Loargys при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Loargys е предназначен за интравенозна инфузия или подкожна инжекция и трябва да се прилага от медицински специалист.

Ако е целесъобразно, може да се обмисли подкожно прилагане от пациента или лицето, полагащо грижи за него, след най-малко 8 седмици лечение, едва след като е установена стабилна поддържаща доза и рискът от реакции на свръхчувствителност се оценява като нисък (вж. точка 4.4). Преди самостоятелното приложение пациентът или лицето, полагащо грижи за него, трябва да бъдат подходящо обучени.

Флаконът Loargys е предназначен само за еднократна употреба.

Определете общата доза и обема на Loargys, които ще се прилагат (и броя на необходимите флакони), въз основа на теглото на пациента (kg) и нивото на дозата (mg/kg).

- Изчислете общата доза на базата на желаното дозово ниво в mg/kg и теглото на пациента, закръглено до цяло число.

Обща доза (mg) = тегло на пациента (kg) x дозово ниво (mg/kg)

- Изчислете обема на разтвора за приложение въз основа на изчислената обща доза и концентрацията на разтвора. Изчисленият обем се закръглява с точност до 0,1 ml.

Обем на Loargys (ml) =
$$\frac{\text{Обща доза (mg)}}{\text{Количество на активното вещество в дозова единица (5 mg/ml)}}$$

- Изчислете броя на необходимите флакони въз основа на изчисления обем Loargys. Един флакон Loargys съдържа разтвор 0,4 ml или 1 ml.

За интравенозно приложение

- За интравенозна инфузия Loargys трябва да се разрежда и да се влива в продължение на най-малко 30 минути.
- За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

За подкожно приложение

- За указания относно приготвянето и прилагането на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност

При пациенти, лекувани с Loargys, са настъпили реакции на свръхчувствителност (например подуване на лицето, обрив, зачервяване). Реакциите обикновено настъпват при първите няколко дози, вижте точка 4.8 за допълнителни подробности.

Първоначалното прилагане на Loargys трябва да се извършва под медицинско наблюдение, където могат да се предоставят подходящи медицински грижи при реакции на свръхчувствителност.

Ако възникне реакция на свръхчувствителност, трябва да се осигури подходящо медицинско лечение и пациентът да бъде наблюдаван, докато признаците и симптомите отзвучат. Лечението на реакции на свръхчувствителност може да включва временно прекъсване на инфузията, понижаване на скоростта на инфузията и/или лечение с антихистамини и/или кортикостероиди. Необходимо е да се обмисли премедикация с антихистамин и/или кортикостероид при пациенти, които преди това са развили реакция на свръхчувствителност във връзка с лечение с пегзиларгиназа.

В случай на приложение в домашни условия от човек, който не е медицински специалист, пациентът трябва да бъде информиран за ранните признаци на тежки реакции на свръхчувствителност, напр. копривна треска, сърбеж по цялото тяло, стягане в гърдите, свирещо дишане и хипотония. Ако се появят симптоми на тежка свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде посъветван да спре незабавно прилагането и да се свърже с доставчика на здравни грижи или център за спешна медицинска помощ. Трябва да се обмисли предписване на медикаментозно лечение за потенциална тежка реакция на свръхчувствителност.

Проследяване на плазмения аргинин

Пегзиларгиназата пречи на рутинния лабораторен анализ на аргинина, което води до погрешно измерване на ниски стойности поради разграждането на аргинина след вземането на пробата. Изследващата лаборатория трябва да бъде информирана, че пациентът се лекува с лекарствен продукт, който метаболизира и понижава нивата на аргинин. При пациенти, лекувани с Loargys, трябва да се използват алтернативни валидирани процедури за вземане на проби за измерване на аргинин. Това включва епруветки за вземане на кръв, маркирани с маркировка „CE“, съдържащи ензимния блокер pH-NH_2 .

Популации, които не са изследвани в клинични изпитвания

Липсват данни от клинични изпитвания при пациенти на средна възраст и в старческа възраст с дълготрайни двигателни увреждания, както и при пациенти с нива на аргинин, близки до 200 μM , които са подложени само на ограничаване на протеините в храната. Екстраполацията на ефектите от лечението, демонстрирани в популацията на клиничното изпитване, не е

релевантна (вж. раздел 5.1). Съотношението полза/риск трябва да се определя индивидуално при тези пациенти.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Пегзиларгиназата е рекомбинантен човешки ензим и поради това не се очакват цитохром Р450-медиирани лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегзиларгиназа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Пегзиларгиназа не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали пегзиларгиназата се екскретира в кърмата при хора или в млякото при животни.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Loargys, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни при хора. При проучвания при животни пегзиларгиназата оказва ефекти върху сперматогенезата и намалява фертилитета при женските (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Loargys не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция при пациенти в клинични изпитвания е свръхчувствителност (12,5%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции се основава на експозиция при 48 пациенти с ARG1-D (8 възрастни и 40 деца на възраст между 2 и 31 години) с продължителност на лечението до приблизително 4 години в рамките на 3 клинични изпитвания (вж. точка 5.1).

Нежеланите реакции са изброени в таблица 1 по-долу по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотата се определя по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Поради малкия размер на базата данни за популацията ARG1-D по отношение на безопасността на лекарствения продукт (N=48), честотата на нежеланите реакции за „нечести“, „редки“ и „много редки“ не може да бъде оценена надеждно.

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инжектиране

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

Съобщени са реакции на свръхчувствителност със симптоми, включващи подуване на лицето, обрив и зачервяване. При клиничните изпитвания, когато се прилага интравенозно, 6 от 48 (12,5 %) пациенти, лекувани с Loargys, имат признаци и симптоми, които съответстват на или могат да бъдат свързани с реакция на свръхчувствителност. Реакциите обикновено настъпват при първите няколко дози. Реакциите са леки или умерени и отшумяват спонтанно или бързо след прилагане на стандартни медицински грижи. Нито една от реакциите не е довела до прекратяване на лечението. В клиничните изпитвания премедикацията с неседативни антихистамини се обмисля индивидуално преди приложението (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 8,8% (3/34) от пациентите, лекувани с Loargys, след подкожно приложение. Признаците и симптомите включват еритем, подуване и обрив на мястото на инжектиране. Реакциите на мястото на инжектиране са леки по тежест и отшумяват спонтанно или със стандартни медицински грижи без прекъсване на дозата.

Имуногенност

Съществува потенциал за имуногенност към пегилирани терапевтични протеини. Наблюдаваната честота на антилекарствени антители (ADA) е силно зависима от чувствителността и специфичността на анализа. По време на всички клинични изпитвания в програмата за разработване на пегзиларгиназа за ARG1-D, 12 от 48 пациенти (25%) дават положителен резултат за ADA срещу PEG и/или протеиновата част на пегзиларгиназата, като повечето от тези антители са открити рано след първата доза. Няма налично изследване за откриване на неутрализиращи антители по време на програмата за клинично разработване. ADA са преходни и отшумяват при продължаване на лечението. Наличието на ADA се свързва

с преходни промени във фармакокинетиката (PK) и фармакодинамиката (PD) на Loargys при пациенти с ARG1-D.

Педиатрична популация

По-голямата част от пациентите, лекувани с пегзиларгиназа в програмата за разработване на ARG1-D, са педиатрични пациенти, като 88% (40/48) са деца (на възраст 2—18 години). Поради това профилът на безопасност на пегзиларгиназата, представен в точката относно безопасността, се счита за представителен за педиатричната популация над 2 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Потенциалните ефекти от предозиране вероятно биха били прекомерен фармакологичен ефект на пегзиларгиназата, водещ до необичайно ниски плазмени нива на аргинин (вж. точка 5.3).

В едно онкологично изпитване фаза 1 при пациенти с напреднали солидни тумори 1 пациент по невнимание получава 1,6 mg/kg пегзиларгиназа (16 пъти повече от препоръчителната начална доза от 0,1 mg/kg при пациенти с ARG1-D). Пациентът развива гадене, повръщане, диария и умора и е успешно лекуван с интравенозни поддържащи грижи без последици.

Пациентите, при които има съмнение за предозиране, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да се започне прилагането на общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателния тракт и метаболизма, ензими.

АТС код: A16AB24

Механизъм на действие

ARG1-D е наследствено метаболитно заболяване, характеризиращо се с дефицит на ензима аргиназа 1 и свързано с трайно повишение на плазмения аргинин, което води до прояви на болестта и прогресия на клиничните симптоми.

Пегзиларгиназата е субституиран с кобалт рекомбинантен човешки ензим аргиназа 1, конюгиран с 5 kDa mPEG носител със степен на субституиране 6—12 мола mPEG на мол протеин. Молекулната маса на конюгирания протеин е приблизително 224—344 kDa. Носителят mPEG намалява клирънса на пегзиларгиназата, което води до удължен полуживот, като същевременно запазва функциите на ензима. Пегзиларгиназата е предназначена за заместване на недостатъчната активност на човешкия ензим аргиназа 1 при пациенти с ARG1-D. Доказано е, че пегзиларгиназата бързо и устойчиво намалява плазмения аргинин и го превръща в урея и орнитин.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на пегзиларгиназата са оценени при възрастни и педиатрични пациенти с ARG1-D в диапазон от дози, приложени както интравенозно, така и подкожно.

Интравенозното приложение на пегзиларгиназа води до ранно понижаване на плазмените нива на аргинин с медиана на времето до надир (най-ниско ниво на аргинин) 2-5 часа. Очаква се плазменият аргинин да достигне своето стационарно състояние на седмица 8 или преди нея (вж. фигура 1). Не се очаква времето за достигане на тези нива да бъде повлияно от изходната стойност на плазмения аргинин или от пътя на въвеждане.

Нивата на плазмения аргинин остават контролирани след преминаване от интравенозно към подкожно приложение на същата доза, а подкожното приложение води до по-малко и по-кратки епизоди на хипоаргинемия, предизвикана от пегзиларгиназата.

При лечението с пегзиларгиназа е демонстрирано съответно значимо повишение на плазмените нива на орнитин и понижаване на плазмените нива на гуанидиновите съединения. Лечението с пегзиларгиназа не е пряко насочено към повишени плазмени нива на амоняк.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на пегзиларгиназата са оценени в многоцентрово, двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване (CAEB1102-300A, „Проучване 300A“), което включва 32 педиатрични и възрастни участници на възраст от 2 до 29 години с ARG1-D. Участниците са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават пегзиларгиназа или плацебо интравенозно веднъж седмично с начална доза 0,1 mg/kg и титрирана в диапазона от 0,05 mg до 0,2 mg/kg. Всички участници е трябвало да продължат да спазват всички предписани преди това режими на хранене и препарати за отстраняване на амоняк (амоняк-свързващи средства) през целия период на изпитването.

Първичната крайна точка оценява понижаване спрямо изходното ниво на плазмения аргинин при участниците, лекувани с пегзиларгиназа, в сравнение с плацебо през седмица 24. Ключовите вторични крайни точки за оценяване на функционалната мобилност са измерител на общата двигателна функция, част E (GMFM-E, ходене, бягане, скачане) и 2-минутен тест за ходене (2MWT). Освен това като вторични крайни точки са оценени делът на участниците, постигнали плазмени нива на аргинин под таргетните според терапевтичните ръководства ($< 200 \mu\text{M}$) и в границите на нормата, както и ефектът върху GMFM част D (GMFM-D, изправено положение).

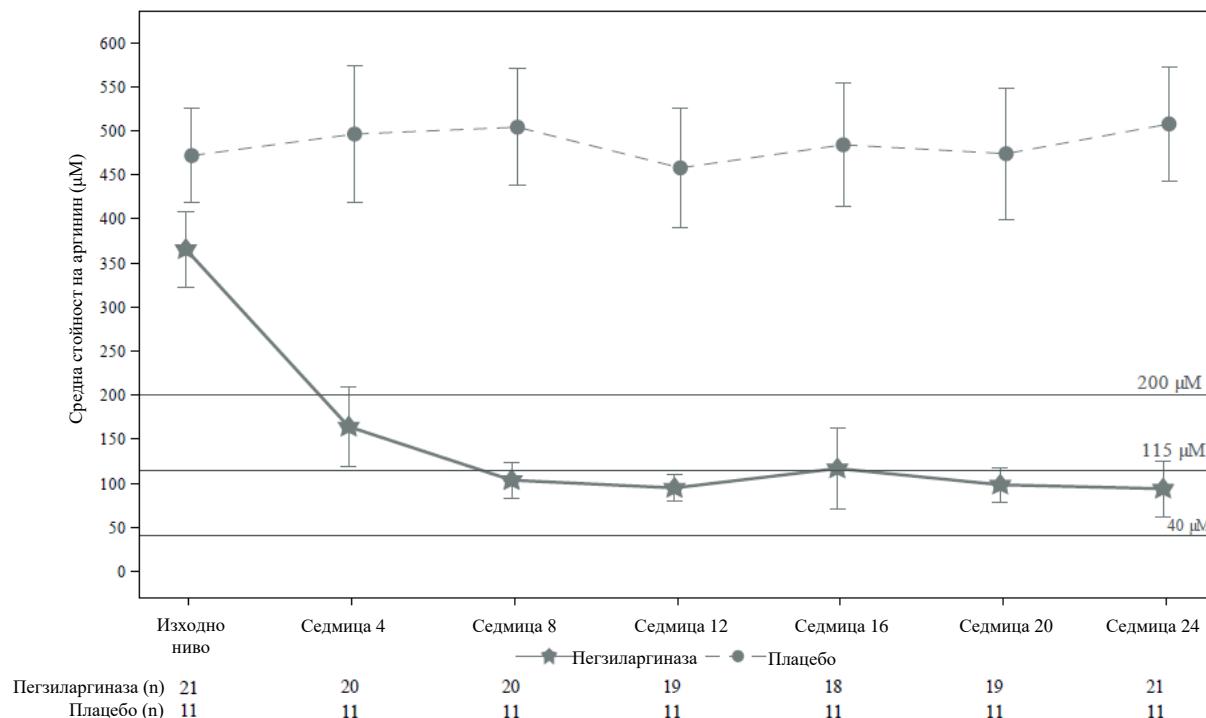
Лечението с пегзиларгиназа води до статистически значимо понижаване на плазмения аргинин в сравнение с плацебо ($p < 0,0001$) след 24-седмично лечение (таблица 2 и фигура 1). Нива на плазмения аргинин под препоръчаната в ръководствата таргетна стойност и в границите на нормата са постигнати при 90,5% от лекуваните с пегзиларгиназа участници в сравнение с 0% от участниците в рамото на плацебо (таблица 2 и фигура 1).

Таблица 2: Анализ на крайните точки, свързани с плазмен аргинин, по време на двойнослепия период на Проучване 300А

	Пегзиларгиназа (n=21)		Плацебо (n=11)	
Първична крайна точка: Промяна от изходното ниво до седмица 24 (логаритмично преобразувана)				
	Изходно ниво	Седмица 24	Изходно ниво	Седмица 24
n	21	21	11	11
Средна геометрична стойност (µM) (CV) ^c	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Очаквано понижаване на седмица 24 в сравнение с изходното ниво (95% CI)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Очаквано намаление на пегзиларгиназата на седмица 24 спрямо плацебо (95% CI) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-стойност ^a	< 0,0001			
Дял на участниците, постигнали таргетните нива на плазмен аргинин на седмица 24				
Дял на участниците, постигнали препоръчаните в ръководствата таргетни нива на аргинина (< 200 µM)	19 (90,5 %)		0 (0 %)	
Дял на участниците, постигнали нормални таргетни нива на аргинин (определени като < 115 µM)	19 (90,5 %)		0 (0 %)	

^a Въз основа на MMRM с посещение, лечение в рамките на рандомизираното клинично изпитване и взаимодействие между посещение и лечение в рамките на рандомизираното клинично изпитване като ефекти и регистрирана изходна стойност, включена като ковариата. Структура на ковариацията по подразбиране = неструктурирана. Оценката на % намаление на седмица 24 се основава на средногеометрично съотношение и придружаващия го 95% CI; Съкращения: CI = доверителен интервал; CV = коефициент на вариация.

Фигура 1 Обобщение на средните стойности по метода на най-малкия квадрат (95% CI) на 168-часовите нива на аргинин (μM) след прилагане на дозата с течение на времето в двойносляпата фаза на Проучване 300А



Бележки: Препоръка от терапевтичното ръководство за плазмен аргинин: $< 200 \mu\text{M}$; границите на нормата са определени като $40-115 \mu\text{M}$ в клиничното изпитване. За липсващите стойности на седмица 24 е използвано последното проведено наблюдение (LOCF).

При лечението с пегзиларгиназа също така се наблюдава тенденция за подобрене на мобилността в сравнение с плацебо след 24 седмици, с цифрово изражение, оценено по показателите GMFM-E, 2MWT и GMFM-D (таблица 3).

На седмица 24 повече участници, лекувани с пегзиларгиназа, отговарят на определените критерии за отговор за аргинин, както и при редица домейни за мобилност. Осем от 17-те оценими участници, лекувани с пегзиларгиназа, отговарят на критериите за отговор при ≥ 2 оценки на невромоторната функция в съчетание с нормализиране на плазмените нива на аргинин, като при 6 от респондерите няма влошаване при нито една от оценките. Без лечение с пегзиларгиназа нито един участник не отговаря на критериите за клиничен отговор по отношение на 2 или повече клинични резултати.

Таблица 3: Анализ на вторичните крайни точки за мобилност от двойнослепия период на Проучване 300А

	Пегзиларгиназа (n=21)	Плацебо (n=11)
GMFM домейн E (промяна от изходното ниво до седмица 24)		
n	20	11
Средна стойност (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Средна стойност по LS	4,2	-0,4
95% CI за средната стойност по LS	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Разлика в средните стойности по LS (пегзиларгиназа – плацебо) (95% CI)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (Промяна от изходното ниво до седмица 24)		
n	19	10
Средна стойност (SD)	7,3 (30,64) метра	2,7 (19,66) метра
Средна стойност по LS	7,4	1,9
95% CI за средната стойност по LS	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Разлика в средните стойности по LS (пегзиларгиназа – плацебо) (95% CI)	5,5 (-15,6, 26,7)	
Позиция D от GMFM (промяна от изходно ниво до седмица 24)		
n	20	10
Средна стойност (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Средна стойност по LS	2,7	0,4
Разлика в средните стойности по LS (пегзиларгиназа – плацебо) (95% CI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Съкращения: 2MWT = 2-минутен тест с ходене; CI = доверителен интервал; GMFM = измерител на общата двигателна функция; LS = метод на най-малките квадрати, MMRM = смесен модел с многократни измервания; SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка.

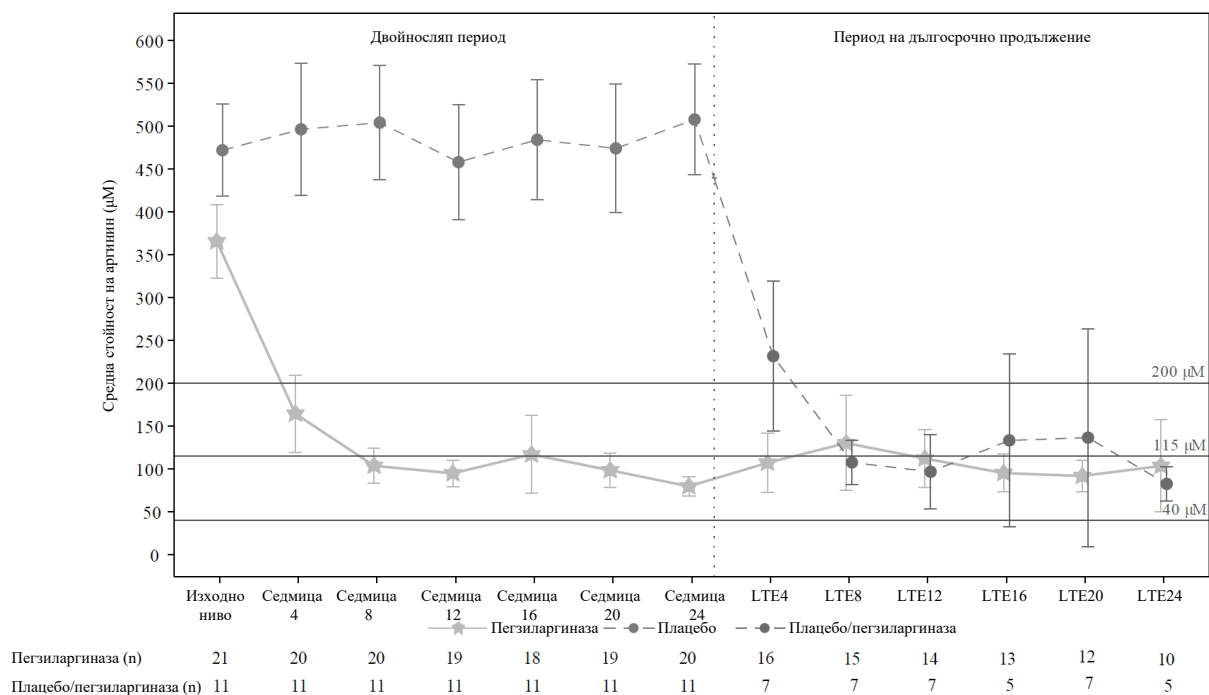
Забележка: Освен ако не е отбелязано друго, изчисленията на базата на модели (средни стойности по LS, разлики, 95 % CI и p-стойности) се основават на MMRM анализ с посещение, лечение в рамките на рандомизираното клинично изпитване и взаимодействието между посещение и лечение в рамките на рандомизираното клинично изпитване и изходната стойност като ковариати. Структура на ковариацията по подразбиране = неструктурирана.

Дългосрочно лечение при ARG1-D

Педиатричните и възрастните участници в двойнослепия период на Проучване 300А отговарят на условията за продължаване на лечението в период на отворено продължение с лечение с пегзиларгиназа веднъж седмично. Тридесет и един (n = 20 пегзиларгиназа и n = 11 плацебо) от 32-та участници са включени в периода на продължение. Участниците, които преди това са получавали пегзиларгиназа, преминават към подкожно приложение най-рано след 8 седмици на интравенозно лечение. Средната продължителност на експозицията на пегзиларгиназа е 31 седмици (диапазон: от 1 до 102 седмици).

По време на отвореното продължение участниците, които преди това са получавали пегзиларгиназа, показват трайно подобрене по отношение на плазмените нива на аргинина, на скората за GMFM-E и GMFM-D и на 2MWT. Участниците, рандомизирани първоначално на плацебо и лекувани с пегзиларгиназа през периода на отворено продължение, също показват сходно понижение спрямо изходното ниво на средните плазмени нива на аргинин (фигура 2).

Фигура 2 Обобщение на средните стойности на 168-часовите нива на аргинин след прилагане на дозата (μM) с течение на времето в двойнослепия период и периода на дългосрочно продължение на Проучване 300А



Бележки: Показва се 95 % доверителен интервал на средната стойност; препоръка от терапевтичната ръководство за плазмения аргинин: $< 200 \mu\text{M}$; границите на нормата са определени като $40\text{-}115 \mu\text{M}$ в клиничното изпитване.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Loargys в една или повече подгрупи от педиатричната популация при лечение на аргининемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните (ФК) свойства на пегзиларгиназа са оценени след интравенозно и подкожно приложение при възрастни и педиатрични пациенти с ARG1-D. Популационен ФК анализ е използван за характеризиране на фармакокинетиката на пегзиларгиназа.

Следните ФК параметри в стационарно състояние са изведени с помощта на окончателния популационен ФК модел (таблица 4). Окончателният ФК модел се основава на данни, получени от 20 пациенти от женски и 17 пациенти от мъжки пол на възраст 2-31 години с телесно тегло $12,2\text{-}76,7 \text{ kg}$. При клиничните проучвания дозовият диапазон е $0,015\text{-}0,2 \text{ mg/kg}$. Симулираната доза при модела е $0,1 \text{ mg/kg}$ в продължение на 5 седмици.

Таблица 4: Фармакокинетични параметри в стационарно състояние

	Пегзиларгиназа	
	Интравенозно	Подкожно
Експозиция в стационарно състояние [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Експозиция в стационарно състояние [AUC _{0–168} (h*µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
T _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0—46,0)

Съкращения: AUC_{0–168} = площ под кривата концентрация-време от час 0 до 168-ия час; C_{max} = максимална наблюдавана концентрация; t_{1/2} = полуживот; T_{max} = време до максимална концентрация

** Показаните данни са средна геометрична стойност и геометричен коефициент на вариация (%)

** Данните са представени като [медиана (диапазон)].

[^] При интравенозно приложение T_{max} съответства на времето на първата измерена ФК проба. При тези симулации първата ФК проба е взета в края на инфузията (0,25 часа след дозата) за всички пациенти без варибилност.

Симулациите са извършени за пациент с телесно тегло 31 kg.

Абсорбция

След подкожно приложение средната абсолютна бионаличност е 57%, а максималната концентрация е достигната приблизително 34 часа след прилагане на дозата. Експозицията на пегзиларгиназа се увеличава приблизително пропорционално на дозата с линейна ФК в дозовия диапазон от 0,04 до 0,2 mg/kg интравенозно и 0,06 до 0,2 mg/kg подкожно. Незначително кумулиране е наблюдавано след ежеседмично прилагане.

Разпределение

Пегзиларгиназата се разпределя главно в съдовата система, с общ обем на разпределение приблизително 47 ml/kg, който е подобен на обема на човешкия серум. Фармакокинетиката се описва най-добре с популационен ФК модел, който се състои от два компартимента (централен и периферен).

Елиминиране

Пегзиларгиназата е пегилиран рекомбинантен човешки ензим. За да се даде възможност за прилагане веднъж седмично, PEG се използва като носител, за да се удължи полуживотът на пегзиларгиназата в сравнение с ендогенната аргиназа. Въз основа на популационен ФК анализ е установено, че пегзиларгиназата има полуживот приблизително 50 часа. Очаква се ензимът да се метаболизиран до малки пептиди и аминокиселини по катаболен път. При пегзиларгиназата е използван PEG 5 kDa, който се елиминира чрез бъбречна гломерулна филтрация при пациенти с нормална бъбречна функция.

Специални популации

Не е установено възрастта и полът да са значими ковариати, след като е взето предвид телесното тегло. Анти-PEG ADA са сметени за важна ковариата за клирънса, но този ефект е наблюдаван при началните дози и се очаква, че експозицията в стационарно състояние няма да бъде повлияна.

Бъбречно увреждане

Пегзиларгиназа не е проучвана при пациенти с бъбречно увреждане. Не може да се изключи елиминирането на PEG да е намалено при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Пегзиларгиназа не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане. Очакват се промени в клирънса на ензима, тъй като пегзиларгиназата се метаболизира по катаболен път.

Телесно тегло

Като цяло телесното тегло има минимално влияние (< 20%) върху експозицията на пегзиларгиназа, когато дозирането е в зависимост от теглото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология и/или фармакология при животни

При токсикологични проучвания с единична доза и при многократно прилагане, както и при проучвания за токсичност за развитието и репродукцията с пегзиларгиназа, е наблюдавана дозозависима и нежелана загуба на апетит и намаляване на наддаването на телесно тегло, дължащи се на изразено и продължително изчерпване на аргинина под долната граница на нормата при здрави животни (мишки, плъхове, зайци и маймуни). Тези констатации са обратими след прекратяване на прилагането.

В дългосрочните проучвания с пегзиларгиназа са отбелязани токсични ефекти върху мъжката репродуктивна система само при един вид – здрави ювенилни плъхове. Основните нежелани находки при дозови нива $\geq 0,3$ mg/kg включват намалено тегло на тестисите, семенните мехурчета, епидидимидите и простатата, наблюдавана е атрофия на семенните каналчета. Находките по отношение на теглото на органите при мъжките плъхове са обратими. Хистопатологията потвърждава находките в тестисите и епидидимидите, които не са обратими през възстановителния период от 6 седмици; трябва обаче да се отбележи, че нормалният цикъл на сперматозоидите е 9 седмици. Тези ефекти може да се дължат на прекомерен фармакологичен ефект при нормални животни с нормални нива на циркулиращия аргинин на изходно ниво. Значението за хората обаче не е ясно.

Токсичност за репродукцията и развитието

Проучванията, проведени с пегзиларгиназа при плъхове и зайци с нормални нива на аргинин в кръвта, показват репродуктивна токсичност за майката, което е свързано с трайно понижаване на плазмените концентрации на аргинин под долната граница на нормата по време на бременността. Токсичността, свързана с продължителния прекомерен фармакологичен ефект при бременни животни, се проявява в намаляване на телесното тегло на майката, на консумацията на храна и на средното тегло на бременната матка и свързаното с това вторично забавяне на растежа на фетуса.

При токсикологични проучвания за пре- и постнаталното развитие при плъхове с нормални нива на аргинин в кръвта, при мъжките малки в потомството на женски в период на лактация, на които е приложена доза 1 mg/kg пегзиларгиназа (приблизително 7 пъти повече от експозицията при хора въз основа на AUC), се установяват дефицити, които вероятно се дължат на вторични ефекти, свързани с прекомерен фармакологичен ефект при животни с нормални нива на аргинин в кръвта (вж. точка 4.6).

Фертилитет

По време на оценките на фертилитета, проведени при здрави животни с нормални нива на аргинин в кръвта, мъжките плъхове, на които се прилага доза 1 mg/kg, показват намалено производство и подвижност на сперматозоидите. Освен това при нетретирани женски плъхове, чифтосани с мъжки, третирани с 1 mg/kg/доза в продължение на 8 седмици преди чифтосване,

свързаните с пегзиларгиназата ефекти включват значително намаляване на имплантационните места в матката и увеличаване на предимплантационните загуби.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Калиев дихидрогенфосфат
Дикалиев фосфат
Глицерол
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

След изваждане от хладилника Loargys може да се съхранява в продължение на 2 часа на стайна температура до 25°C.

След приготвяне

Доказана е химична и физическа стабилност в продължение на 2 часа, когато се съхранява при стайна температура до 25°C, или до 4 часа, ако се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C. Ако продуктът не се използва в рамките на тези срокове, той трябва да бъде изхвърлен. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след подготвянето му.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C — 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след приготвяне/разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка опаковка съдържа 1 флакон с 0,4 ml или 1 ml инжекционен/инфузионен разтвор.

0,4 ml инжекционен/инфузионен разтвор в стъклен флакон 3 ml тип 1 със запушалка от хлоробутилова гума с покритие от Fluorotec, алуминиева обкатка и синьо отчупващо се капаче.

1 ml инжекционен/инфузионен разтвор в стъклен флакон 5 ml тип 1 със запушалка от хлоробутилова гума с тefлоново покритие, алуминиева обкатка и бяло отчупващо се капаче.

Опаковка от 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Да не се разклаща.

Loargys е предназначен за интравенозна инфузия или подкожна инжекция и трябва да се прилага от медицински специалист. Ако е подходящо, може да се обмисли подкожно приложение в домашни условия от пациента или лицето, полагащо грижи за него (вж. точка 4.2).

Използвайте асептична техника при приготвянето и прилагането на Loargys.

Указания за приготвяне

- Определете общия обем на Loargys, който трябва да се приложи (и броя на необходимите флакони) въз основа на теглото и дозата на пациента (вж. точка 4.2).
- Извадете флакона(-ите) от хладилника, за да достигне стайна температура.
- Преди приложение прегледайте флакона визуално за наличие на твърди частици и промяна в цвета. Loargys е безцветна до бледожълта или бледорозова, бистра до леко опалесцентна течност, която по същество не съдържа видими чужди частици. Изхвърлете всеки флакон, който не отговаря на този външен вид.
- Изтеглете предвидената доза в спринцовката. Вижте точка 6.3 за условията на съхранение.

За интравенозно приложение

- Разредете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор, за да се постигне желаният обем за инфузия (максимална концентрация на пегзиларгиназа 0,5 mg/ml).
- Прилагайте интравенозната инфузия в продължение на най-малко 30 минути.
- Не смесвайте други лекарствени продукти с Loargys и не вливайте други лекарствени продукти едновременно чрез една и съща интравенозна линия.

За подкожно приложение

- Приложете неразредения разтвор като подкожна инжекция в корема, страничната част на бедрото или страничната или задната част на горните крайници. Сменяйте местата на инжектиране за отделните дози. Не инжектирайте в тъкан с белези или в области, които са зачервени, възпалени или подути.
- Ако се инжектира в корема, избягвайте областта непосредствено около пъпа.
- Ако е необходима повече от 1 инжекция за една доза Loargys, местата за инжектиране трябва да са на разстояние най-малко 3 cm едно от друго.

Изхвърлете неизполваната част от лекарствения продукт.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1774/001
EU/1/23/1774/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 North Carolina
Съединени американски щати

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Швеция

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Швеция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Loargys във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел да предостави указания на хората, които не са медицински специалисти (пациенти и болногледачи), за правилни техники на прилагане, за да се намали потенциалният риск от лекарствени грешки, както и да се сведе до минимум потенциалният риск от тежка реакция на свръхчувствителност.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага Loargys, на всички пациенти или лица, полагащи грижи за тях, които се очаква да прилагат Loargys като подкожна инжекция в домашни условия, се предоставят следните обучителни материали:

- ръководство за инжектиране за пациенти и лица, полагащи грижи за тях.

Този обучителен материал за пациенти и лица, полагащи грижи за тях, трябва да съдържа следната основна информация:

- указания за важността на правилното боравене със, приготвяне и прилагане на Loargys, за да се намали рискът от лекарствени грешки;
- подробно описание на начина на приготвяне и прилагане на Loargys;
- описание на признаците и симптомите на тежки реакции на свръхчувствителност;
- описание на препоръчителния начин на действие при поява на признаци и симптоми на свръхчувствителност;
- информация за важността на съобщаването на нежелани реакции, включително свръхчувствителност и лекарствени грешки.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно член 14, параграф 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да събере информация за дългосрочната ефективност/клиничните резултати при пациенти с дефицит на аргиназа 1 (ARG1-D), лекувани с пегзиларгиназа, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проучване при пациенти въз основа на данни от регистър.</p>	<p>Годишно (с годишната преоценка)</p>
<p>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност на пегзиларгиназа, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проучване при пациенти с дефицит на аргиназа 1 (ARG1-D) въз основа на данни от регистър.</p>	<p>Годишно (с годишната преоценка)</p>
<p>С цел допълнително характеризирание на дългосрочната ефикасност и безопасност на пегзиларгиназа ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване CAEB1102-300A, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 за ефикасност и безопасност на пегзиларгиназа при възрастни, юноши и деца с дефицит на аргиназа 1 (ARG1-D).</p>	<p>31 март 2024 г.</p>
<p>С цел допълнително характеризирание на дългосрочната ефикасност и безопасност на пегзиларгиназа ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучването CAEB1102-102A, открито продължение на проучването за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефикасност на пегзиларгиназа при възрастни, юноши и деца с дефицит на аргиназа 1 (ARG1-D).</p>	<p>31 март 2024 г.</p>
<p>С цел да се осигури адекватно проследяване на безопасността и ефикасността на пегзиларгиназата при лечението на дефицит на аргиназа 1 (ARG1-D) при възрастни, юноши и деца, ПРУ трябва ежегодно да предоставя актуализации за всяка нова информация относно безопасността и ефикасността на пегзиларгиназата.</p>	<p>Годишно (с годишна преоценка)</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Loargys 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
пегзиларгиназа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа 5 mg пегзиларгиназа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев хлорид, калиев дихидроген фосфат, дикалиев фосфат, глицерол, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен/инфузионен разтвор

1 флакон 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 флакон 1 ml
5 mg/1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно или интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB

113 63 Stockholm

Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1774/001

EU/1/23/1774/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Loargys 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
пегзиларгиназа
s.c., i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Подкожно приложение, интравенозно приложение

3. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 mg/0,4 ml
5 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Loargys 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор пегзиларгиназа (pegzilarginase)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Loargys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Loargys
3. Как се прилага Loargys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Loargys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Loargys и за какво се използва

Loargys съдържа активното вещество пегзиларгиназа, което е модифициран човешки ензим, получен чрез рекомбинантна ДНК технология. Лекарството се използва за лечение на дефицит на аргиназа 1 (ARG1-D), известен също като аргининемия, при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години.

Пациентите с ARG1-D имат ниски нива на ензима, наречен аргиназа. Този ензим помага на организма да контролира нивата на аргинин – аминокиселина, необходима на организма за производството на протеини. Ако аргининът не се контролира, той може да се натрупа в организма и да причини симптоми, като например проблеми с контрола на мускулите.

Loargys се използва в комбинация с други начини за овладяване на заболяването. Те може да включват:

- хранителен режим с ниско съдържание на белтъчини;
- хранителни добавки с основни аминокиселини;
- лекарства за овладяване на други симптоми на заболяването, например лекарства, които понижават нивата на амоняк в организма.

Как действа Loargys

Пегзиларгиназата, активното вещество в Loargys, действа подобно на естествения ензим аргиназа, който липсва или не функционира правилно при пациенти с ARG1-D. Това понижава нивата на аргинин в кръвта, като по този начин намалява симптомите на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Loargys

Не трябва да Ви се прилага Loargys:

- ако сте имали тежка алергична реакция към пегзиларгиназа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Loargys може да причини алергични реакции. Това е най-вероятно да се случи след първите няколко дози.

Спрете инжектирането незабавно и се свържете с Вашия доставчик на здравни грижи или спешно отделение, ако получите някой от следните симптоми на тежка алергична реакция: уртикария, сърбеж по цялото тяло, стягане в гърдите, затруднено дишане или ниско кръвно налягане. Вашият лекар може да реши, че се нуждаете от допълнително медицинско лечение за предотвратяване или лечение на алергична реакция.

По време на лечението Вашият лекар ще прави кръвни изследвания, за да провери каква доза Loargys е подходяща за вас.

Деца и юноши

Лекарството не трябва да се използва при деца на възраст под 2 години, тъй като не е известно дали Loargys е безопасен и ефективен в тази възрастова група.

Други лекарства и Loargys

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство. Loargys не се препоръчва за употреба, ако сте бременна.

Не е известно дали лекарството преминава в кърмата. Ако кърмите, попитайте Вашия лекар за съвет, преди да приемете това лекарство. Вашият лекар ще ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да спрете лечението.

Шофиране и работа с машини

Loargys не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Loargys съдържа натрий и калий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

3. Как се прилага Loargys

Loargys ще Ви бъде приложен от здравен специалист. Вашият лекар ще определи количеството Loargys, което ще Ви бъде приложено.

Препоръчителната начална доза Loargys е 0,1 mg на килограм телесно тегло, прилагана веднъж седмично. Дозата може да бъде увеличена или намалена от Вашия лекар, за да се запазят нивата на аргинин в кръвта под контрол. Вашият лекар ще извършва редовни кръвни изследвания, за да проверява нивата на аргинина в кръвта и да променя дозата Ви, ако е необходимо.

Loargys се прилага под формата на инфузия (капково вливане) директно във вена или като подкожна инжекция, както се счита за подходящо от Вашия лекар.

Вашият лекар може да реши, че Loargys може да Ви бъде прилаган у дома като подкожна инжекция. След като бъдете обучени от лекар или медицинска сестра, можете сами да си инжектирате Loargys, вижте указанията в точка 7 по-долу.

Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Loargys

Вашият лекар ще се погрижи да получите точното количество Loargys. Ако сте получили твърде много Loargys, нивото на аргинина в кръвта може да стане твърде ниско. Симптомите може да включват гадене, повръщане, диария и умора. Ако Вие или Вашият лекар подозирате, че сте получили повече от необходимата доза Loargys, трябва внимателно да бъдете проследени и да Ви бъде приложено лечение, ако е необходимо.

Ако сте пропуснали да използвате Loargys

Ако сте пропуснали доза Loargys, свържете се с Вашия лекар, за да насрочите час за следващата доза възможно най-скоро. Не трябва да приемате двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, а между дозите трябва да има поне 4 дни.

Ако сте спрели употребата на Loargys

Вашият лекар ще реши дали трябва да спрете употребата на Loargys. Ако сте спрели употребата на Loargys, нивото на аргинин в кръвта Ви вероятно ще се повиши отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Алергична реакция (свръхчувствителност). Симптомите може да включват подуване на лицето, кожен обрив и внезапно зачервяване на кожата.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Реакция на мястото на инжектиране. Симптомите може да включват подуване, зачервяване и обрив около мястото на инжектиране.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Loargys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C — 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След изваждане от хладилника Loargys може да се съхранява в продължение на 2 часа на стайна температура до 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Loargys

- Активно вещество: пегзиларгиназа.
- Всеки флакон 0,4 ml съдържа 2 mg пегзиларгиназа.
- Всеки флакон 1 ml съдържа 5 mg пегзиларгиназа.
- Други съставки: натриев хлорид, калиев дихидроген фосфат, дикалиев фосфат, глицерол, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.
Loargys съдържа натрий и калий, вижте точка 2.

Как изглежда Loargys и какво съдържа опаковката

Loargys е безцветна до бледожълта или бледорозова, прозрачна до леко опалесцентна (с перлен блясък) течност в прозрачен стъклен флакон.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон с 0,4 ml или с 1 ml инжекционен/инфузионен разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Швеция

Производител
Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Швеция

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Можете да намерите информацията и при сканиране на QR кода по-долу със смартфон или чрез уебсайт <http://www.loargyspatient.eu>



7. Указания за употреба

Стъпките по-долу описват начините за приготвяне и прилагане на Loargys у дома като подкожна инжекция. Ако сами си инжектирате това лекарство, Вашия лекар или медицинска сестра ще Ви обучи как да пригответе и инжектирате Loargys.

Не инжектирайте това лекарство сами, освен ако не сте преминали обучение и не сте разбрали стъпките.

Вашият лекар ще Ви предпише правилната доза и ще Ви каже какъв обем (в ml) да инжектирате. Може да се нуждаете от повече от един флакон, за да получите правилната доза, и може да се наложи да разделите общата доза на повече от една инжекция. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви каже какво точно е правилно за Вас.

Всеки флакон е само за еднократна употреба, винаги използвайте нов(и) флакон(и) за всяка доза.

Loargys не трябва да се смесва с други инжекционни или инфузионни разтвори.

Не разклащайте.

Приготвяне:

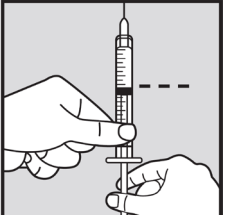

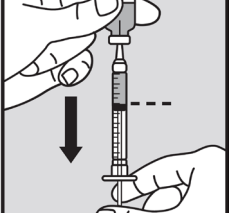

Уверете се, че разполагате с всичко необходимо за инжекцията(ите):

- флакон(и) Loargys;
- градуирана спринцовка;
- 1 голяма игла (напр. 18G) за всеки флакон, за изтегляне на дозата;
- 1 малка игла (напр. 26-27G) за всяка инжекция;
- кърпички, напоени с алкохол;
- марля;
- лепенка, ако е необходимо;
- контейнер за остри предмети.

1. Проверете върху опаковката наименованието и концентрацията, за да е сигурно, че тя съдържа правилния лекарствен продукт. Проверете датата на изтичане на срока на годност върху картонената кутия. Не използвайте, ако срокът на годност на продукта е изтекъл.
2. Извадете неотворения флакон Loargys от хладилника 15 до 30 минути преди планираната инжекция, за да може разтворът да достигне стайна температура. Не използвайте външни източници на топлина.
3. Измийте ръцете си.
4. Разтворът във флакона трябва да бъде безцветен до бледожълт или бледорозов, бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък). Не използвайте, ако разтворът е мътен или съдържа видими частици.
5. Поставете флакона на чиста равна повърхност. Отстранете пластмасовото отчупващо се капаче от флакона.

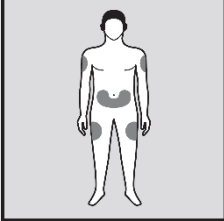

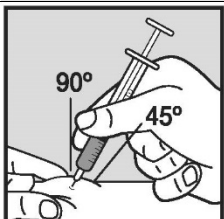
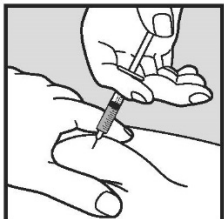
- Избършете горната част на флакона с тампон, напоен с алкохол, и оставете да изсъхне на въздух. Не докосвайте горната част на флакона и позволявайте да се докосва до нищо друго, след като го избършете.

Изтегляне на разтвора от флакона:

1. Прикрепете голяма игла към празната градуирана спринцовка. Махнете капачката на иглата.	
2. Издърпайте буталото, за да изтеглите въздух в градуираната спринцовка, равен на Вашата доза (в ml).	
3. Дръжте флакона върху равна повърхност, бавно въведете иглата през гумената запушалка във флакона. Избягвайте да докосвате върха на иглата до разтвора.	
4. Бавно натиснете буталото докрай, за да инжектирате въздуха във флакона.	
5. Дръжте иглата във флакона и го обърнете с горната част надолу. Като държите иглата в разтвора, бавно изтеглете буталото до маркировката, която отговаря на Вашата доза.	
6. Преди да извадите иглата от флакона, проверете разтвора в спринцовката за въздушни мехурчета. Ако има мехурчета, продължете да държите флакона обратно, като иглата сочи нагоре. Внимателно почукайте с пръст по цилиндъра на спринцовката. След като всички въздушни излязат отгоре, леко натиснете буталото, за да ги изтласкате през иглата.	
7. Проверете отново дозата си (в ml) спрямо маркировката върху спринцовката. Ако е необходимо, повторете действията. Може да се наложи да използвате няколко флакона, за да изтеглите пълния обем.	
8. Изтеглете иглата от флакона и поставете отново капачката на иглата.	
9. Свалете иглата от спринцовката и я изхвърлете в контейнера за остри предмети.	

Прилагане на дозата:

<ol style="list-style-type: none"> Поставете малка игла върху напълнената спринцовка, не сваляйте капачката на иглата. Иглата трябва да приляга плътно. <u>Забележка:</u> Ако разтворът не трябва да се използва веднага, капачката на спринцовката трябва внимателно да се постави обратно върху края на спринцовката. Не докосвайте върха на спринцовката, нито вътрешната страна на капачката. Пазете спринцовката от светлина. След приготвянето Loargys може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за не повече от 2 часа преди приложението. След това подготвеният Loargys вече не може да се използват и трябва да бъде изхвърлен.
<ol style="list-style-type: none"> Махнете капачката на иглата. Дръжте спринцовката с иглата, насочена нагоре, и потупайте с пръст цилиндъра на спринцовката, за да отстраните всички въздушни

<p>мехурчета.</p> <p>Проверете визуално дали обемът в спринцовката е правилен. Обемът на една инжекция не трябва да надвишава 1 ml. Ако случаят е такъв, трябва да се поставят няколко инжекции на различни места.</p>	
<p>3. Изберете място за инжектиране (корема, страничната част на бедрото, страничната или задната част на горната част на ръцете). Сменяйте местата на инжектиране за отделните дози.</p> <p>Не инжектирайте в участъци с белези или в области, които са зачервени, възпалени или подути. Ако се инжектира в корема, избягвайте областта непосредствено около пъпа.</p> <p>Ако е необходима повече от 1 инжекция за една доза Loargys, местата за инжектиране трябва да са на разстояние най-малко 3 cm едно от друго.</p>	
<p>4. Почистете мястото на инжектиране с помощта на тампон, напоен с алкохол, и изчакайте кожата да изсъхне.</p>	
<p>5. Внимателно захванете кожата на избраното място на инжектиране между палеца и показалеца си.</p>	
<p>6. Хванете спринцовката като молив или стреличка. Въведете иглата в кожната гънка под ъгъл от 45° до 90°.</p>	
<p>7. Като продължавате да държите кожната гънка, бавно натискайте буталото, докато спринцовката се изпразни.</p>	
<p>8. Изтеглете иглата от кожата, без да я огъвате. Отпуснете кожната гънка и внимателно притиснете марлен тампон върху мястото на инжектиране за няколко секунди. Сложете лепенка, ако е необходимо.</p>	
<p>9. Поставете използваната спринцовка, иглите и капачките в контейнера за остри предмети. Използваните флакони, дори и да не са празни, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания.</p>	
<p>Напомняне: Ако се нуждаете от повече от една инжекция за общата предписана доза, местата на инжектиране трябва да са на разстояние най-малко 3 cm едно от друго, повторете процедурата по-горе, ако е необходимо. Винаги използвайте нова малка игла за всяка инжекция.</p>	

Запишете датата на инжектиране и всички места, където сте се инжектирали. Това помага да използвате различно място за инжектиране за следващата инжекция.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Loargys е предназначен за интравенозна инфузия или подкожно инжектиране. Използвайте асептична техника при приготвянето и приложението на Loargys.

Не разклащайте.

Указания за приготвяне

- Определете общия обем на Loargys, който трябва да се приложи (и броя на необходимите флакони) въз основа на теглото и дозата на пациента.
- Извадете флакона/-ите от хладилника, за да достигнат стайна температура.
- Преди приложение прегледайте флакона визуално за наличие на твърди частици и промяна в цвета.
 - Loargys е безцветна до бледожълта или бледорозова, бистра до леко опалесцентна течност, която по същество не съдържа видими чужди частици.
 - Изхвърлете всеки флакон, който не отговаря на този външен вид.
- Изтеглете предвидената доза в спринцовката.
- Химичната и физическата стабилност на приготвената доза е доказана в продължение на 2 часа, когато се съхранява при стайна температура до 25°C, или до 4 часа, ако се съхранява в охладено състояние при температура от 2°C до 8°C. Ако продуктът не се използва в рамките на тези срокове, той трябва да бъде изхвърлен. От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва след реконституиране.

За интравенозно приложение

- Разреждете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор, за да се постигне желаният обем за инфузия (максимална концентрация на пегзиларгиназа 0,5 mg/ml).
- Прилагайте интравенозната инфузия в продължение на най-малко 30 минути.
- Не смесвайте други лекарства с Loargys и не вливайте други лекарства едновременно чрез една и съща интравенозна линия.

За подкожно приложение

- Приложете неразредения разтвор като подкожна инжекция в корема, страничната част на бедрото или страничната или задната част на горните крайници. Сменяйте местата на инжектиране за отделните дози.
- Не инжектирайте в тъкан с белези или в области, които са зачервени, възпалени или подути.
- Ако се инжектира в корема, избягвайте областта непосредствено около пъпа.
- Ако е необходима повече от 1 инжекция за една доза Loargys, местата за инжектиране трябва да са на разстояние най-малко 3 cm едно от друго.

Изхвърлете неизползваната част от лекарството.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ
ПО ЛЕКАРСТВОТА

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.