

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Loargys 5 mg/ml διάλυμα για ένεση/έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Loargys αποτελείται από το υποκαθιστάμενο από κοβάλτιο, ανασυνδυασμένο, ανθρώπινο ένζυμο αργινάση 1, το οποίο παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* και είναι ισοσθενώς συζευγμένο με μεθοξυπολυαιθυλενογλυκόλη (mPEG).

Η περιεκτικότητα του Loargys δηλώνει την ποσότητα του τμήματος αργινάσης της πεγκζιλαργινάσης, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο φορέας mPEG.

Κάθε φιαλίδιο των 0,4 ml περιέχει 2 mg πεγκζιλαργινάσης (5 mg πεγκζιλαργινάσης ανά ml).

Κάθε φιαλίδιο του 1 ml περιέχει 5 mg πεγκζιλαργινάσης (5 mg πεγκζιλαργινάσης ανά ml).

Η δραστηριότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστηριότητα άλλης πεγκυλιωμένης ή μη πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση (ένεση/έγχυση)

Άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο ή ελαφρώς ροζ, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον υγρό.

pH: 7,0-7,6

Ωσμωγραμμομοριακότητα: 250-305 mOsm/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Loargys ενδείκνυται για τη θεραπεία της ανεπάρκειας της αργινάσης 1 (ARG1-D), γνωστής επίσης και ως υπεραργινιναιμίας, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με κληρονομικές μεταβολικές παθήσεις.

Δοσολογία

Το Loargys προορίζεται για τη χρόνια αντιμετώπιση ασθενών με ARG1-D σε συνδυασμό με εξατομικευμένη διαχείριση της νόσου, όπως με δίαιτα πρωτεϊνικού περιορισμού, συμπληρώματα αμινοξέων και φαρμακολογική θεραπεία που περιλαμβάνει δεσμευτές αζώτου.

Το Loargys χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση ή υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας την ίδια δόση. Σε κλινικές δοκιμές, η θεραπεία ξεκίνησε με ενδοφλέβια χορήγηση και με επακόλουθη μετάβαση στην υποδόρια χορήγηση μετά από 8 εβδομάδες, το νωρίτερο (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Loargys είναι 0,1 mg/kg μία φορά την εβδομάδα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται ή να μειώνεται με σταδιακές μεταβολές των 0,05 mg/kg για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων. Οι δόσεις άνω των 0,2 mg/kg ανά εβδομάδα δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές για την ARG1-D.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να προσδιορίζεται η αρχική συγκέντρωση αργινίνης στο πλάσμα. Μετά την έναρξη της θεραπείας, η εβδομαδιαία δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τις προ της δόσης συγκεντρώσεις αργινίνης στο πλάσμα, προκειμένου να διατηρείται η αργινίνη στο πλάσμα εντός του φυσιολογικού εύρους. Για τη μεγιστοποίηση του χρόνου εντός του φυσιολογικού εύρους, οι προσαρμογές της δόσης θα πρέπει να στοχεύουν στην επίτευξη ενός επιπέδου της αργινίνης στο πλάσμα κοντά στο ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) πριν από τη χορήγηση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1). Η προσαρμογή της δόσης πρέπει κατά κανόνα να βασίζεται σε δύο διαδοχικές μετρήσεις και η πρώτη αυτή αξιολόγηση πρέπει να πραγματοποιείται μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου. Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων αργινίνης στο πλάσμα εβδομαδιαίως για 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης, για την αξιολόγηση του αντικτύπου της αλλαγής της δόσης.

Μόλις καθοριστεί το εξατομικευμένο επίπεδο δόσης, συνιστάται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης αργινίνης στο πλάσμα σύμφωνα με τις συνήθεις επισκέψεις κλινικής παρακολούθησης ανά διαστήματα που δεν υπερβαίνουν τους 3-6 μήνες.

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Loargys πρέπει να χρησιμοποιούνται επικυρωμένες μέθοδοι για την παρακολούθηση των επιπέδων αργινίνης, καθώς οι τυποποιημένες μέθοδοι δεν επαρκούν για τον έλεγχο της υπολειμματικής ενζυμικής δραστηριότητας της πεγκζιλαργινάσης μετά τη δειγματοληψία και ενδέχεται να οδηγήσουν σε τεχνητά χαμηλά επίπεδα αργινίνης και σε εσφαλμένες προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση, χορηγήστε το Loargys το συντομότερο δυνατόν. Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν 2 δόσεις για να αναπληρώσουν τη δόση που έχασαν, ενώ πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 4 ημέρες μεταξύ των δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Loargys σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Loargys (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Loargys σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Loargys (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 2 ετών και άνω είναι η ίδια με εκείνη των ενηλίκων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Loargys σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Loargys προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση ή υποδόρια ένεση και πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Κατά περίπτωση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο υποδόριας κατ' οίκον χορήγησης από τον ασθενή ή φροντιστή μετά από τουλάχιστον 8 εβδομάδες θεραπείας, αφού καθοριστεί σταθερή δόση συντήρησης και εφόσον ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας εκτιμηθεί ως χαμηλός (βλ. παράγραφο 4.4). Προτού χορηγήσει ο ίδιος το φαρμακευτικό προϊόν, ο ασθενής ή φροντιστής πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένοι.

Το φιαλίδιο Loargys προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Προσδιορίστε τη συνολική δόση και τον όγκο του Loargys που θα χορηγηθεί (καθώς και τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται) με βάση το βάρος (kg) και τη δόση (mg/kg) για τον ασθενή.

- Υπολογίστε τη Συνολική δόση με βάση την επιθυμητή δόση σε mg/kg και το βάρος του ασθενούς στρογγυλοποιημένο σε ακέραιο αριθμό.

Συνολική δόση (mg) = Σωματικό βάρος ασθενούς (kg) × δόση (mg/kg)

- Υπολογίστε τον Όγκο του διαλύματος που θα χορηγηθεί βάσει της υπολογιζόμενης Συνολικής δόσης και της περιεκτικότητας του διαλύματος. Στρογγυλοποιήστε τον υπολογισμένο όγκο με προσέγγιση 0,1 ml.

Όγκος Loargys (ml) =
$$\frac{\text{Συνολική δόση (mg)}}{\text{Περιεκτικότητα του διαλύματος (5 mg/ml)}}$$

- Υπολογίστε τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων με βάση τον υπολογισθέντα όγκο του Loargys. Ένα φιαλίδιο Loargys περιέχει 0,4 ml ή 1 ml διαλύματος.

Για ενδοφλέβια χορήγηση

- Για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση, το Loargys πρέπει να αραιώνεται και να χορηγείται με έγχυση διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών.
- Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Για υποδόρια χορήγηση

- Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχθυλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως οίδημα προσώπου, εξάνθημα, έξαψη, δύσπνοια) έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Loargys με ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση. Οι αντιδράσεις εμφανίστηκαν γενικά με τις πρώτες δόσεις, αλλά ενδέχεται να εμφανιστούν και αργότερα κατά τη θεραπεία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 4.8.

Οι αρχικές χορηγήσεις του Loargys πρέπει να πραγματοποιούνται υπό ιατρική παρακολούθηση.

Σε περίπτωση που εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, πρέπει να παρέχεται η κατάλληλη ιατρική θεραπεία και ο ασθενής να παρακολουθείται έως ότου τα σημεία και τα συμπτώματα υποχωρήσουν. Η αντιμετώπιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνει την προσωρινή διακοπή της χορήγησης, ή τη μείωση του ρυθμού έγχυσης ή/και τη θεραπεία με αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί διακοπή της χορήγησης και θεραπεία με αδρεναλίνη. Η προφαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικό ή/και κορτικοστεροειδές θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει στο παρελθόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη θεραπεία με πεγκζιλαργινάση.

Σε περίπτωση κατ' οίκον χορήγησης από μη επαγγελματία υγείας, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τα πρώιμα σημεία σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, π.χ. κνίδωση, γενικευμένη κνίδωση, σύσφιξη στον θώρακα, συριγμός και υπόταση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνταγογράφησης φαρμακευτικής αγωγής για τη θεραπεία πιθανής σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς θα πρέπει, επίσης, να ενημερώνονται για τις ενέργειες που πρέπει να ακολουθήσουν σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων σοβαρής υπερευαισθησίας, οι οποίες περιλαμβάνουν την αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας.

Παρακολούθηση της αργινίνης στο πλάσμα

Η πεγκζιλαργινάση παρεμβαίνει στη βασική εργαστηριακή ανάλυση της αργινίνης, οδηγώντας σε εσφαλμένες χαμηλές μετρήσεις λόγω της αποσύνθεσης της αργινίνης μετά τη συλλογή. Το εργαστήριο δοκιμών θα πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής λαμβάνει φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζει και μειώνει τα επίπεδα αργινίνης. Πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές, επικυρωμένες διαδικασίες δειγματοληψίας για τη μέτρηση της αργινίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Loargys. Στις διαδικασίες αυτές περιλαμβάνονται σωλήνες συλλογής αίματος με σήμανση CE που περιέχουν τον ενζυμικό αναστολέα nor- NOHA.

Πληθυσμοί που δεν μελετήθηκαν σε κλινικές δοκιμές

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς μέσης ηλικίας και ηλικιωμένους με μακροχρόνια κινητική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με επίπεδα αργινίνης περίπου 200 μM με δίαιτα πρωτεϊνικού περιορισμού μόνο. Η παρέκταση των αποτελεσμάτων της θεραπείας όπως προκύπτουν στον πληθυσμό των κλινικών δοκιμών δεν είναι σαφής (βλ. παράγραφο 5.1). Η σχέση οφέλους/κινδύνου πρέπει να προσδιορίζεται σε εξατομικευμένη βάση για τους εν λόγω ασθενείς.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol καλίου (39 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η πεγκζιλαργινάση είναι ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ένζυμο και, ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της πεγκζιλαργινάσης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η πεγκζιλαργινάση δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγκζιλαργινάση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο ή το ζωικό γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Loargys, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο. Σε μελέτες σε ζώα, η πεγκζιλαργινάση είχε επίδραση στη σπερματογένεση και μείωσε τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Loargys δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς σε κλινικές δοκιμές ήταν οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης (13,6 %) και η υπερευαισθησία (12,5 %).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε στην έκθεση 48 ασθενών με ARG1-D (8 ενήλικες και 40 παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 31 ετών κατά την ένταξη). Η θεραπεία τους διήρκεσε έως 5 έτη περίπου και πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο 3 κλινικών δοκιμών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον πίνακα 1 κατωτέρω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λόγω του μικρού μεγέθους της βάσης δεδομένων του πληθυσμού με ARG1-D για την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος (N = 48), η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών για τις όχι συχνές, σπάνιες και πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν μπορεί να εκτιμηθεί με αξιοπιστία.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με συμπτώματα που περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, εξάνθημα, έξαψη και δύσπνοια.

Σε κλινικές δοκιμές, όταν το φάρμακο χορηγήθηκε ενδοφλεβίως, 6 από τους 48 ασθενείς (12,5 %) που έλαβαν θεραπεία με Loargys παρουσίασαν σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται ή μπορεί να σχετίζονται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι αντιδράσεις εμφανίστηκαν γενικά κατά τις πρώτες δόσεις. Οι αντιδράσεις ήταν ήπιες ή μέτριες και υποχώρησαν αυτομάτως ή γρήγορα μετά τη θεραπεία με τη συνήθη ιατρική περίθαλψη. Καμία από τις αντιδράσεις δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Στις κλινικές δοκιμές, η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με μη κατασταλτικά αντισταμινικά εξετάστηκε σε ατομική βάση πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ακόμα και σε ασθενείς που είχαν λάβει αντισταμινικά πριν από την υποβολή σε θεραπεία με υποδόρια χορήγηση.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης αναφέρθηκαν από το 13,6% των ασθενών (6/44 ασθενείς) που έλαβαν θεραπεία με Loargys μετά από υποδόρια χορήγηση. Στα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνονταν πόνος, ερύθημα, οίδημα, ερεθισμός και εξάνθημα στη θέση ένεσης. Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες σοβαρότητας και υποχώρησαν αυτομάτως ή με συνήθη ιατρική περίθαλψη χωρίς διακοπή της δόσης.

Ανοσογονικότητα

Υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας σε πεγκυλιωμένες θεραπευτικές πρωτεΐνες. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και την ειδικότητα της δοκιμασίας. Σε όλες τις κλινικές δοκιμές στο πρόγραμμα ανάπτυξης της πεγκζιλαργινάσης για τη θεραπεία της ARG1-D, 12 από τα 48 άτομα (το 25 %) βρέθηκαν θετικά σε ADA κατά της PEG ή/και του πρωτεϊνούχου τμήματος της πεγκζιλαργινάσης, με την πλειονότητα των περιπτώσεων να ανιχνεύεται νωρίς μετά την πρώτη δόση. Δεν υπήρχε διαθέσιμη δοκιμασία για την ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης. Τα ADA ήταν παροδικά και υποχώρησαν κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας. Η παρουσία ADA συνδεόταν με παροδικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) και στη φαρμακοδυναμική (ΦΔ) του Loargys σε ασθενείς με ARG1-D.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πεγκζιλαργινάση στο πρόγραμμα ανάπτυξης για τη θεραπεία της ARG1-D ήταν παιδιατρικοί ασθενείς, καθώς 88 % των ασθενών (40/48) ήταν παιδιά (2-18 ετών). Η εικόνα ασφάλειας της πεγκζιλαργινάσης που παρουσιάζεται στην παράγραφο για την ασφάλεια θεωρείται, συνεπώς, αντιπροσωπευτική για τον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας άνω των 2 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Πιθανές επιδράσεις της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπερβολική φαρμακολογική επίδραση της πεγκζιλαργινάσης, με αποτέλεσμα ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα αργινίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε μια ογκολογική δοκιμή φάσης 1 σε άτομα με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, 1 άτομο έλαβε ακούσια 1,6 mg/kg πεγκζιλαργινάσης ($16 \times$ η συνιστώμενη αρχική δόση των 0,1 mg/kg σε ασθενείς με ARG1-D). Το άτομο εμφάνισε ναυτία, έμετο, διάρροια και κόπωση και θεραπεύτηκε επιτυχώς με ενδοφλέβια υποστηρικτική φροντίδα χωρίς επακόλουθα συμπτώματα.

Οι ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, ένζυμα.
Κωδικός ATC: A16AB24

Μηχανισμός δράσης

Η ARG1-D είναι μια κληρονομική μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του ενζύμου αργινάση 1 και συνδέεται με την εμμένουσα αύξηση της αργινίνης στο πλάσμα, η οποία συνεπάγεται την εκδήλωση της πάθησης και την εξέλιξη των κλινικών συμπτωμάτων.

Η πεγκζιλαργινάση είναι ένα υποκαθιστάμενο από κοβάλτιο, ανασυνδυασμένο, ανθρώπινο ένζυμο αργινάσης 1, το οποίο υποκαθίσταται από κοβάλτιο και έχει συζευχθεί με φορείς 5 kDa mPEG σε βαθμό υποκατάστασης 6-12 γραμμομορίων mPEG ανά γραμμομόριο πρωτεΐνης. Η μοριακή μάζα της συζευγμένης πρωτεΐνης είναι περίπου 224-344 kDa. Ο φορέας mPEG μειώνει την κάθαρση της πεγκζιλαργινάσης με αποτέλεσμα την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής ενώ διατηρεί τις λειτουργίες του ενζύμου. Η πεγκζιλαργινάση προορίζεται για την υποκατάσταση της ανεπαρκούς ενζυμικής δράσης της ανθρώπινης αργινάσης 1 σε ασθενείς με ARG1-D. Η πεγκζιλαργινάση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει γρήγορα και βιώσιμα την αργινίνη στο πλάσμα και τη μετατρέπει σε ουρία και ορνιθίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι ΦΔ επιδράσεις της πεγκζιλαργινάσης έχουν αξιολογηθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν από ARG1-D με μια σειρά δόσεων που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως και υποδορίως.

Η ενδοφλέβια χορήγηση πεγκζιλαργινάσης είχε ως αποτέλεσμα την έγκαιρη μείωση των επιπέδων αργινίνης στο πλάσμα, με μέσο χρόνο μείωσης έως την κατώτατη τιμή (χαμηλότερο επίπεδο αργινίνης) 2-5 ώρες. Αναμένεται ότι η αργινίνη στο πλάσμα θα φτάσει σε σταθερή κατάσταση την Εβδομάδα 8 ή πριν από αυτήν (βλ. Διάγραμμα 1). Ο χρόνος επίτευξης αυτών των επιπέδων δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την τιμή έναρξης της αργινίνης στο πλάσμα ή την οδό χορήγησης.

Τα επίπεδα της αργινίνης στο πλάσμα παρέμειναν υπό έλεγχο μετά την αλλαγή από ενδοφλέβια σε υποδόρια χορήγηση με την ίδια δόση, και η υποδόρια χορήγηση οδήγησε σε λιγότερα και μικρότερα

επεισόδια υπεραργινιναιμίας που προκαλείται από πεγκζιλαργινάση.

Αντίστοιχες σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα ορνιθίνης στο πλάσμα και μειώσεις στα επίπεδα ενώσεων της γουανιδίνης στο πλάσμα καταδείχθηκαν με τη θεραπεία με πεγκζιλαργινάση. Η θεραπεία με πεγκζιλαργινάση δεν στοχεύει άμεσα σε αυξημένα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεγκζιλαργινάσης αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή (CAEB1102-300A, «Μελέτη 300A»), η οποία περιλάμβανε 32 παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς ηλικίας 2 έως 29 ετών κατά την ένταξη με ARG1-D. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για τη λήψη πεγκζιλαργινάσης ή εικονικού φαρμάκου μία φορά την εβδομάδα σε αρχική δόση 0,1 mg/kg και τιτλοδοτήθηκαν εντός εύρους 0,05 mg έως 0,2 mg/kg. Όλοι οι συμμετέχοντες επρόκειτο να συνεχίσουν με οποιοδήποτε σχήμα διαίτας είχε συνταγογραφηθεί προηγουμένως και με δεσμευτές αμμωνίας καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμαστικής περιόδου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησε τη μείωση της αργινίνης στο πλάσμα την εβδομάδα 24 από την αρχική τιμή στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με πεγκζιλαργινάση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αξιολόγησαν τις κινητικές λειτουργίες ήταν η μέτρηση της αδράς κινητικής λειτουργίας, τομέας E (GMFM-E, βάδισμα, τρέξιμο, άλμα) και η δίλεπτη δοκιμασία βάδισης (2MWT). Επιπλέον, ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν επίπεδα αργινίνης στο πλάσμα χαμηλότερα από τον στόχο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία (< 200 μM) και εντός του φυσιολογικού εύρους, καθώς και η επίδραση στη GMFM τομέας Δ (GMFM-D, όρθια θέση).

Η θεραπεία με πεγκζιλαργινάση είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική μείωση της αργινίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$) μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας (Πίνακας 2 και Διάγραμμα 1). Τα επίπεδα της αργινίνης στο πλάσμα κάτω από τον συνιστώμενο στόχο της κατευθυντήριας γραμμής και εντός του φυσιολογικού εύρους επιτεύχθηκαν στο 90,5% των συμμετεχόντων που έλαβαν θεραπεία με πεγκζιλαργινάση σε σύγκριση με το 0% των συμμετεχόντων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 2 και Διάγραμμα 1).

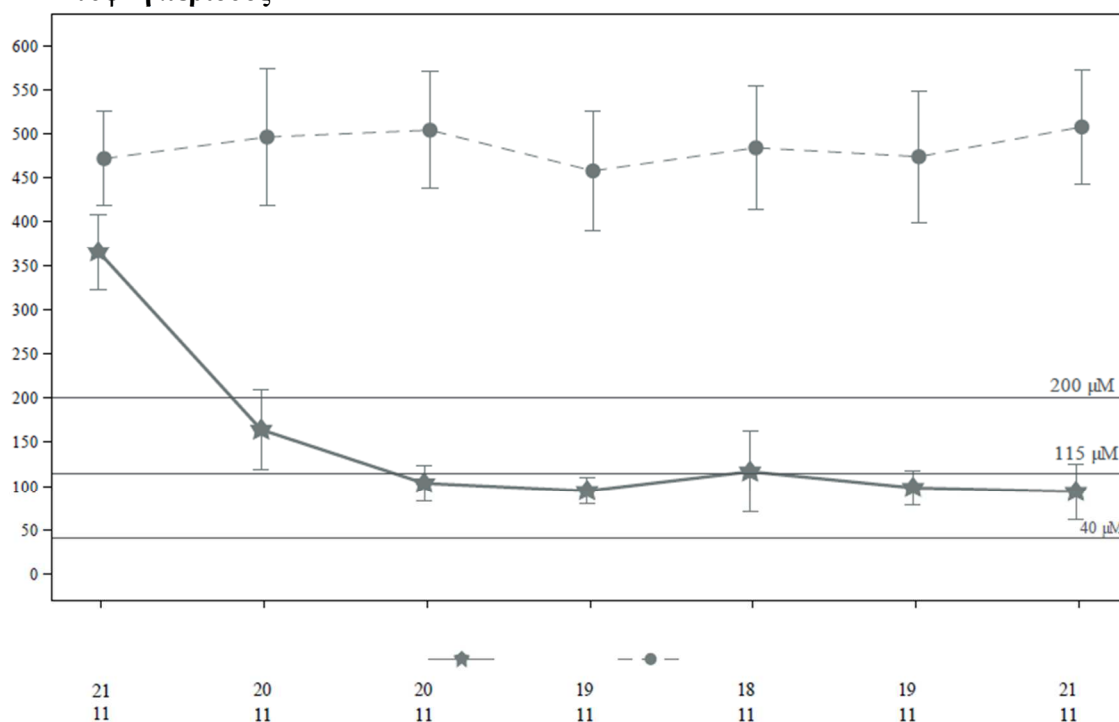
Πίνακας 2: Ανάλυση των καταληκτικών σημείων της αργινίνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου της Μελέτης 300Α

	Πεγκζιλαργινάση (n=21)		Εικονικό φάρμακο (n=11)	
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Μεταβολή από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 24 (λογαριθμικά μετασχηματισμένη)				
	Αρχική τιμή	Εβδομάδα 24	Αρχική τιμή	Εβδομάδα 24
n	21	21	11	11
Γεωμετρικός μέσος όρος (μM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Εκτιμώμενη μείωση κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή (ΔΕ 95 %)	76,7 % (-146,7%, 300,1%)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Η εκτιμώμενη μείωση κατά την εβδομάδα 24 της θεραπείας πεγκζιλαργινάσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%) ^a	76,7% (67,1%, 83,5%)			
τιμή p ^a	< 0,0001			
Ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν τα επίπεδα-στόχους της αργινίνης στο πλάσμα την εβδομάδα 24				
Ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν τα συνιστώμενα επίπεδα αργινίνης βάσει της κατευθυντήριας γραμμής (< 200 μM)	19 (90,5%)			0 (0 %)
Ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν φυσιολογικά επίπεδα- στόχους αργινίνης (τα οποία ορίζονται ως < 115 μM)	19 (90,5%)			0 (0 %)

^a Βάσει προσέγγισης μεικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM) με επίσκεψη, τυχαιοποιημένη δοκιμαστική θεραπεία και αλληλεπίδραση μεταξύ επίσκεψης και τυχαιοποιημένης δοκιμαστικής θεραπείας ως επιδράσεις και καταχωρισμένη αρχική τιμή που περιλαμβάνεται ως συμμεταβλητή. Προκαθορισμένος τύπος συνδιασποράς (συμμεταβλητότητας) = μη δομημένος. Η εκτιμώμενη ποσοστιαία μείωση της εβδομάδας 24 βασίστηκε στον γεωμετρικό μέσο όρο και συνοδεύεται από ΔΕ 95 %.

Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, CV = συντελεστής μεταβλητότητας.

Διάγραμμα 1 Περίληψη των μέσων ελάχιστων τετραγώνων (ΔΕ 95%) των επιπέδων αργινίνης (μM) σε συνάρτηση με τον χρόνο, 168 ώρες μετά τη δόση στη Μελέτη 300Α - διπλά τυφλή περίοδος



Σημειώσεις: Ιατρική σύσταση κατευθυντήριας γραμμής για την αργινίνη στο πλάσμα: <200 μM· το φυσιολογικό εύρος ορίζεται ως 40–115 μM στην κλινική δοκιμή. Η μέθοδος τελευταίας παρατήρησης (LOCF) χρησιμοποιήθηκε για τις ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 24.

Η θεραπεία με πεγκζιλαργινάση είχε επίσης ως αποτέλεσμα αριθμητικές τάσεις βελτίωσης της κινητικότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 24 εβδομάδες, όπως αξιολογήθηκαν βάσει των επιδόσεων GMFM-E, 2MWT και GMFM-D (Πίνακας 3).

Κατά την εβδομάδα 24, οι περισσότεροι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία πεγκζιλαργινάσης πληρούσαν τα καθορισμένα κριτήρια ανταπόκρισης για την αργινίνη και σε πολλούς τομείς κινητικότητας. Οκτώ από τους 17 επιλέξιμους συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πεγκζιλαργινάσης πληρούσαν τα κριτήρια ανταπόκρισης σε ≥ 2 αξιολογήσεις νευροκινητικής λειτουργίας σε σχέση με την επαναφορά των επιπέδων αργινίνης στο πλάσμα σε φυσιολογικές τιμές, ενώ 6 από τα άτομα που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία δεν παρουσίασαν επιδείνωση σε καμία αξιολόγηση. Χωρίς θεραπεία με πεγκζιλαργινάση, κανένας συμμετέχων δεν εκπλήρωσε τα κριτήρια της κλινικής ανταπόκρισης για 2 ή περισσότερες κλινικές εκβάσεις.

Πίνακας 3: Ανάλυση των δευτερευόντων σημείων κινητικότητας κατά τη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης 300A

	Πεγκζιλαργινάση (n=21)	Εικονικό φάρμακο (n=11)
GMFM τομέας E (Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 24)		
n	20	11
Μέση τιμή (SD, τυπική απόκλιση)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Μέση τιμή LS	4,2	-0,4
ΔΕ 95 % για τη μέση τιμή LS	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Διαφορά στις μέσες τιμές LS (Πεγκζιλαργινάση — Εικονικό φάρμακο) (ΔΕ 95%)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 24)		
n	19	10
Μέση τιμή (SD, τυπική απόκλιση)	7,3 (30,64) μέτρα	2,7 (19,66) μέτρα
Μέση τιμή LS	7,4	1,9
ΔΕ 95 % για τη μέση τιμή LS	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Διαφορά στις μέσες τιμές LS (Πεγκζιλαργινάση — Εικονικό φάρμακο) (ΔΕ 95%)	5,5 (-15,6, 26,7)	
GMFM τομέας Δ (Μεταβολή από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24)		
n	20	10
Μέση τιμή (SD, τυπική απόκλιση)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Μέση τιμή LS	2,7	0,4
Διαφορά στις μέσες τιμές LS (Πεγκζιλαργινάση — Εικονικό φάρμακο) (ΔΕ 95%)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Συντομογραφίες: 2MWT=2λεπτη δοκιμασία βάδισης, ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, GMFM=Μέτρηση αδράς κινητικής λειτουργίας, LS=ελάχιστα τετράγωνα, MMRM=μεικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, SD=τυπική απόκλιση, SE=τυπικό σφάλμα.

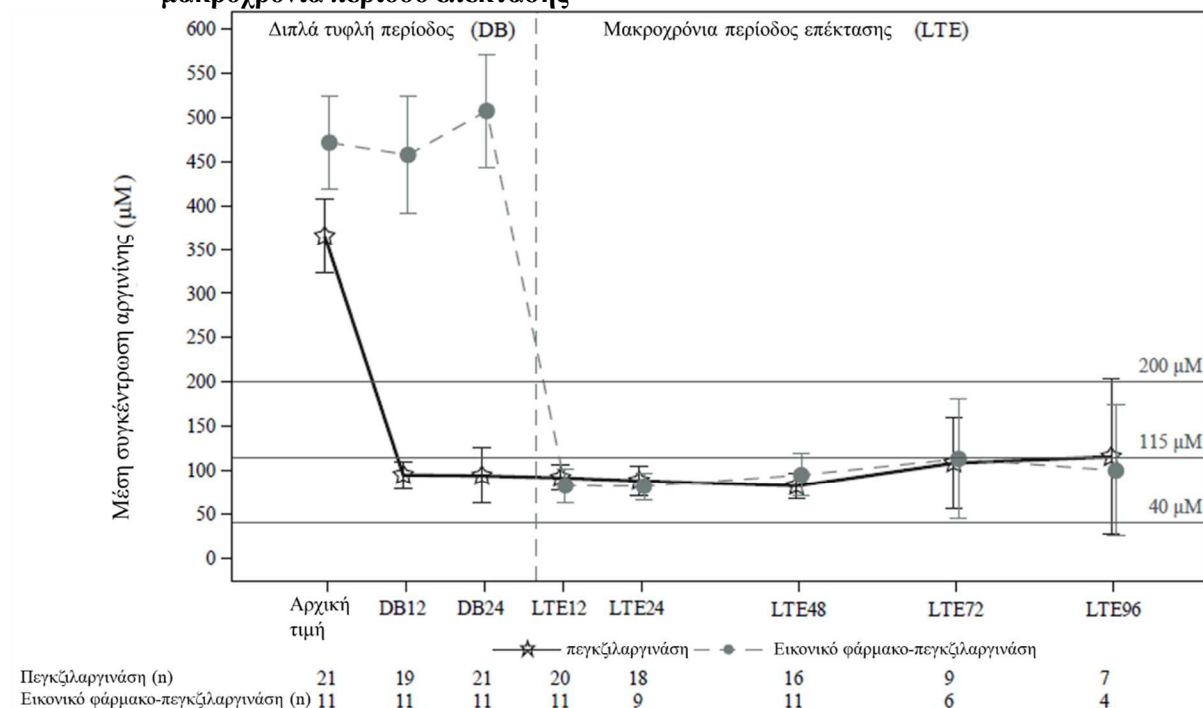
Σημείωση: Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, οι εκτιμήσεις βάσει μοντέλου (μέσες τιμές LS, διαφορές, ΔΕ 95 % και τιμές p) βασίζονται σε ανάλυση MMRM με επίσκεψη, τυχαιοποιημένη θεραπεία δοκιμής, και αλληλεπίδραση μεταξύ της επίσκεψης και της τυχαιοποιημένης θεραπείας δοκιμής και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητές. Προκαθορισμένος τύπος συνδιασποράς (συμμεταβλητότητας) = μη δομημένος.

Μακροχρόνια θεραπεία για την ARG1-D

Οι παιδιατρικοί και ενήλικοι συμμετέχοντες που συμμετείχαν στη διπλά τυφλή περίοδο της Μελέτης 300A ήταν επιλέξιμοι να συνεχίσουν τη θεραπεία με μια ανοικτής επισήμανσης περίοδο με εφάπαξ εβδομαδιαία θεραπεία πεγκζιλαργινάσης. Τριάντα ένας (n=20 με πεγκζιλαργινάση και n=11 με εικονικό φάρμακο) από τους 32 συμμετέχοντες εισήλθε σε περίοδο παράτασης. Οι ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως πεγκζιλαργινάση άλλαξαν σε υποδόρια χορήγηση το νωρίτερο μετά από 8 εβδομάδες ενδοφλέβιας θεραπείας. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στην πεγκζιλαργινάση κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας περιόδου επέκτασης, χωρίς να συμπεριλαμβάνεται η διπλά τυφλή περίοδος διάρκειας 24 εβδομάδων, ήταν 94 εβδομάδες (εύρος: 62 έως 152 εβδομάδες).

Κατά τη διάρκεια της ανοικτής επισήμανσης επέκτασης, τα άτομα που είχαν λάβει προηγουμένως πεγκζιλαργινάση παρουσίασαν συνεχείς βελτιώσεις στα επίπεδα αργινίνης στο πλάσμα, καθώς και στις βαθμολογίες GMFM-E και GMFM-D και 2MWT. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και έλαβαν θεραπεία με πεγκζιλαργινάση κατά την περίοδο της ανοικτής φάσης επέκτασης παρουσίασαν επίσης παρόμοιες μειώσεις από την αρχική τιμή στα μέσα επίπεδα αργινίνης στο πλάσμα (Εικόνα 2).

Εικόνα 2 Περίληψη των μέσων επιπέδων αργινίνης σε συνάρτηση με τον χρόνο, 168 ώρες μετά τη δόση (μM), στη μελέτη 300A - στη διπλά τυφλή περίοδο και τη μακροχρόνια περίοδο επέκτασης



Σημειώσεις: Εμφανίζεται διάστημα εμπιστοσύνης 95% επί του μέσου όρου. Ιατρική κατευθυντήρια σύσταση για την αργινίνη πλάσματος: <200 μM· το φυσιολογικό εύρος ορίζεται ως 40–115 μM στην κλινική δοκιμή. Η μέθοδος τελευταίας παρατήρησης (LOCF) χρησιμοποιήθηκε για τις ελλείπουσες τιμές την Εβδομάδα 24 (DB24).

Συντομογραφίες: DB = Διπλά τυφλή περίοδος, LTE = Μακροχρόνια περίοδος επέκτασης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Loargys σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της υπεραργιναιμίας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Εξαιρετικές περιστάσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατό να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές (ΦΚ) ιδιότητες της πεγκζιλαργινάσης αξιολογήθηκαν μετά από ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση σε ενήλικες και παιδιατρικά άτομα με ARG1-D. Η πληθυσμιακή ανάλυση ΦΚ χρησιμοποιήθηκε για τον χαρακτηρισμό της ΦΚ της πεγκζιλαργινάσης.

Οι ακόλουθες ΦΚ παράμετροι σε σταθερή κατάσταση προσδιορίστηκαν με χρήση του τελικού μοντέλου πληθυσμιακής ΦΚ (Πίνακας 4). Το τελικό μοντέλο ΦΚ βασίστηκε σε δεδομένα που συλλέχθηκαν από 20 γυναίκες και 17 άνδρες συμμετέχοντες ηλικίας 2-31 ετών με σωματικό βάρος 12,2-76,7 kg. Στις κλινικές δοκιμές, το εύρος δόσεων ήταν 0,015-0,2 mg/kg. Η προσομοιωμένη δόση στο μοντέλο ήταν 0,1 mg/kg για 5 εβδομάδες.

Πίνακας 4: Φαρμακοκινητικές παράμετροι σε σταθερή κατάσταση

	Πεγκζιλαργινάση	
	Ενδοφλέβια χρήση	Υποδόρια χρήση
Έκθεση σε σταθερή κατάσταση [C_{max} (μg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Έκθεση σε σταθερή κατάσταση [AUC_{0-168} (h×μg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t_{max} (h)**	0.25 [^]	34 (22,0 - 46,0)

Συντομογραφίες: AUC_{0-168} =περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης σε συνάρτηση με τον χρόνο, από 0 έως 168 ώρες, C_{max} =μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση, $t_{1/2}$ =χρόνος ημίσειας ζωής, t_{max} =χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση

* Τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι ο γεωμετρικός μέσος όρος και ο γεωμετρικός συντελεστής διακύμανσης (%)

** Τα δεδομένα εμφανίζονται ως [διάμεση τιμή (εύρος)]

[^] Για την ενδοφλέβια δοσολογία, η t_{max} αντιστοιχεί στον χρόνο του πρώτου μετρούμενου δείγματος ΦΚ. Στις προσομοιώσεις αυτές, το πρώτο δείγμα ΦΚ καθορίστηκε στο τέλος της έγχυσης (0,25 ώρες μετά τη δόση) για όλους τους συμμετέχοντες χωρίς μεταβλητότητα.

Πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις για ασθενή με σωματικό βάρος 31 kg.

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 57 % και η μέγιστη συγκέντρωση επιτεύχθηκε περίπου 34 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η έκθεση στην πεγκζιλαργινάση αυξάνεται κατά τρόπο περίπου ανάλογο προς τη δόση, με γραμμική ΦΚ σε ένα εύρος δόσης από 0,04 έως 0,2 mg/kg ενδοφλεβίως και από 0,06 έως 0,2 mg/kg υποδορίως. Παρατηρήθηκε αμελητέα συσσώρευση μετά την εβδομαδιαία δοσολογία.

Κατανομή

Η πεγκζιλαργινάση κατανέμεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα, με συνολικό όγκο κατανομής περίπου 47 ml/kg, ο οποίος είναι παρόμοιος με τον όγκο του ανθρώπινου ορού. Η ΦΚ περιγράφηκε καλύτερα με ένα μοντέλο πληθυσμιακής ΦΚ ανάλυσης που περιλάμβανε δύο τμήματα (κεντρικό και περιφερικό).

Αποβολή

Η πεγκζιλαργινάση είναι πεγκυλιωμένο ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ένζυμο. Για να επιτραπεί η χορήγηση μία φορά την εβδομάδα, χρησιμοποιήθηκε PEG ως φορέας για την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής της πεγκζιλαργινάσης σε σύγκριση με την ενδογενή αργινάση. Με βάση την πληθυσμιακή ανάλυση ΦΚ, η πεγκζιλαργινάση έχει χρόνο ημιζωής περίπου 50 ωρών. Το ένζυμο αναμένεται να μεταβολιστεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών. Η πεγκζιλαργινάση χρησιμοποιεί PEG 5 kDa που αποβάλλεται μέσω νεφρικής σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία και το φύλο δεν βρέθηκαν να είναι σημαντικές συμμεταβλητές, εφόσον ελήφθη υπόψη το σωματικό βάρος. Η εμφάνιση αντισωμάτων ADA έναντι της PEG θεωρήθηκε σημαντική συμμεταβλητή στην κάθαρση. Ωστόσο, αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε με τις αρχικές δόσεις και αναμένεται ότι η έκθεση σε σταθερή κατάσταση δεν θα επηρεαστεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η πεγκζιλαργινάση δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι η αποβολή της PEG μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η πεγκζιλαργινάση δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αναμένονται αλλαγές στην κάθαρση του ενζύμου, καθώς η πεγκζιλαργινάση μεταβολίζεται από καταβολικές οδούς.

Σωματικό βάρος

Συνολικά, το σωματικό βάρος είχε ελάχιστο αντίκτυπο (< 20 %) στην έκθεση της πεγκζιλαργινάσης, όταν η δοσολογία βασίζεται στο βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία ή/και φαρμακολογία των ζώων

Σε τοξικολογικές μελέτες εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων, καθώς και σε μελέτες αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικότητας για την πεγκζιλαργινάση παρατηρήθηκαν εξαρτώμενη από τη δόση και ανεπιθύμητη απώλεια όρεξης και μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους, που αποδίδονται στη διαπιστωμένη και διατηρούμενη μείωση της αργινίνης κάτω από το φυσιολογικό εύρος τιμών σε συνήθη ζώα (ποντικοί, αρουραίοι, κουνέλια και πίθηκοι). Τα ευρήματα αυτά ήταν αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της δοσολογίας.

Στις μακροχρόνιες μελέτες της πεγκζιλαργινάσης, παρατηρήθηκαν ανδρικές αναπαραγωγικές τοξικές επιδράσεις σε ένα μόνο είδος, τους υγιείς νεαρούς αρουραίους. Τα κύρια ανεπιθύμητα ευρήματα σε επίπεδα δόσης $\geq 0,3$ mg/kg περιλάμβαναν μειωμένο βάρος των όρχεων, των σπερματοδόχων κύστεων, των επιδιδυμίδων και του προστάτη και παρατηρήθηκε ατροφία στα σπερματικά σωληνάκια. Τα ευρήματα σχετικά με το σωματικό βάρος των αρσενικών αρουραίων ήταν αναστρέψιμα. Η ιστοπαθολογική εξέταση επιβεβαίωσε τα ευρήματα στους όρχεις και τις επιδιδυμίδες, τα οποία δεν ήταν αναστρέψιμα κατά την περίοδο ανάρρωσης των 6 εβδομάδων· ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι ο κανονικός κύκλος του σπέρματος είναι 9 εβδομάδες. Αυτές οι επιδράσεις θα μπορούσαν να οφείλονται σε υπερβολική φαρμακολογία σε συνήθη ζώα με φυσιολογικά επίπεδα της κυκλοφορούσας αργινίνης κατά την έναρξη. Ωστόσο, η σημασία των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι σαφής.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικολογία

Μελέτες που διεξήχθησαν με την πεγκζιλαργινάση σε αρουραίους και κουνέλια με φυσιολογικά επίπεδα κυκλοφορούσας αργινίνης κατέδειξαν μητρική αναπαραγωγική τοξικότητα, η οποία σχετίζεται με συνεχείς μειώσεις των συγκεντρώσεων της αργινίνης στο πλάσμα κάτω από το φυσιολογικό εύρος τιμών κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι τοξικότητες που συνδέονται με την παρατεταμένη υπερβολική φαρμακολογία στα κυοφορούντα ζώα αφορούσαν το μειωμένο σωματικό βάρος της μητέρας, την κατανάλωση τροφής, καθώς και το μέσο βάρος της μήτρας των εγκύων και τη σχετιζόμενη καθυστέρηση της δευτερεύουσας ανάπτυξης του εμβρύου.

Τοξολογικές μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους με φυσιολογικά επίπεδα κυκλοφορούσας αργινίνης, οι αρσενικοί απόγονοι αρουραίων που θήλαζαν και στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1 mg/kg πεγκζιλαργινάσης (περίπου 7 φορές μεγαλύτερη της έκθεσης του ανθρώπου με βάση την AUC) κατέδειξαν ελλείψεις που πιθανώς οφείλονται σε δευτερογενείς επιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολική φαρμακολογία σε ζώα με φυσιολογικά επίπεδα κυκλοφορούσας αργινίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Γονιμότητα

Κατά τη διάρκεια των αξιολογήσεων γονιμότητας που διενεργήθηκαν σε συνήθη ζώα με φυσιολογικά επίπεδα κυκλοφορούσας αργινίνης, οι αρσενικοί αρουραίοι που έλαβαν δόση 1 mg/kg εμφάνισαν μειωμένη παραγωγή και κινητικότητα σπερματοζωαρίων. Επιπλέον, σε θηλυκούς αρουραίους που δεν έχουν υποβληθεί σε καμία θεραπεία στο παρελθόν και ζευγάρωσαν με αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με 1 mg/kg/δόση για 8 εβδομάδες πριν από το ζευγάρωμα, οι επιδράσεις που σχετίζονται με την πεγκζιλαργινάση περιλάμβαναν σημαντική μείωση των σημείων εμφύτευσης της μήτρας και αυξημένη απώλεια πριν από την εμφύτευση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο χλωριούχο
Δισόξινο φωσφορικό κάλιο
Όξινο φωσφορικό κάλιο
Γλυκερόλη
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Μετά την αφαίρεσή του από το ψυγείο, το Loargys μπορεί να φυλάσσεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C.

Μετά την προετοιμασία

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 2 ώρες όταν το προϊόν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C ή έως 4 ώρες εάν φυλάσσεται υπό ψύξη στους 2 °C έως 8 °C. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί εντός αυτών των χρονικών πλαισίων, πρέπει να απορρίπτεται. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την παρασκευή/αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο με 0,4 ml ή 1 ml διαλύματος για ένεση/έγχυση.

0,4 ml διάλυμα για ένεση/έγχυση σε γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 3 ml με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου επικαλυμμένο με Fluorotec, σφράγιση αλουμινίου και μπλε αποσπώμενο καπάκι.

1 ml διάλυμα για ένεση/έγχυση σε γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 5 ml με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου επικαλυμμένο με Teflon, σφράγιση αλουμινίου και λευκό αποσπώμενο καπάκι.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μην ανακινείτε.

Το Loargys προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση ή υποδόρια ένεση και πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Εάν κρίνεται σκόπιμο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης με υποδόρια ένεση στο σπίτι από τον ασθενή ή φροντιστή (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρησιμοποιείτε ασηπτική τεχνική κατά την παρασκευή και τη χορήγηση του Loargys.

Οδηγίες για την προετοιμασία

- Προσδιορίστε τον συνολικό όγκο του Loargys που πρόκειται να χορηγηθεί (και τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται) με βάση το βάρος και τη δόση για τον ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2).
- Αφαιρέστε το/τα φιαλίδιο/-α από το ψυγείο ώστε να επανέλθει/-ουν σε θερμοκρασία δωματίου.
- Επιθεωρήστε οπτικά το φιαλίδιο πριν από τη χορήγηση για ενδεχόμενη ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το Loargys είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο ή ελαφρώς ροζ, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον υγρό, ουσιαστικά ελεύθερο ορατών ξένων σωματιδίων. Απορρίψτε το/τα φιαλίδιο/-α που δεν αντιστοιχεί(ούν) στην περιγραφή αυτή.
- Αντλήστε την καθορισμένη δόση μέσα στη σύριγγα. Βλέπε παράγραφο 6.3 σχετικά με τις συνθήκες φύλαξης.

Για ενδοφλέβια χορήγηση

- Αραιώστε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου των 9 mg/ml (0,9 %) για να επιτευχθεί ο επιθυμητός όγκος έγχυσης (μέγιστη συγκέντρωση πεγκζιλαργινάσης 0,5 mg/ml).
- Χορηγήστε την ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών.
- Μην αναμιγνύετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το Loargys ή μην εγχέετε ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής πρόσβασης.

Για υποδόρια χορήγηση

- Χορηγήστε το μη αραιωμένο διάλυμα με υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα, στο πλευρικό τμήμα του μηρού ή στο πλευρικό ή πίσω μέρος του άνω βραχίονα. Εναλλάσσετε τα σημεία χορήγησης μεταξύ των δόσεων. Μην χορηγείτε την ένεση σε ουλώδη ιστό ή σε περιοχές που εμφανίζουν ερυθρότητα, φλεγμονή ή οίδημα.
- Εάν κάνετε την ένεση στην κοιλιακή χώρα, αποφύγετε την περιοχή που περιβάλλει άμεσα τον ομφαλό.
- Εάν απαιτούνται περισσότερες από 1 ενέσεις για μία εφάπαξ δόση Loargys, τα σημεία της ένεσης πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 3 cm μεταξύ τους.

Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο υπόλειμμα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15/12/2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 North Carolina
Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Σουηδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου

(φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Loargys σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και τυχόν άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποσκοπεί στην παροχή οδηγιών σε μη επαγγελματίες υγείας (ασθενείς και φροντιστές) για κατάλληλες τεχνικές χορήγησης με σκοπό να αντιμετωπιστεί ο πιθανός κίνδυνος σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή και να ελαχιστοποιηθεί ο δυνητικός κίνδυνος σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Loargys, όλοι οι ασθενείς ή φροντιστές που αναμένεται να χορηγούν το Loargys ως υποδόρια ένεση στο σπίτι θα έχουν λάβει το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- Οδηγός για τη χορήγηση ένεσης σε ασθενείς και φροντιστές

Αυτό το εκπαιδευτικό υλικό, για τους ασθενείς και τους φροντιστές, πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Οδηγίες σχετικά με τη σημασία του κατάλληλου χειρισμού, της προετοιμασίας και της χορήγησης του Loargys για τη μείωση του κινδύνου σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή.
- Αναλυτική περιγραφή του τρόπου παρασκευής και χορήγησης του Loargys.
- Περιγραφή των σημείων και των συμπτωμάτων σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας.
- Περιγραφή του συνιστώμενου τρόπου δράσης σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων υπερευαισθησίας.
- Πληροφορίες σχετικά με τη σημασία της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων της υπερευαισθησίας και των σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή.

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα/τα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ανεπάρκεια αργινάσης 1 (ARG1-D) που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκζιλαργινάση, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ασθενείς, με βάση τα δεδομένα από μητρώο.	Σε ετήσια βάση (με ετήσια επαναξιολόγηση)
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της μακροπρόθεσμης ασφάλειας της πεγκζιλαργινάσης, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διενεργήσει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ασθενείς με ανεπάρκεια αργινάσης 1 (ARG1-D) βάσει δεδομένων από μητρώο.	Σε ετήσια βάση (με ετήσια επαναξιολόγηση)
Προκειμένου να διασφαλιστεί επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της πεγκζιλαργινάσης στη θεραπεία της ανεπάρκειας αργινάσης 1 (ARG1-D) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά, ο ΚΑΚ παρέχει ετήσιες επικαιροποιήσεις σχετικά με κάθε νέα πληροφορία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της πεγκζιλαργινάσης.	Σε ετήσια βάση (με ετήσια επαναξιολόγηση)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Loargys 5 mg/ml διάλυμα για ένεση/έγχυση
πεγκζιλαργινάση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 5 mg πεγκζιλαργινάσης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: χλωριούχο νάτριο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, όξινο φωσφορικό κάλιο, γλυκερόλη, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

διάλυμα για ένεση/έγχυση

1 φιαλίδιο των 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 φιαλίδιο των 1 ml
5 mg/1 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Immedica Pharma AB

113 63 Stockholm

Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1774/001

EU/1/23/1774/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Loargys 5 mg/ml για ένεση/έγχυση
πεγκζιλαργινάση
SC, IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση, ενδοφλέβια χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

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

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Loargys 5 mg/ml διάλυμα για ένεση/έγχυση πεγκζιλαργινάση

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Loargys και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Loargys
3. Πώς χορηγείται το Loargys
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Loargys
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Loargys και ποια είναι η χρήση του

Το Loargys περιέχει τη δραστική ουσία πεγκζιλαργινάση, η οποία είναι ένα τροποποιημένο ανθρώπινο ένζυμο που παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Το φάρμακο ενδείκνυται για τη θεραπεία της ανεπάρκειας αργινάσης 1 (ARG1-D), γνωστής επίσης και ως υπεραργινιναιμία, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.

Οι ασθενείς με ARG1-D έχουν χαμηλά επίπεδα ενός ενζύμου που ονομάζεται αργινάση. Το ένζυμο αυτό βοηθά τον οργανισμό να ελέγχει τα επίπεδα της αργινίνης, ενός αμινοξέου που χρειάζεται ο οργανισμός σας για να παράγει πρωτεΐνες. Εάν η αργινίνη δεν ελέγχεται, μπορεί να συσσωρευτεί στον οργανισμό και να προκαλέσει συμπτώματα, όπως προβλήματα ελέγχου των μυών.

Το Loargys χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους για την αντιμετώπιση της νόσου. Σε αυτές ενδέχεται να περιλαμβάνονται:

- διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες
- συμπληρώματα διατροφής με απαραίτητα αμινοξέα
- φάρμακα για την αντιμετώπιση άλλων συμπτωμάτων της νόσου, όπως φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα αμμωνίας στον οργανισμό σας.

Πώς δρα το Loargys

Η πεγκζιλαργινάση, η δραστική ουσία του Loargys, δρα κατά τρόπο παρόμοιο με το φυσικό ένζυμο αργινάση, το οποίο δεν υπάρχει ή δεν λειτουργεί σωστά σε ασθενείς με ARG1-D. Η πεγκζιλαργινάση ελαττώνει τα επίπεδα της αργινίνης στο αίμα και μειώνει, συνεπώς, τα συμπτώματα της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Loargys

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Loargys

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πεγκζιλαργινάση ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά

αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Loargys μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτό είναι πολύ πιθανό να συμβεί μετά τις πρώτες δόσεις, αλλά μπορεί να συμβεί και αργότερα κατά τη θεραπεία.

Εάν είναι δυνατόν, διακόψτε αμέσως τη χορήγηση και ακολουθήστε τις συμβουλές του γιατρού σας, όπως και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης: κνίδωση, γενικευμένος κνησμός, σφίξιμο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε πρόσθετη ιατρική θεραπεία είτε για την πρόληψη είτε για τη θεραπεία της αλλεργικής αντίδρασης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις για να διαπιστώσει ποια δόση του Loargys είναι κατάλληλη για εσάς.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, διότι δεν είναι γνωστό αν το Loargys είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Loargys

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Loargys δεν συνιστάται για χρήση εάν είστε έγκυος.

Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε αν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή θα διακόψετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Loargys δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Loargys περιέχει νάτριο και κάλιο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol καλίου (39 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

3. Πώς χορηγείται το Loargys

Το Loargys θα σας χορηγηθεί από επαγγελματία υγείας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την ποσότητα του Loargys που θα σας χορηγηθεί.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Loargys είναι 0,1 mg ανά χιλιόγραμμο του σωματικού σας βάρους και λαμβάνεται μία φορά την εβδομάδα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της αργινίνης στο αίμα σας υπό έλεγχο. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος για να ελέγξει τα επίπεδα αργινίνης στο αίμα σας και να αλλάξει τη δόση σας εάν χρειαστεί.

Το Loargys χορηγείται με έγχυση (ενστάλαξη) απευθείας στη φλέβα ή με ένεση κάτω από το δέρμα, όπως κρίνεται σκόπιμο από τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να λαμβάνετε το Loargys κατ' οίκον με υποδόρια ένεση. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο, μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση

με Loargys, βλ. οδηγίες στην παράγραφο 7 παρακάτω.

Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Loargys από την κανονική

Ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι λαμβάνετε τη σωστή ποσότητα Loargys. Εάν σας έχει χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα Loargys, τα επίπεδα αργινίνης στο αίμα μπορεί να μειωθούν πολύ. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια και κόπωση. Εάν εσείς ή ο γιατρός σας υποψιάζεστε ότι σας έχει χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Loargys από την κανονική, θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση και να σας χορηγηθεί θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Loargys

Εάν παραλείψετε μια δόση Loargys, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να προγραμματίσετε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατόν. Δεν πρέπει να σας χορηγείται διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε, ενώ μεταξύ των δόσεων πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 4 ημερών.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Loargys

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να διακόψετε τη χρήση του Loargys. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Loargys, τα επίπεδα της αργινίνης στο αίμα σας είναι πιθανό να αυξηθούν και πάλι.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αντίδραση στην περιοχή της ένεσης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, οίδημα, ερεθισμό, ερυθρότητα και εξάνθημα γύρω από το σημείο της ένεσης.
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα του προσώπου σας, δερματικό εξάνθημα, αιφνίδια ερυθρότητα του δέρματος (έξαψη) και δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Loargys

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την αφαίρεσή του από το ψυγείο, το Loargys μπορεί να φυλάσσεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Loargys

- Η δραστική ουσία είναι η πεγκζιλαργινάση.
- Κάθε φιαλίδιο των 0,4 ml περιέχει 2 mg πεγκζιλαργινάσης.
- Κάθε φιαλίδιο των 1 ml περιέχει 5 mg πεγκζιλαργινάσης.
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, όξινο φωσφορικό κάλιο, γλυκερόλη, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Το Loargys περιέχει νάτριο και κάλιο, βλ. παράγραφο 2.

Εμφάνιση του Loargys και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Loargys είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο ή ελαφρώς ροζ, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον (ιριδίζον) υγρό, σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο με είτε 0,4 ml είτε 1 ml διαλύματος για ένεση/έγχυση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Σουηδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Μπορείτε επίσης να βρείτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης και εγκεκριμένο από τις ρυθμιστικές αρχές εκπαιδευτικό υλικό με σάρωση του παρακάτω κωδικού QR με έξυπνο τηλέφωνο ή μέσω του δικτυακού τόπου <http://www.loargyspatient.eu>



7. Οδηγίες χρήσης

Τα παρακάτω βήματα περιγράφουν τον τρόπο παρασκευής και χορήγησης του Loargys στο σπίτι με υποδόρια ένεση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, θα εκπαιδευτείτε στην παρασκευή και τη χορήγηση της ένεσης Loargys από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Μην κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, εκτός εάν σας έχει παρασχεθεί εκπαίδευση και γνωρίζετε τα βήματα.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει τη σωστή δόση και θα σας ενημερώσει για τον όγκο (σε ml) που θα χορηγηθεί με ένεση. Μπορεί να χρειαστείτε περισσότερα από ένα φιαλίδια για να λάβετε τη σωστή δόση και μπορεί να χρειαστεί να μοιράσετε τη συνολική δόση σε περισσότερες από μία ενέσεις. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας πει ακριβώς τι είναι σωστό για εσάς.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται πάντοτε νέο(-α) φιαλίδιο(-α) για κάθε δόση.

Το Loargys δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα διαλύματα για ένεση ή έγχυση.

Μην ανακινείτε.

Προετοιμασία:

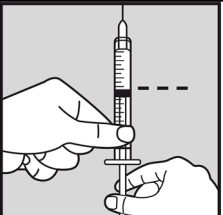
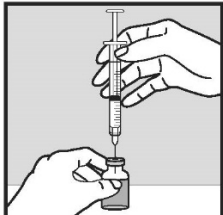
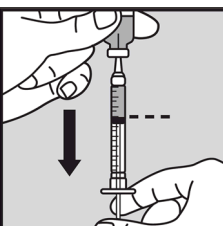
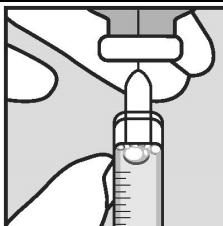
Βεβαιωθείτε ότι έχετε όλα όσα χρειάζεστε για την ένεση (ή τις ενέσεις):

- Φιαλίδιο/-α Loargys
- Μια βαθμονομημένη σύριγγα
- 1 μεγάλη βελόνα (π.χ. 18 Gauge) ανά φιαλίδιο, για την άντληση της δόσης
- 1 μικρή βελόνα (π.χ. 26-27 Gauge) ανά ένεση
- Μαντηλάκια εμποτισμένα με οινόπνευμα
- Επίθεμα γάζας
- Έμπλαστρο, εάν απαιτείται
- Δοχείο αιχμηρών αντικειμένων

1. Ελέγξτε την ονομασία και την περιεκτικότητα του/των φιαλιδίου/-ων για να βεβαιωθείτε ότι περιέχει/-ουν το σωστό φάρμακο και ότι έχετε τον σωστό αριθμό φιαλιδίων. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί. Μην χρησιμοποιείτε, εάν το προϊόν έχει λήξει.
2. Πάρτε το(τα) μη ανοιγμένο(α) φιαλίδιο(α) του Loargys από το ψυγείο 15 έως 30 λεπτά πριν από την προγραμματισμένη ένεση, ώστε το διάλυμα να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου. Μην χρησιμοποιείτε εξωτερική πηγή θερμότητας.
3. Πλύνετε τα χέρια σας.
4. Το διάλυμα στο φιαλίδιο πρέπει να είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο ή ελαφρώς ροζ, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον (ιριδίζον). Μην χρησιμοποιείτε, εάν το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει ορατά σωματίδια.
5. Τοποθετήστε το φιαλίδιο σε καθαρή επίπεδη επιφάνεια. Αφαιρέστε το πλαστικό αποσπώμενο καπάκι από το φιαλίδιο.
6. Καθαρίστε το πάνω μέρος του φιαλιδίου με τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα και αφήστε να στεγνώσει στον αέρα. Μην αγγίζετε το επάνω μέρος του φιαλιδίου και μην το αφήσετε να έρθει

σε επαφή με κανένα άλλο αντικείμενο, αφού το έχετε καθαρίσει.

Εξαγωγή του διαλύματος από το φιαλίδιο:

1. Προσαρμόστε μια μεγάλη βελόνα στη βαθμονομημένη σύριγγα. Αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας.	
2. Τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω για να εισαγάγετε αέρα στη βαθμονομημένη σύριγγα ίσο με τον όγκο που θα αναρροφήσετε από το φιαλίδιο (σε ml).	
3. Κρατήστε το φιαλίδιο σε επίπεδη επιφάνεια, εισάγετε αργά τη βελόνα στο φιαλίδιο μέσα από το ελαστικό πώμα. α) Για ένα φιαλίδιο ή για το πρώτο φιαλίδιο: Η άκρη της βελόνας δεν θα πρέπει να έρθει σε επαφή με το διάλυμα, για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Συνεχίστε με το βήμα 4. β) Για το/τα επόμενο/-α φιαλίδιο/-α: Γυρίστε ανάποδα το φιαλίδιο και βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνας βρίσκεται στον κενό χώρο πάνω από το διάλυμα, για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού.	 
4. Πιέζετε βαθμιαία το έμβολο ώστε να εγχύσετε τον αέρα στο φιαλίδιο.	
5. Κρατήστε τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο και κρατήστε το ανάποδα. Με τη βελόνα στο διάλυμα, τραβήξτε αργά το έμβολο έως το σημείο που αντιστοιχεί στον απαιτούμενο όγκο.	
6. Προτού αφαιρέσετε τη βελόνα από το φιαλίδιο, ελέγξτε το διάλυμα στη σύριγγα για φυσαλίδες αέρα. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες, συνεχίστε να κρατάτε το φιαλίδιο ανάποδα, με τη βελόνα να δείχνει προς τα πάνω. Χτυπήστε απαλά τον κύλινδρο της σύριγγας με το δάχτυλό σας. Όταν όλες οι φυσαλίδες αέρα βρίσκονται στο επάνω μέρος, πιέστε απαλά το έμβολο για να απομακρυνθούν οι φυσαλίδες μέσω της βελόνας.	
7. Ελέγξτε τον όγκο που θα χορηγήσετε (σε ml) με βάση τις σημάνσεις της σύριγγας, για να σιγουρευτείτε ότι έχετε τραβήξει τη σωστή ποσότητα διαλύματος.	
8. Τραβήξτε τη βελόνα από το φιαλίδιο, επανατοποθετήστε το καπάκι της βελόνας και απορρίψτε τη στο δοχείο των αιχμηρών αντικειμένων σας.	
9. Μπορεί να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε αρκετά φιαλίδια για να αντλήσετε ολόκληρο τον όγκο (σε ml). Για να το καταφέρετε αυτό, επαναλάβετε τα παραπάνω βήματα 1-8 για κάθε φιαλίδιο, ώστε να λάβετε τη συνολική δόση (σε ml) ή όπως σας έχει υποδειχθεί από τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Ακολουθείτε πάντοτε τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσηλευτή σας. Να σημειωθεί ότι για κάθε νέο φιαλίδιο θα πρέπει να χρησιμοποιείτε νέα βελόνα.	
10. Τοποθετήστε μια μικρή βελόνα στη γεμάτη σύριγγα, μην αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας. Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα είναι καλά στερεωμένη.	

Σημείωση: Εάν το διάλυμα δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί αμέσως, προστατέψτε τη σύριγγα από το φως. Μετά την παρασκευή του, το Loargys μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25 °C) για χρονική περίοδο έως και 2 ώρες πριν από τη χορήγηση. Μετά από αυτό το

χρονικό διάστημα, το παρασκευασμένο Loargys δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί πλέον και πρέπει να απορριφθεί.

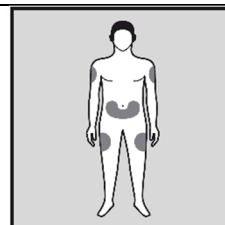
Χορήγηση της δόσης:

1. Αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας. Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα πάνω και χτυπήστε τον κύλινδρο της σύριγγας με το δάχτυλό σας για να αφαιρέσετε τυχόν φυσαλίδες αέρα.

Ελέγξτε οπτικά ότι η ποσότητα που περιέχεται στη σύριγγα είναι σωστή. Η ποσότητα ανά ένεση δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1 ml. Κατά περίπτωση, χορηγούνται πολλαπλές ενέσεις σε διαφορετικά σημεία.

2. Επιλέξτε ένα σημείο ένεσης (κοιλιά, πλευρικό μέρος του μηρού, ή πλευρικό ή πίσω μέρος του άνω βραχίονα). Εναλλάσσετε τα σημεία χορήγησης μεταξύ των δόσεων.

Μην χορηγείτε την ένεση σε ουλώδη ιστό ή σε περιοχές που εμφανίζουν ερυθρότητα, φλεγμονή ή οίδημα. Εάν κάνετε την ένεση στην κοιλιακή χώρα, αποφύγετε την περιοχή που περιβάλλει άμεσα τον ομφαλό.



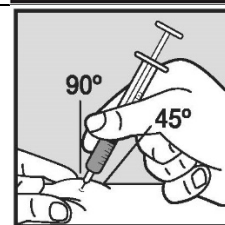
Εάν απαιτούνται περισσότερες από 1 ενέσεις για μία εφάπαξ δόση Loargys, τα σημεία της ένεσης πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 3 cm μεταξύ τους.

3. Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα και αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.

4. Πιέστε με τον αντίχειρα και τον δείκτη σας και ανασηκώστε απαλά το δέρμα στο σημείο που επιλέξατε για την ένεση.

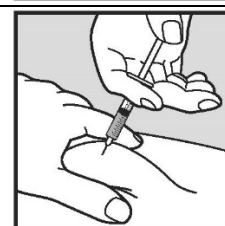


5. Κρατήστε τη σύριγγα όπως ένα μολύβι ή ένα βελάκι. Εισαγάγετε τη βελόνα στο ανυψωμένο δέρμα με γωνία 45° έως 90°.



6. Ενώ συνεχίζετε να πιέζετε το δέρμα, ωθήστε αργά το έμβολο μέχρι να εγχυθεί ο επιθυμητός όγκος.

Υπενθύμιση: Εάν πρέπει να χορηγήσετε όγκο Loargys μεγαλύτερο από 1 ml, αλλάξτε το σημείο της ένεσης και βεβαιωθείτε ότι το νέο σημείο της ένεσης απέχει τουλάχιστον 3 cm. Ωθήστε αργά το έμβολο προς τα κάτω μέχρι να εγχυθεί ο απαιτούμενος όγκος. Επαναλάβετε μέχρι να χορηγηθεί η συνολική δόση σας (σε ml). Χρησιμοποιείτε πάντα μια νέα μικρή βελόνα για κάθε ένεση.



7. Αφαιρέστε τη σύριγγα τραβώντας την ευθεία προς τα έξω. Αφήστε το δέρμα που ανασηκώσατε και πιέστε απαλά τη γάζα πάνω στο σημείο της ένεσης για λίγα δευτερόλεπτα. Εφαρμόστε έμπλαστρο εάν χρειάζεται.

8. Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα, τις βελόνες και τα καπάκια στο δοχείο αιχμηρών αντικειμένων. Τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, ακόμη και αν δεν είναι άδεια θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Σημειώστε την ημερομηνία της ένεσης και όλα τα σημεία στα οποία έχετε κάνει την ένεση. Αυτό σας βοηθά να χρησιμοποιήσετε διαφορετικό σημείο ένεσης την επόμενη φορά.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Loargys προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση ή υποδόρια ένεση.
Χρησιμοποιείτε ασηπτική τεχνική κατά την παρασκευή και τη χορήγηση του Loargys.

Μην ανακινείτε.

Οδηγίες για την προετοιμασία

- Προσδιορίστε τη συνολική ποσότητα του Loargys που πρόκειται να χορηγηθεί (και τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται) με βάση το βάρος και τη δόση για τον ασθενή.
- Αφαιρέστε το/τα φιαλίδιο/-α από το ψυγείο ώστε να επανέλθει/-ουν σε θερμοκρασία δωματίου.
- Επιθεωρήστε οπτικά το φιαλίδιο πριν από τη χορήγηση για ενδεχόμενη ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό.
 - Το Loargys είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο ή ελαφρώς ροζ, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον υγρό, ουσιαστικά ελεύθερο ορατών ξένων σωματιδίων.
 - Απορρίψτε το/τα φιαλίδιο/-α που δεν αντιστοιχεί(ούν) στην περιγραφή αυτή.
- Αντλήστε την καθορισμένη δόση μέσα στη σύριγγα.
- Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα της παρασκευασμένης δόσης για 2 ώρες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C ή έως 4 ώρες εάν ψύχεται στους 2 °C έως 8 °C. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί εντός αυτών των χρονικών πλαισίων, πρέπει να απορρίπτεται. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση.

Για ενδοφλέβια χορήγηση

- Αραιώστε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου των 9 mg/ml (0,9 %) για να επιτευχθεί ο επιθυμητός όγκος έγχυσης (μέγιστη συγκέντρωση πεγκζιλαργινάσης 0,5 mg/ml).
- Χορηγήστε την ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών.
- Μην αναμειγνύετε άλλα φάρμακα με το Loargys ή μην εγχέετε άλλα φάρμακα ταυτόχρονα μέσω της ίδιας γραμμής ενδοφλέβιας πρόσβασης.

Για υποδόρια χορήγηση

- Χορηγήστε το μη αραιωμένο διάλυμα με υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα, στο πλευρικό τμήμα του μηρού ή στο πλευρικό ή πίσω μέρος του άνω βραχίονα. Εναλλάσσετε τα σημεία χορήγησης μεταξύ των δόσεων.
- Μην χορηγείτε την ένεση σε ουλώδη ιστό ή σε περιοχές που εμφανίζουν ερυθρότητα, φλεγμονή ή οίδημα.
- Εάν κάνετε την ένεση στην κοιλιακή χώρα, αποφύγετε την περιοχή που περιβάλλει άμεσα τον ομφαλό.
- Εάν απαιτούνται περισσότερες από 1 ενέσεις για μία εφάπαξ δόση Loargys, τα σημεία της ένεσης πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 3 cm μεταξύ τους.

Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο υπόλειμμα του φαρμάκου.

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.