ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Loargys 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Loargys consiste en una enzima arginasa 1 recombinante humana sustituida por cobalto, producida en células de *Escherichia coli*, conjugada covalentemente con metoxipolietilenglicol (mPEG).

La concentración de Loargys indica la cantidad de la fracción arginasa de la pegzilarginasa sin tener en cuenta el portador del mPEG.

Cada vial de 0,4 ml contiene 2 mg de pegzilarginasa (5 mg de pegzilarginasa por ml).
Cada vial de 1 ml contiene 5 mg de pegzilarginasa (5 mg de pegzilarginasa por ml).

La potencia de este medicamento no debe compararse con la de otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clase terapéutica (ver sección 5.1).

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección/perfusión (inyección/perfusión)

Líquido incoloro a ligeramente amarillo o ligeramente rosa, claro a ligeramente opalescente.

pH: 7,0-7,6
Osmolalidad: 250-305 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Loargys está indicado para el tratamiento de la deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D), también conocida como hiperargininemia, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias.

Posología

Loargys está indicado para el tratamiento crónico de pacientes con ARG1-D junto con el tratamiento individualizado de la enfermedad, como la restricción de las proteínas de la dieta, los suplementos de aminoácidos y tratamiento farmacológico, incluidos los quelantes de nitrógeno.

Loargys debe administrarse mediante perfusión intravenosa o inyección subcutánea, utilizando la misma dosis. En los ensayos clínicos, el tratamiento se inició como administración intravenosa, con la

posterior transición a la administración subcutánea al menos tras 8 semanas (ver sección 5.1).

La dosis inicial recomendada de Loargys es de 0,1 mg/kg a la semana. La dosis puede aumentarse o reducirse en incrementos de 0,05 mg/kg para alcanzar los objetivos terapéuticos. No se han estudiado dosis superiores a 0,2 mg/kg a la semana en ensayos clínicos con ARG1-D.

Antes de iniciar el tratamiento, debe hacerse una determinación plasmática basal de arginina. Tras iniciar el tratamiento, la dosis semanal debe ajustarse en función de las concentraciones plasmáticas de arginina previas a la dosificación para mantener la arginina plasmática dentro del rango normal. Para maximizar el tiempo dentro del rango normal, los ajustes de dosis deben tener como objetivo lograr un nivel de arginina plasmática previo a la dosificación cerca del límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 5.1). El ajuste de la dosis normalmente debe basarse en dos mediciones consecutivas y la primera evaluación debe realizarse después de 4 semanas de la administración. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de arginina semanalmente durante 2 semanas después de cualquier ajuste de dosis para evaluar el impacto del cambio de dosis.

Una vez establecido el nivel de dosis individualizado, se recomienda realizar un seguimiento de la concentración plasmática de arginina de acuerdo con las visitas de control clínico estándar, con intervalos no superiores a 3-6 meses.

Se deben utilizar métodos validados para controlar los niveles de arginina en pacientes tratados con Loargys, ya que los métodos estándar no son adecuados para controlar la actividad enzimática residual de la pegzilarginasa tras el muestreo, y pueden dar lugar a niveles artificialmente bajos de arginina y a ajustes incorrectos de la dosis (ver sección 4.4).

Dosis olvidada

Si se omite una dosis, se debe administrar Loargys lo antes posible. Los pacientes no deben recibir 2 dosis para compensar la dosis omitida y deben dejar pasar un mínimo de 4 días entre dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Loargys en pacientes mayores de 65 años. No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática

No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la pauta posológica recomendada de Loargys (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Loargys en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos. No se espera que la insuficiencia renal afecte al régimen de dosificación recomendado de Loargys (véase la sección 5.2).

Población pediátrica

La posología para la población pediátrica a partir de 2 años es la misma que para adultos.
Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Loargys en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Loargys está indicado para perfusión intravenosa o inyección subcutánea y debe ser administrado por

un profesional sanitario.

Si procede, puede considerarse la administración subcutánea en el domicilio por parte del paciente o del cuidador tras al menos 8 semanas de tratamiento, una vez que se haya establecido una dosis de mantenimiento estable y el riesgo de reacciones de hipersensibilidad se haya evaluado como bajo (ver sección 4.4). Antes de la autoadministración, el paciente o el cuidador deben recibir formación adecuada.

El vial de Loargys es para un solo uso.

Determinar la dosis y el volumen totales de Loargys que debe administrarse (y el número de viales necesarios) en función del peso del paciente (kg) y el nivel de dosis (mg/kg).

- Calcular la dosis total en función del nivel de dosis deseado en mg/kg y del peso del paciente redondeado a un número entero.

Dosis total (mg) = Peso del paciente (kg) × Nivel de dosis (mg/kg)

- Calcular el volumen de la solución administrada en función de la dosis total calculada y la concentración de la solución. Redondear el volumen calculado con una precisión de 0,1 ml.

$$\text{Volumen de Loargys (ml)} = \frac{\text{Dosis total (mg)}}{\text{Concentración de la solución (5 mg/ml)}}$$

- Calcular el número de viales necesarios basándose en el volumen calculado de Loargys. Un vial de Loargys contiene 0,4 ml o 1 ml de solución.

Para administración intravenosa

- Para la perfusión intravenosa, Loargys debe diluirse y administrarse durante al menos 30 minutos.
- Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Para administración subcutánea

- Para más información sobre las instrucciones de preparación y administración del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad

En los pacientes tratados con Loargys se han observado reacciones de hipersensibilidad (como hinchazón facial, erupción cutánea, rubefacción). Las reacciones se produjeron generalmente con las primeras dosis; para más detalles, ver sección 4.8.

La administración inicial de Loargys debe realizarse bajo observación médica, en la que se pueda

proporcionar atención médica adecuada para reacciones de hipersensibilidad.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, debe administrarse tratamiento médico adecuado y vigilar al paciente hasta que se resuelvan los signos y síntomas. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad puede incluir la interrupción temporal de la perfusión, la disminución de la velocidad de perfusión o el tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides. Debe tenerse en cuenta la medicación previa con antihistamínicos y/o corticosteroides en los pacientes que han desarrollado previamente una reacción de hipersensibilidad en relación con el tratamiento con pegzilarginasa.

En caso de administración domiciliaria por un profesional no sanitario, se informará al paciente de los signos iniciales de las reacciones graves de hipersensibilidad, por ejemplo, erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias e hipotensión. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad grave, se debe aconsejar al paciente que suspenda la administración inmediatamente y que se ponga en contacto con el profesional sanitario o el servicio de urgencias. Se debe considerar la prescripción de medicamentos para el tratamiento de una posible reacción de hipersensibilidad grave.

Monitorización de la arginina plasmática

La pegzilarginasa interferirá en los análisis rutinarios de laboratorio de la arginina, lo que dará lugar a mediciones erróneamente bajas debido a la degradación de la arginina tras la recogida. Debe informarse al laboratorio de que el paciente es tratado con un medicamento que metaboliza y reduce los niveles de arginina. En los pacientes tratados con Loargys deben utilizarse procedimientos de muestreo validados alternativos para medir la arginina. Esto incluye los tubos de extracción de sangre marcados CE que contienen el inhibidor enzimático nor-NOHA.

Poblaciones no estudiadas en los ensayos clínicos

No se dispone de datos de ensayos clínicos en pacientes de edad media y de edad avanzada con deterioro motor de larga duración, ni en pacientes con niveles de arginina cercanos a 200 µM únicamente con restricción de proteínas en la dieta. No está clara la extrapolación de los efectos del tratamiento tal como se ha demostrado en la población del ensayo clínico (ver sección 5.1). La relación beneficio/riesgo debe determinarse de forma individual en estos pacientes.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis, es decir, esencialmente «exento de potasio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. La pegzilarginasa es una enzima humana recombinante, por lo que no se prevén interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos, o son limitados, sobre el uso de pegzilarginasa en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar pegzilarginasa durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si la pegzilarginasa se excreta en la leche humana o animal.

No se puede excluir un riesgo para el recién nacido/niño lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir o evitar el tratamiento con Loargys tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos. En estudios en animales, la pegzilarginasa produjo efectos en la espermatogénesis y redujo la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Loargys sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes de los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de inyección (13,6 %) e hipersensibilidad (12,5 %).

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basó en la exposición de 48 pacientes con ARG1-D (8 adultos y 40 niños de edades comprendidas entre los 2 y los 31 años en el momento de la inscripción) con una duración del tratamiento de hasta 5 años aproximadamente en 3 ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia en la Tabla 1 que figura a continuación. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada grupo de frecuencia.

Debido al pequeño tamaño de la base de datos de población ARG1-D relacionada con la seguridad del medicamento (N = 48), la frecuencia de las reacciones adversas en casos poco frecuentes, raros y muy raros no pudo calcularse de forma fiable.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación de órganos y sistemas	**Muy frecuentes**
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con síntomas como edema facial, rash cutáneo y eritema. En los ensayos clínicos, cuando se administró por vía intravenosa, 6 de 48 (12,5 %) pacientes

tratados con Loargys experimentaron signos y síntomas compatibles o que pueden estar relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Por lo general, las reacciones se produjeron tras las primeras dosis. Las reacciones fueron leves o moderadas y se resolvieron espontánea o rápidamente tras el tratamiento médico habitual. Ninguna de las reacciones provocó la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos, la profilaxis con antihistamínicos no sedantes se consideró individualmente antes de la administración (ver sección 4.4).

Reacciones en el lugar de inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 13,6 % (6/44) de los pacientes tratados con Loargys tras su administración subcutánea. Los signos y síntomas incluyeron dolor, eritema, edema, irritación y erupción cutánea en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron de intensidad leve y se resolvieron de forma espontánea o con el tratamiento médico habitual sin interrupción de la dosis.

Inmunogenicidad

Existe un potencial de inmunogenicidad a las proteínas terapéuticas pegiladas. La incidencia observada de anticuerpos antifármacos (ADAs, por sus siglas en inglés) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. A lo largo de todos los ensayos clínicos del programa de desarrollo de la pegzilarginasa ARG1-D, 12 de los 48 sujetos (25 %) dieron positivo a las ADAs contra el PEG o la fracción proteica de la pegzilarginasa, y la mayoría se detectó antes de la primera dosis. No se disponía de ningún ensayo para detectar anticuerpos neutralizantes durante el programa de desarrollo clínico. Los ADA fueron de naturaleza transitoria y se resolvieron durante la continuación del tratamiento. La presencia de ADAs se asoció a cambios transitorios en la farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de Loargys en pacientes con ARG1-D.

Población pediátrica

La mayoría de los pacientes tratados con pegzilarginasa en el programa de desarrollo ARG1-D fueron pacientes pediátricos, de los cuales el 88 % (40/48) eran niños (2-18 años). Por tanto, el perfil de seguridad de pegzilarginasa presentado en la sección de seguridad se considera representativo para la población pediátrica a partir de los 2 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Los posibles efectos de una sobredosis serían probablemente un efecto farmacológico incrementado de la pegzilarginasa que daría lugar a niveles plasmáticos de arginina anormalmente bajos (ver sección 5.3).

En un ensayo oncológico de fase 1 en pacientes con tumores sólidos avanzados, 1 sujeto recibió inadvertidamente 1,6 mg/kg de pegzilarginasa (16 × dosis inicial recomendada de 0,1 mg/kg en pacientes con ARG1-D). El paciente desarrolló náuseas, vómitos, diarrea y fatiga, y fue tratado con éxito con tratamiento de soporte intravenoso sin secuelas.

En los pacientes en los que se sospeche haber recibido una sobredosis deben ser monitorizados estrechamente y se deben iniciar medidas generales de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto digestivo y metabolismo, enzimas.
Código ATC: A16AB24

Mecanismo de acción

ARG1-D es una enfermedad metabólica hereditaria caracterizada por la deficiencia de la enzima arginasa 1 y asociada a la elevación persistente de la arginina plasmática que conduce a las manifestaciones de la enfermedad y a la progresión de los síntomas clínicos.

Pegzilarginasa es una enzima arginasa 1 humana recombinante sustituida por cobalto conjugada con portadores de mPEG de 5 kDa en un grado de sustitución de 6-12 moles de mPEG por mol de proteína. La masa molecular de la proteína conjugada es de aproximadamente 224-344 kdA. El portador de mPEG reduce el aclaramiento de la pegzilarginasa, lo que provoca como resultado una semivida prolongada, manteniendo al mismo tiempo las funciones de la enzima. Pegzilarginasa está diseñado para sustituir la actividad deficiente de la enzima arginasa 1 humana en pacientes con ARG1-D. Se ha demostrado que la pegzilarginasa reduce de forma rápida y sostenible la arginina plasmática y la convierte en urea y ornitina.

Efectos farmacodinámicos

Los efectos de la pegzilarginasa en la PD se han evaluado en adultos y en pacientes pediátricos con ARG1-D en una serie de dosis administradas tanto por vía intravenosa como subcutánea.

La administración intravenosa de pegzilarginasa dio lugar a reducciones tempranas de los niveles plasmáticos de arginina con una mediana de tiempo hasta nadir (nivel más bajo de arginina) de 2-5 horas. Se espera que la arginina plasmática alcance su estado estacionario durante o antes de la semana 8 (ver Figura 1). No se espera que el tiempo necesario para alcanzar estos niveles se vea influido por el nivel basal de la arginina plasmática o la vía de administración.

Los niveles plasmáticos de arginina se mantuvieron controlados tras cambiar de la administración intravenosa a la subcutánea con la misma dosis, y la administración subcutánea produjo menos episodios y más cortos de hipoargininemia inducida por la pegzilarginasa.

Con el tratamiento con pegzilarginasa se demostraron los correspondientes aumentos significativos en los niveles plasmáticos de ornitina y disminuciones en los niveles plasmáticos de compuestos de guanidina.
El tratamiento con pegzilarginasa no se dirige directamente a niveles plasmáticos elevados de amonio.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de pegzilarginasa se evaluó en un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (CAEB1102-300A, «Estudio 300A») que incluyó a 32 sujetos pediátricos y adultos de 2 a 29 años en el momento de la inscripción con ARG1-D. Los sujetos fueron aleatorizados 2: 1 para recibir pegzilarginasa o placebo por vía intravenosa una vez a la semana a una dosis inicial de 0,1 mg/kg y se ajustaron dentro de un intervalo de 0,05 mg a 0,2 mg/kg. Todos los sujetos debían continuar con cualquier régimen dietético previamente prescrito y con los quelantes de amonio durante todo el período de ensayo.

La variable principal evaluó la reducción con respecto al nivel basal de la arginina plasmática en los sujetos tratados con pegzilarginasa en comparación con placebo a la semana 24. Las variables secundarias clave para evaluar la movilidad funcional fueron la medición de la función motora gruesa, ítem E de la GMFM (Gross Motor Function Measure) (GMFM-E, caminar, correr, saltar) y la prueba de marcha de 2 minutos (2MWT, por sus siglas en inglés). Además, se evaluaron como variables secundarias la proporción de pacientes que alcanzaron niveles plasmáticos de arginina por debajo del

objetivo según las guías de tratamiento (< 200 µM) y dentro del rango normal, así como el efecto sobre el ítem D de la GMFM (GMFM-D, de pié).

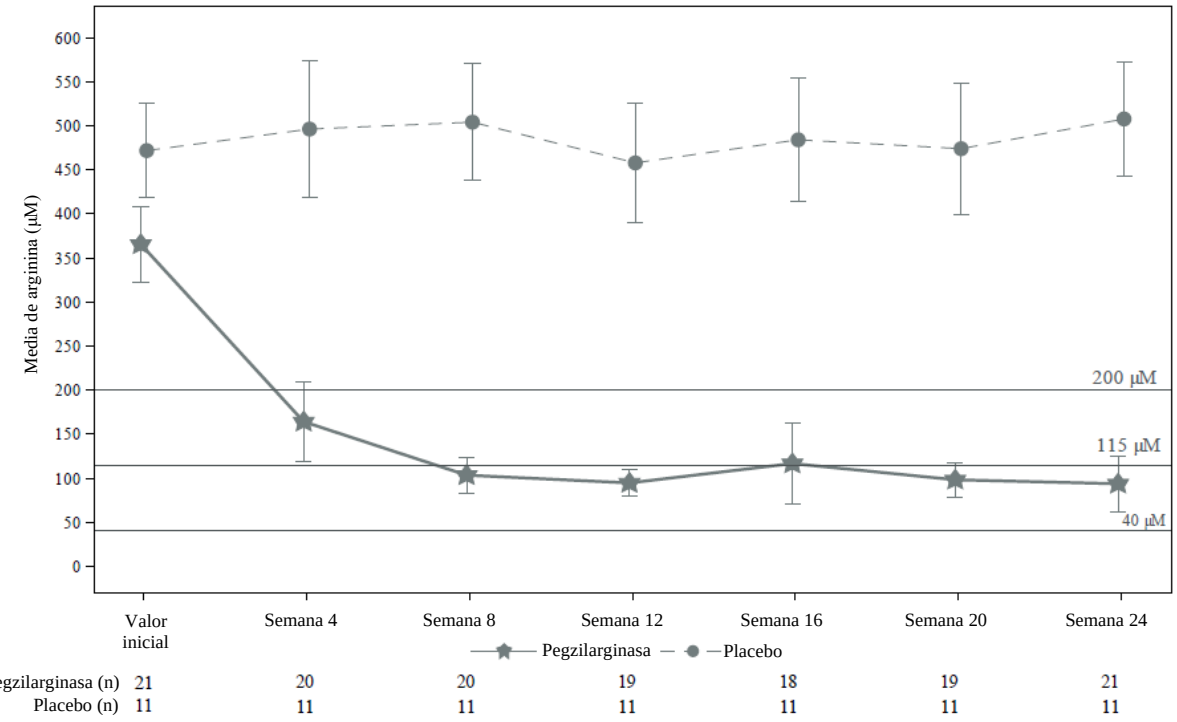
El tratamiento con pegzilarginasa dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de la arginina plasmática en comparación con placebo (p < 0,0001) tras 24 semanas de tratamiento (tabla 2 y figura 1). Se alcanzaron niveles plasmáticos de arginina por debajo del objetivo recomendado y dentro del intervalo normal en el 90,5 % de los sujetos tratados con pegzilarginasa, en comparación con el 0 % de los sujetos en el brazo de placebo (Tabla 2 y figura 1).

Tabla 2: Análisis de los parámetros de la arginina en plasma durante el estudio 300A doble ciego

	Pegzilarginasa (n=21)		**Placebo (n=11)**	
Variable primaria: Cambio desde el valor basal hasta la semana 24 (transformación logarítmica)				
	Valor inicial	**Semana 24**	**Valor inicial**	**Semana 24**
n	21	21	11	11
Media geométrica (µM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Reducción estimada en la semana 24 en comparación con el valor basal (IC del 95 %)	76,7 % (-146,7%, 300,1%)		0,0% (-234,4%, 232,4%)	
Reducción estimada de pegzilarginasa en la semana 24 en relación con placebo (IC del 95 %)[a]	76,7% (67,1%, 83,5%)			
Valor de p[a]	< 0,0001			
Proporción de sujetos que alcanzaron los niveles diana de arginina en plasma en la semana 24				
Proporción de sujetos que alcanzaron los niveles diana de arginina recomendados por las guías (< 200 µM)	19 (90,5%)			0 (0%)
Proporción de sujetos que alcanzaron los niveles diana normales de arginina (definidos como < 115 µM)	19 (90,5%)			0 (0%)

[a] Basado en un modelo de efectos mixtos de medidas repetidas (MMRM) con visita, tratamiento de ensayo aleatorizado e interacción entre visita y tratamiento de ensayo aleatorizado como efectos y valor basal registrado incluido como covariable. Tipo de estructura de covarianza predeterminada = no estructurada. La reducción porcentual estimada en la semana 24 se basó en la relación media geométrica que acompañaba al IC del 95 %; Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; CV = coeficiente de variación.

Figura 1 Resumen de los niveles medios mínimos cuadrados (IC del 95 %) 168 horas después de la dosis de arginina (µM) a lo largo del tiempo en el Estudio 300A periodo doble ciego



	Valor inicial	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16	Semana 20	Semana 24
Pegzilarginasa (n)	21	20	20	19	18	19	21
Placebo (n)	11	11	11	11	11	11	11

Notas: Recomendación médica orientativa para la arginina plasmática: <200 µM; intervalo normal definido como 40-115 µM en el ensayo clínico. Para los valores que faltaban en la semana 24 se utilizó la última observación prorrogada (LOCF).

El tratamiento con pegzilarginasa también dio lugar a tendencias numéricas de mejora de la movilidad en comparación con el placebo al cabo de 24 semanas, según la evaluación de los resultados de MFMG-E, 2MWT y MFMG-D (tabla 3).

En la semana 24, más sujetos tratados con pegzilarginasa cumplieron los criterios de respuesta definidos para la arginina y en múltiples ámbitos de movilidad. Ocho de los 17 sujetos evaluables tratados con pegzilarginasa cumplieron los criterios de respuesta en ≥ 2 evaluaciones de la función neuromotora junto con la normalización de los niveles plasmáticos de arginina, y 6 de los respondedores no presentaron empeoramiento en ninguna evaluación. Sin tratamiento con pegzilarginasa, ningún sujeto cumplía los criterios de respuesta clínica en 2 o más resultados clínicos.

Tabla 3: Análisis de las variables de la movilidad secundaria del estudio 300A, periodo doble ciego

	Pegzilarginasa (n=21)	**Placebo (n=11)**
Ítem E del GMFM (Cambio desde el valor basal a la semana 24)		
n	20	11
Media (DE)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Media de MC	4,2	-0,4
IC del 95 % para la media de LS	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Diferencia media (pegzilarginasa — Placebo) (IC del 95 %)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWt (Cambio desde el valor basal a la semana 24)		
n	19	10
Media (DE)	7,3 (30,64) metros	2,7 (19,66) metros
Media de MC	7,4	1,9
IC del 95 % para la media de LS	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Diferencia media (pegzilarginasa — Placebo) (IC del 95 %)	5,5 (-15,6, 26,7)	
Ítem D de la GMFM (Cambio desde el valor basal a la semana 24)		
n	20	10
Media (DE)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Media de LS	2,7	0,4
Diferencia media (pegzilarginasa — Placebo) (IC del 95 %)	2,3 (-0,4, 4,9)	

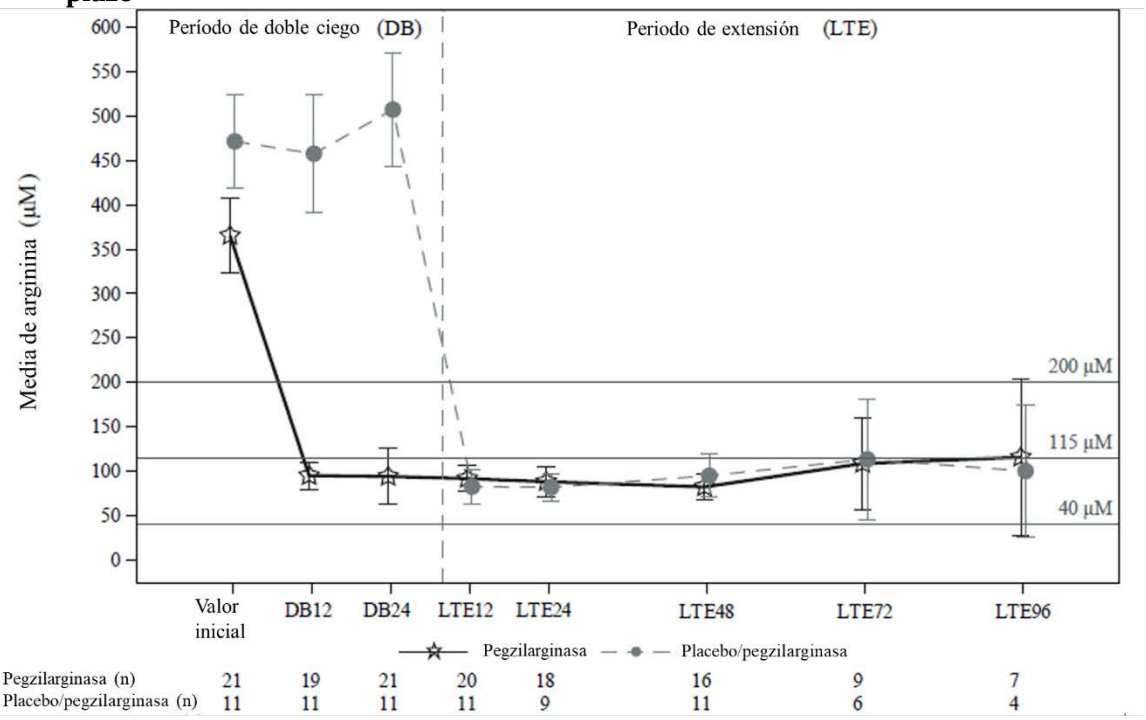
Abreviaturas: 2MWT = prueba de marcha de 2 minutos; IC = intervalo de confianza; GMFM = test de función motora gruesa; LS = mínimos cuadrados, MMRM = medidas repetidas del modelo mixto; DE = desviación estándar; SE = error estándar.
Nota: Salvo que se indique lo contrario, las estimaciones basadas en modelos (medias de mínimos cuadrados, diferencias, IC del 95 % y valores p) se basan en un análisis MMRM con visita, tratamiento de ensayo aleatorizado e interacción entre la visita y el tratamiento de ensayo aleatorizado y el valor de referencia como covariables. Tipo de estructura de covarianza predeterminada = no estructurada.

Tratamiento a largo plazo en ARG1-D

Los sujetos pediátricos y adultos que participaron en el periodo doble ciego del Estudio 300A pudieron continuar el tratamiento en un periodo de extensión abierto con un tratamiento semanal con pegzilarginasa. Treinta y uno (n=20 pegzilarginasa y n=11 placebo) de los 32 sujetos participaron en el periodo de extensión. Los pacientes que anteriormente recibían pegzilarginasa se transfirieron a la administración subcutánea lo antes posible tras 8 semanas de tratamiento intravenoso. La mediana de la duración de la exposición a la pegzilarginasa en el periodo de extensión a largo plazo, excluido el periodo doble ciego de 24 semanas fue de 94 semanas (intervalo: De 62 a 152 semanas).

Durante el periodo de extensión abierto, los sujetos que habían recibido previamente pegzilarginasa demostraron mejorías sostenidas en los niveles plasmáticos de arginina, las puntuaciones GMFM-E y GMFM-D y 2 **MWt**. Los pacientes aleatorizados inicialmente a placebo y tratados con pegzilarginasa en el periodo de extensión abierto mostraron también reducciones similares con respecto al valor basal de los niveles plasmáticos medios de arginina (Figura 2).

Figura 2: Resumen de los niveles medios de 168 horas después de la dosis de arginina (µM) a lo largo del tiempo en el estudio 300A períodos de doble ciego y de extensión a largo plazo



Notas: Se muestra un intervalo de confianza del 95 % de la media; recomendaciones según guías clínicas para la arginina plasmática: <200 µM; intervalo normal definido como 40-115 µM en el ensayo clínico.
Para los valores que faltaban en la semana 24 (DB24) se utilizó la última observación prorrogada (LOCF).
Abreviaturas: DB = *Double-blind period*, periodo de doble ciego; LTE = *Long Term Extension Period*, periodo de extensión a largo plazo

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Loargys en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hiperargininemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de la pegzilarginasa se evaluaron tras la administración intravenosa y subcutánea en adultos y pacientes pediátricos con ARG1-D. Se ha utilizado el análisis PK de la población para caracterizar la farmacocinética de la pegzilarginasa.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos en estado estacionario se obtuvieron utilizando el modelo farmacocinético de población final (Tabla 4). El modelo farmacocinético final se basó en los datos obtenidos de 20 mujeres y 17 hombres de 2 a 31 años de edad con un peso corporal de 12,2 a 76,7 kg. En los ensayos clínicos, el intervalo de dosis fue de 0,015-0,2 mg/kg. La dosis simulada en el modelo fue de 0,1 mg/kg durante 5 semanas.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario

	Pegzilarginasa	
	Intravenosa	Subcutánea
Exposición en estado estacionario [$C_{máx}$ (µg/ml)]*	2,48 (19,9%)	0,579 (19,9%)
Exposición en estado estacionario [AUC_{0-168} (h×µg/ml)]*	108 (18,3%)	61,3 (18,3%)
t_{max} (h) * *	0,25	34 (22,0- 46,0)

Abreviaturas: AUC_{0-168}=área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta las 168 horas; $C_{máx}$=concentración máxima observada; $t_{½}$=semivida; t_{max}=tiempo hasta la concentración máxima
* Los datos mostrados son la media geométrica y el coeficiente geométrico de variación (%)
* * datos mostrados como [mediana (intervalo)]
En el caso de la administración intravenosa, el t_{max} corresponde al momento de la primera muestra PK medida. En estas simulaciones, la primera muestra PK se estableció al final de la perfusión (0,25 horas después de la dosis) para todos los pacientes sin variabilidad.
Se realizaron simulaciones para un paciente con un peso corporal de 31 kg.

Absorción

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad media absoluta fue del 57 % y la concentración máxima se alcanzó aproximadamente 34 horas después de la administración. La exposición a la pegzilarginasa aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis con PK lineal en un intervalo de dosis de 0,04 a 0,2 mg/kg por vía intravenosa y de 0,06 a 0,2 mg/kg por vía subcutánea. Se observó una acumulación insignificante tras la administración semanal.

Distribución

La pegzilarginasa se distribuye principalmente en el sistema vascular, con un volumen de distribución total de aproximadamente 47 ml/kg, que es similar al volumen sérico humano. La farmacocinética se describió mejor con un modelo farmacocinético poblacional que constaba de dos compartimentos (central y periférico).

Eliminación

La Pegzilarginasa es una enzima humana recombinante pegilada. Para permitir la administración una vez a la semana, se ha utilizado PEG como portador para prolongar la semivida de la pegzilarginasa en comparación con la arginasa endógena. Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, la vida media de pegzilarginasa es de aproximadamente 50 horas. Se espera que la enzima se metabolice en péptidos pequeños y aminoácidos por vías catabólicas. Pegzilarginasa utiliza un PEG de 5 kDa que se elimina por filtración glomerular renal en pacientes con función renal normal.

Poblaciones especiales

No se observó que la edad y el sexo fueran covariables significativas una vez que se tuvo en cuenta el peso corporal. Los anti-PEG ADA se consideraron una covariable importante en el momento del aclaramiento; sin embargo, este efecto se observó con las dosis iniciales y se espera que la exposición en el estado de equilibrio no se vea afectada.

Insuficiencia renal

Pegzilarginasa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se puede excluir que la eliminación del PEG disminuya en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Pegzilarginasa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se esperan cambios en la

eliminación de la enzima, ya que la pegzilarginasa se metaboliza por vías catabólicas.

Peso corporal

En general, el peso corporal tuvo un impacto mínimo (< 20 %) en la exposición a la pegzilarginasa, cuando la dosis se basa en el peso.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología y/o farmacología animal

Se observó una pérdida de apetito adversa dependiente de la dosis y una reducción del aumento de peso corporal atribuidos a la depleción marcada y sostenida de arginina por debajo del intervalo normal en animales normales (ratones, ratas, conejos y monos) en estudios toxicológicos de dosis únicas y repetidas, así como estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción con pegzilarginasa. Estos hallazgos fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

En los estudios a largo plazo con la pegzilarginasa, se observaron toxicidades reproductivas masculinas en una sola especie, ratas juveniles sanas. Los principales hallazgos adversos a niveles de dosis ≥0,3 mg/kg, entre ellos disminución del peso de los testículos, vesículas seminales, epidídimos y próstata, atrofia se observó en los túbulos seminíferos. Los hallazgos de peso de los órganos masculinos de las ratas eran reversibles. La histopatología confirmó los hallazgos en los testículos y epidídimos, que no fueron reversibles en el período de recuperación de 6 semanas; sin embargo, cabe señalar que el ciclo espermático normal es de 9 semanas. Estos efectos podrían deberse a una farmacología exagerada en animales normales con niveles normales de arginina circulante en el momento basal. Sin embargo, no está clara la relevancia para los seres humanos.

Toxicología para la reproducción y del desarrollo

Los estudios realizados con la pegzilarginasa en ratas y conejos con niveles normales de arginina circulante demostraron toxicidad materna para la reproducción que se asocia a una disminución sostenida de las concentraciones plasmáticas de arginina por debajo del intervalo normal durante la gestación. Las toxicidades asociadas con la farmacología exagerada prolongada en animales gestantes fueron la disminución del peso corporal materno, el consumo de alimentos y el peso medio del útero grávido y el retraso del crecimiento fetal secundario asociado.

En los estudios de toxicología del desarrollo pre y postnatal realizados en ratas con niveles normales de arginina circulante, la descendencia masculina de ratas lactantes tratadas con 1 mg/kg de pegzilarginasa (aproximadamente 7 veces la exposición humana basada en el AUC) reveló déficits posiblemente debidos a efectos secundarios relacionados con la farmacología exagerada en animales con niveles normales de arginina circulante (ver sección 4.6).

Fertilidad

Durante las evaluaciones de fertilidad realizadas en animales normales con niveles normales de arginina circulante, las ratas macho administradas con dosis de 1 mg/kg mostraron una disminución de la producción de esperma y de la motilidad. Además, en ratas hembras naive emparejadas con machos tratados a 1 mg/kg/dosis durante las 8 semanas previas al apareamiento, los efectos relacionados con la pegzilarginasa incluyeron una reducción significativa de los lugares de implantación uterina y un aumento de la pérdida previa a la implantación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Dihidrogenofosfato de potasio
Fosfato dipotásico
Glicerol
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Una vez extraído de la nevera, Loargys puede conservarse durante 2 horas a temperatura ambiente no superior a 25 °C.

Después de la preparación

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 2 horas cuando se conserva a temperatura ambiente no superior a 25 °C o hasta 4 horas si se conserva refrigerado a entre 2 °C y 8 °C. Si el producto no se utiliza en estos rangos temporales, debe desecharse. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato después de la apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento tras la preparación/dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene 1 vial con 0,4 ml o 1 ml de solución para inyección/perfusión.

0,5 ml de solución inyectable y para perfusión en un vial de vidrio de tipo 1 de 3 ml con tapón de goma de clorobutilo recubierto con Fluorotec, precinto de aluminio y tapa flip-off de color azul.

1 ml de solución inyectable y para perfusión en un vial de vidrio de tipo 1 de 5 ml con tapón de goma de clorobutilo recubierto de Teflon, precinto de aluminio y tapa levadiza blanca.

Tamaño del envase de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar.

Loargys está indicado para perfusión intravenosa o inyección subcutánea y debe ser administrado por

un profesional sanitario. Si procede, puede considerarse la administración subcutánea en el domicilio por parte del paciente o el cuidador (ver sección 4.2).

Utilizar la técnica aséptica al preparar y administrar Loargys.

Instrucciones para la preparación

- Determinar el volumen total de Loargys que debe administrarse (y el número de viales necesarios) en función del peso y la dosis del paciente (ver sección 4.2).
- Retire el/los vial(es) de la nevera para que alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la administración, inspeccionar visualmente el vial para detectar la presencia de partículas y decoloración. Loargys es un líquido incoloro a ligeramente amarillo o ligeramente rosa, claro a ligeramente opalescente, esencialmente exento de partículas extrañas visibles. Desechar cualquier vial que no presente esta apariencia.
- Extraiga la dosis prevista en la jeringa. Ver sección 6.3 para las condiciones de almacenamiento.

Para administración intravenosa

- Diluir con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable para obtener el volumen deseado de perfusión (concentración máxima de pegzilarginasa de 0,5 mg/ml).
- Administrar la perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos.
- No mezclar otros medicamentos con Loargys ni perfundir otros medicamentos simultáneamente a través de la misma vía de acceso intravenosa.

Para administración subcutánea

- Administrar la solución sin diluir mediante inyección subcutánea en el abdomen, en la parte lateral del muslo o en el costado o la parte posterior de los brazos. Alternar los lugares de inyección entre las dosis. No se inyecte en el tejido cicatricial o en zonas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.
- Si se inyecta en el abdomen, evite la zona que rodea directamente el ombligo.
- Si se necesita más de 1 inyección para una dosis única de Loargys, los lugares de inyección deberán estar separados entre sí por lo menos 3 cm.

Deseche la porción no utilizada del medicamento.

No se precisan requisitos especiales de eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Immedica Pharma AB
113 63 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/12/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 Carolina del Norte
Estados Unidos

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Suecia

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Estocolmo
Suecia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos actualizados de seguridad (IPS) para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Loargys en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa informativo tiene por objeto proporcionar instrucciones a los profesionales no sanitarios (pacientes y cuidadores) sobre técnicas adecuadas de administración para abordar el posible riesgo de errores de medicación, así como para minimizar el riesgo potencial de reacciones graves de hipersensibilidad.

El TAC se asegurará de que en cada Estado miembro en el que se comercializa Loargys, todos los pacientes o cuidadores que previsiblemente vayan a administrar Loargys como inyección subcutánea en el entorno doméstico dispongan del siguiente material informativo:

- Guía de inyección para pacientes y cuidadores

Este material informativo, destinado a los pacientes y cuidadores, contendrá los siguientes mensajes clave:

- Instrucciones sobre la importancia de la manipulación, preparación y administración adecuadas de Loargys para reducir el riesgo de errores de medicación.
- Una descripción detallada de cómo preparar y administrar Loargys.
- Una descripción de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad graves.
- Una descripción del curso de acción recomendado si aparecen signos y síntomas de hipersensibilidad.
- Información sobre la importancia de la notificación de efectos adversos, incluidos la hipersensibilidad y los errores de medicación.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio postautorización de eficacia (PAES, por sus siglas en inglés): Con el fin de recopilar información sobre la eficacia a largo plazo/los resultados clínicos en pacientes con deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D) tratados con pegzilarginasa, el TAC deberá realizar y presentar los resultados de un estudio en pacientes, basándose en los datos de un registro.	Anual (con reevaluación anual)
Estudio de seguridad no intervencional (observacional) posterior a la autorización (PASS, por sus siglas en inglés): Para caracterizar mejor la seguridad a largo plazo de la pegzilarginasa, el TAC debe realizar y presentar los resultados de un estudio en pacientes con deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D) basado en los datos de un registro.	Anual (con reevaluación anual)
Para garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad y la eficacia de pegzilarginasa en el tratamiento del déficit de arginasa 1 (ARG1-D) en adultos, adolescentes y niños, el TAC proporcionará actualizaciones anuales de cualquier nueva información sobre la seguridad y la eficacia de pegzilarginasa.	Anual (con reevaluación anual)

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Loargys 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión
pegzilarginasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 5 mg de pegzilarginasa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, fosfato dipotásico, glicerol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable/para perfusión

1 vial de 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 vial de 1 ml
5 mg/1 ml

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea o intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Immedica Pharma AB
113 63 Estocolmo
Suecia

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Loargys 5 mg/ml inyección/perfusión
pegzilarginasa
Vía SC, IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso subcutáneo, por vía intravenosa

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Loargys 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión
pegzilarginasa

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Loargys y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Loargys
3. Cómo se administra Loargys
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Loargys
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Loargys y para qué se utiliza

Loargys contiene el principio activo pegzilarginasa, que es una enzima humana modificada producida por la tecnología del ADN recombinante. El medicamento se utiliza para tratar la deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D), también conocida como hiperargininemia, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad.

Los pacientes con ARG1-D presentan bajos niveles de una enzima denominada arginasa. Esta enzima ayuda al organismo a controlar los niveles de arginina, un aminoácido que necesita su organismo para producir proteínas. Si la arginina no se controla, puede acumularse en el cuerpo y causar síntomas, como problemas con el control muscular.

Loargys se utiliza en combinación con otras formas de tratar la enfermedad. Entre ellas pueden destacarse:
- una dieta baja en proteínas
- complementos alimenticios con aminoácidos esenciales
- medicamentos para tratar otros síntomas de la enfermedad, como medicamentos que reducen los niveles de amonio en el organismo.

Cómo actúa Loargys
La pegzilarginasa, el principio activo de Loargys, actúa de forma similar a la enzima natural arginasa, que falta o no funciona correctamente en los pacientes con ARG1-D. Esto reduce los niveles de arginina en la sangre, reduciendo así los síntomas de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Loargys

No debe recibir Loargys
- si ha tenido una reacción alérgica grave a la pegzilarginasa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Loargys puede provocar reacciones alérgicas. Es más probable que esto ocurra después de las primeras dosis.
Suspenda la inyección inmediatamente y póngase en contacto con su médico o con el servicio de urgencias si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas de una reacción alérgica grave: urticaria, picazón generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar o tensión arterial baja. Es posible que su médico decida que necesita tratamiento médico adicional para prevenir o tratar una reacción alérgica.

Durante su tratamiento, su médico realizará una analítica de sangre para comprobar qué dosis de Loargys es adecuada para usted.

Niños y adolescentes
El medicamento no debe utilizarse en niños menores de 2 años, ya que no se sabe si Loargys es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Uso de Loargys con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda el uso de Loargys si está embarazada.

No se sabe si el medicamento pasa a la leche materna. Si está en período de lactancia, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Su médico le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
La influencia de Loargys sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Loargys contiene sodio y potasio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio». Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis, es decir, esencialmente «exento de potasio».

3. Cómo se administra Loargys

Loargys será administrado por un profesional sanitario. Su médico decidirá la cantidad de Loargys que se le administra.

La dosis inicial recomendada de Loargys es de 0,1 mg por kilogramo de peso corporal, administrada una vez a la semana. Su médico puede aumentar o disminuir la dosis para mantener los niveles de arginina en la sangre bajo control. Su médico le prescribirá análisis de sangre periódicos para comprobar sus niveles de arginina en sangre y cambiar su dosis si es necesario.

Loargys se administra mediante perfusión (goteo) directamente en una vena o mediante inyección subcutánea, según lo considere apropiado su médico.

Es posible que su médico decida que puede administrársele Loargys en casa, en forma de inyección subcutánea. Tras recibir la formación del médico o el enfermero, puede inyectar Loargys usted mismo (ver las instrucciones en la sección 7).

Utilice siempre este medicamento exactamente como se describe en el presente prospecto o como ha indicado su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o

enfermero.

Si recibe más Loargys del que debe
Su médico se asegurará de que usted recibe la cantidad adecuada de Loargys. Si se le ha administrado demasiado Loargys, su nivel de arginina en la sangre puede llegar a ser demasiado bajo. Los síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea y cansancio. Si usted o su médico sospechan que se le han administrado más cantidad de Loargys del que debería, debe ser objeto de un estrecho seguimiento y recibir el tratamiento necesario.

Si olvida utilizar Loargys
Si ha olvidado una dosis de Loargys, póngase en contacto con su médico para programar la siguiente dosis lo antes posible. No se le debe administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas y deben transcurrir al menos 4 días entre las dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Loargys
Su médico decidirá si debe dejar de utilizar Loargys. Si interrumpe el tratamiento con Loargys, es probable que su nivel de arginina en la sangre vuelva a aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Reacción en la zona de inyección. Los síntomas pueden incluir dolor, hinchazón, irritación, enrojecimiento y erupción cutánea alrededor del lugar de la inyección.
- Reacción alérgica (hipersensibilidad) Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, erupción cutánea y enrojecimiento repentino de la piel (rubor).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Loargys

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Una vez extraído de la nevera, Loargys puede conservarse durante 2 horas a temperatura ambiente no superior a 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Loargys
- El principio activo es la pegzilarginasa.
- Cada vial de 0,4 ml contiene 2 mg de pegzilarginasa.
- Cada vial de 1 ml contiene 5 mg de pegzilarginasa.
- Los demás ingredientes son el cloruro de sodio, el dihidrogenofosfato potásico, el fosfato dipotásico, el glicerol, el ácido clorhídrico, el hidróxido de sodio y el agua para inyecciones. Loargys contiene sodio y potasio (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase
Loargys es un líquido incoloro a ligeramente amarillo o ligeramente rosa, claro a ligeramente opalescente, en un vial de vidrio transparente.

Cada envase contiene 1 vial con 0,4 ml o 1 ml de solución para inyección/perfusión.

Puede que solamente se estén comercializando algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Immedica Pharma AB
113 63 Estocolmo
Suecia

Responsable de la fabricación
Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Suecia

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Puede encontrar también este prospecto y el material de formación aprobado por las autoridades sanitarias sobre este medicamento al escanear el código QR que figura a continuación con un teléfono inteligente o a través del sitio web http://www.loargyspatient.eu

7. Instrucciones de uso

En los pasos que figuran a continuación se describe cómo preparar y administrar Loargys en casa, como inyección subcutánea. Si se va a inyectar este medicamento usted mismo, su médico o enfermero le enseñarán cómo preparar e inyectar Loargys.

No se inyecte este medicamento usted mismo a menos que haya recibido formación y entienda los pasos que debe seguir.

Su médico le prescribirá la dosis correcta y le dirá qué volumen (en ml) debe inyectar. Es posible que necesite más de un vial para obtener la dosis correcta y es posible que tenga que dividir la dosis total en más de una inyección. Su médico o enfermero le indicará exactamente qué es lo correcto para usted.

Cada vial es para un solo uso, utilice siempre vial(es) nuevo(s) para cada dosis.
Loargys no debe mezclarse con otras soluciones para inyección o perfusión.
No agitar.

Preparación:

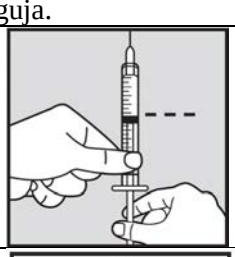
Asegúrese de que tiene todo lo que necesita para la inyección o inyecciones:

- Vial(es) de Loargys
- Una jeringa graduada
- 1 aguja grande (p. ej., calibre 18) por vial, para extraer la dosis
- 1 aguja pequeña (p. ej., calibre 26-27) por inyección
- Toallitas de alcohol
- Almohadilla de gasa
- Tirita, si es necesario
- Contenedor para objetos punzantes

1. Compruebe el nombre y la concentración del vial para asegurarse de que contiene el medicamento correcto y que tiene a mano el número correcto de viales. Compruebe la fecha de caducidad que aparece en el envase. No utilice si el producto ha caducado.
2. Saque el vial o viales de Loargys sin abrir directamente de la nevera **entre 15 y 30 minutos** antes de la inyección prevista, para permitir que la solución alcance la temperatura ambiente. No utilice calor externo.
3. Lávese las manos.
4. La solución contenida en el vial debe ser de incolora a ligeramente amarilla o ligeramente rosa, transparente a ligeramente opalescente (perlada). No utilizar si la solución está turbia o contiene partículas visibles.
5. Coloque el vial sobre una superficie plana y limpia. Retire la tapa levadiza (flip-off) de plástico del vial.
6. Limpie la parte superior del vial con una torunda empapada en alcohol y deje que se seque al aire. No toque la parte superior del vial ni permita que toque nada más una vez limpiado.

Retirada de la solución del vial:

1. Colocar una aguja grande en la jeringa graduada. Retire el capuchón de la aguja.
2. Tire del émbolo hacia atrás para introducir aire en la jeringa graduada, igual al volumen que va a extraer del vial (en ml).



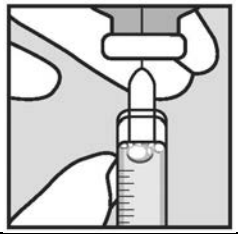
3. Mantenga el vial sobre una superficie plana e introduzca lentamente la aguja a través del sello de goma dentro del vial.

   a) Para vial único o primer vial: La punta de la aguja no debe tocar la solución para evitar la formación de espuma. Continúe en el paso 4.

   b) Para vial(es) posterior(es): Ponga el vial boca abajo y asegúrese de que la punta de la aguja esté en el espacio de aire por encima de la solución para evitar la formación de espuma.

4. Empujar lentamente al émbolo para inyectar el aire en el vial.
5. Mantener la aguja en el vial y sostenerla boca abajo. Con la aguja en la solución, tire lentamente del émbolo hasta la marca igual al volumen necesario.

6. Antes de retirar la aguja del vial, compruebe si hay burbujas de aire en la solución de la jeringa. Si hay burbujas, mantenga el vial boca abajo con la aguja apuntando hacia arriba. Golpee suavemente el cañón de la jeringa con el dedo. Una vez que todas las burbujas de aire estén en la parte superior, empuje suavemente el émbolo para expulsar las burbujas a través de la aguja.



7. Compruebe el volumen que se va a administrar (en ml) con las marcas de la jeringa para asegurarse de que ha extraído la cantidad correcta de solución.
8. Retire la aguja del vial, vuelva a colocar el tapón de la aguja y deséchela en su contenedor para objetos punzantes.
9. Puede que necesite utilizar varios viales para extraer el volumen completo (en ml). Para ello, repita los pasos 1-8 anteriores por cada vial necesario para obtener la dosis total (en ml) o según le indique su médico o enfermero. Siga siempre las instrucciones que le dé su médico o enfermero. Tenga en cuenta que para cada nuevo vial también debe utilizar una nueva aguja.
10. Coloque una aguja pequeña en la jeringa llena y no retire el capuchón de la aguja. Asegúrese de que la aguja quede bien asentada.

    Nota: si la solución no se va a utilizar inmediatamente, proteja la jeringa de la luz. Tras su preparación, Loargys puede conservarse a temperatura ambiente (hasta los 25 °C) durante un máximo de 2 horas antes de su administración. Transcurrido este tiempo, el Loargys preparado ya no puede utilizarse y debe desecharse.

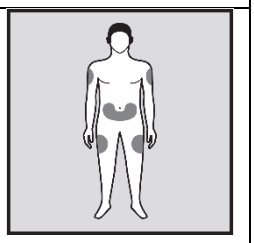
Administración de la dosis:

1. Retire el capuchón de la aguja. Sujete la jeringa con la aguja hacia arriba y golpee el cañón de la

jeringa con el dedo para eliminar cualquier burbuja de aire.

Controlar visualmente que el volumen contenido en la jeringa es correcto. El volumen por inyección no debe superar 1 ml. Si fuera preciso, deben inyectarse múltiples inyecciones en diferentes lugares.

2. Elija un lugar de inyección (abdomen, parte lateral del muslo o parte lateral o posterior de la parte superior de los brazos). Alternar los lugares de inyección entre las dosis.

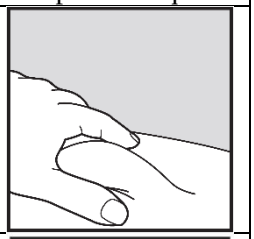


No se inyecte en el tejido cicatricial o en zonas enrojecidas, inflamadas o hinchadas. Si se inyecta en el abdomen, evite la zona que rodea directamente el ombligo.

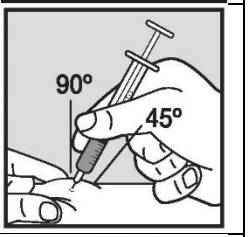
Si se necesita más de 1 inyección para una dosis única de Loargys, los lugares de inyección deberán estar separados entre sí por lo menos 3 cm.

3. Limpie el lugar de inyección con una torunda empapada en alcohol y deje que la piel se seque.

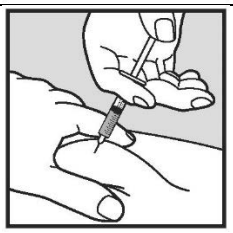
4. Pellizque suavemente la piel del lugar de inyección elegido entre el dedo pulgar y el dedo índice.



5. Sostenga la jeringa como un lápiz o un dardo. Inserte la aguja en la piel pinzada con un ángulo de 45° a 90°.



6. Mientras se continúa pellizcando la piel, empuje lentamente el émbolo hasta que haya inyectado el volumen deseado.



Recordatorio: si necesita inyectar un volumen superior a 1 ml de Loargys, cambie el punto de inyección y asegúrese de que el nuevo punto de inyección está a más de 3 cm de distancia. Presione lentamente el émbolo hasta que haya inyectado el volumen necesario. Repita hasta que haya inyectado su dosis total (en ml). Utilice siempre una aguja pequeña nueva para cada inyección.

7. Retire la jeringa tirándola directamente hacia fuera. Libere la piel aplastada y presionar suavemente una lámina de gasa sobre el lugar de inyección durante unos segundos. Aplique un apósito en caso necesario.

8. Coloque la jeringa, las agujas y los tapones que utilice en el recipiente para objetos punzantes. Los viales usados, aunque no estén vacíos, deben desecharse de acuerdo con las instrucciones locales.

Tenga en cuenta la fecha de la inyección y todos los lugares en los que se ha inyectado, esto le ayudará a utilizar un lugar de inyección diferente para la siguiente inyección.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Loargys está indicado para la perfusión intravenosa o la inyección subcutánea.
Utilice una técnica aséptica al preparar y administrar Loargys.

No agitar.

Instrucciones para la preparación

- Determinar el volumen total de Loargys que se va a administrar (y el número de viales necesarios) en función del peso y el nivel de dosis del paciente.
- Retire el/los vial(es) de la nevera para que alcancen la temperatura ambiente.
- Antes de la administración, inspeccionar visualmente el vial para detectar la presencia de partículas y la decoloración.
  - Loargys es un líquido incoloro a ligeramente amarillo o ligeramente rosa, claro a ligeramente opalescente, esencialmente exento de partículas extrañas visibles.
  - Desechar cualquier vial que no sea coherente con esta apariencia.
- Extraiga la dosis prevista en la jeringa.
- Se ha demostrado la estabilidad química y física de la dosis preparada durante 2 horas cuando se almacena a temperatura ambiente de hasta 25 °C o hasta 4 horas si se conserva refrigerado a entre 2 °C y 8 °C. Si el producto no se utiliza en estos marcos temporales, debe desecharse. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato después de la reconstitución.

Para administración intravenosa

- Diluir con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable para obtener el volumen deseado de perfusión (concentración máxima de pegzilarginasa de 0,5 mg/ml).
- Administrar la perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos.
- No mezclar otros medicamentos con Loargys ni infundir otros medicamentos simultáneamente a través de la misma línea de acceso intravenoso.

Para administración subcutánea

- Administrar la solución sin diluir mediante inyección subcutánea en el abdomen, en la parte lateral del muslo o en el costado o la parte posterior de los brazos. Alternar los lugares de inyección entre las dosis.
- No se inyecte en el tejido cicatricial o en zonas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.
- Si se inyecta en el abdomen, evite la zona que rodea directamente el ombligo.
- Si se necesita más de 1 inyección para administrar una dosis única de Loargys, y los lugares de inyección deberán estar separados entre sí por lo menos 3 cm.

Deseche la porción no utilizada del medicamento.

No se precisan requisitos especiales de eliminación.