

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Loargys 5 mg/ml oldatos injekció/infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Loargys egy *Escherichia coli* sejtekben előállított, kobaltion kofaktort tartalmazó, rekombináns humán argináz-1 enzimből áll, amely kovalens kötéssel metoxi-polietilén-glikolhoz (mPEG) kapcsolódik.

A Loargys hatáserőssége a pegzilarginázban található arginázrész mennyiségét mutatja az mPEG-hordozó figyelembevétel nélkül.

2 mg pegzilarginázt tartalmaz 0,4 ml-es injekciós üvegenként (5 mg pegzilargináz milliliterenként).
5 mg pegzilarginázt tartalmaz 1 ml-es injekciós üvegenként (5 mg pegzilargináz milliliterenként).

E gyógyszer hatásossága nem hasonlítható össze az azonos terápiás osztályba tartozó más pegilált vagy nem pegilált fehérje hatásával (lásd 5.1 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió (injekció/infúzió)

Szintelen, halvány sárga vagy halvány rózsaszín, áttetsző vagy enyhén opálos folyadék.

pH: 7,0-7,6

Ozmolalitás: 250-305 mOsm/kg

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Loargys argináz-1 hiányban (ARG1-D), más néven hyperargininemiában szenvedő felnőttek, serdülők és 2 éves vagy idősebb gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az örökletes anyagcsere-betegségekben szenvedő betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Loargys-t az ARG1-D-ben szenvedő betegek krónikus kezelésére alkalmazzák egyénre szabott kezeléssel, például a fehérjebevitel korlátozásával, aminosav-kiegészítővel és farmakológiai kezelésekkel – többek között nitrogénmegkötőkkel – együtt.

A Loargys-t intravénás infúzióban vagy subcutan injekcióban alkalmazzák mindig ugyanazt a dózist használva. A klinikai vizsgálatokban a kezelést intravénás alkalmazásként kezdték meg, majd legkorábban 8 hét elteltével áttértek a subcutan alkalmazásra (lásd 5.1 pont).

A Loargys ajánlott kezdő dózisa hetente 0,1 mg/ttkg. A terápiás célok elérése érdekében a dózis 0,05 mg/ttkg-os lépésekben növelhető, illetve csökkenthető. A heti 0,2 mg/ttkg-ot meghaladó dózisokat az ARG1-D-re vonatkozó klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták.

A kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a kiindulási arginin-plazmakoncentrációt. A kezelés megkezdése után a heti dózist a dózis beadása előtti arginin-plazmakoncentrációk alapján ki kell igazítani annak érdekében, hogy az arginin plazmaszintje a normál tartományon belül maradjon. A normál tartományon belüli idő maximalizálása érdekében a dózismódosítást úgy kell elvégezni, hogy az alkalmazás előtti arginin-plazmaszint elérje a normál tartomány felső határához közeli szintet (lásd 5.1 pont). A dózismódosításnak általában két egymást követő mérésen kell alapulnia, és az első ilyen értékelést 4 heti alkalmazás után kell elvégezni. A dózismódosítás hatásának felmérése érdekében az egyes dózismódosításokat követő 2 hétben javasolt az arginin plazmaszintjének heti ellenőrzése.

Az egyénre szabott dózisszint megállapítását követően javasolt az arginin plazmakoncentrációjának rendszeres, 3-6 hónavnál nem hosszabb időközönkénti klinikai ellenőrzése.

A Loargys-szal kezelt betegek argininszintjének rendszeres ellenőrzésére validált módszereket kell alkalmazni, mivel a szabványos módszerek nem megfelelőek a pegzilargináz mintavétel utáni reziduális enzimaktivitásának ellenőrzésére és mesterségesen alacsony argininszinthez, illetve helytelen dózismódosításokhoz vezethetnek (lásd 4.4 pont).

Kihagyott dózis

Ha egy dózis kimaradt, a Loargys-t a lehető leghamarabb be kell adni. A betegeknek nem szabad 2 dózist adni a kihagyott dózis pótlására. A dózisok beadása között legalább 4 napnak kell eltelnie.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Loargys biztonságosságát és hatásosságát 65 évesnél idősebb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Májkárosodás

A májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a Loargys javasolt adagolási rendjét (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A Loargys biztonságosságát és hatásosságát vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja a Loargys javasolt adagolási rendjét (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A 2 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél az adagolás megegyezik a felnőtteknél alkalmazott adagolással.

A Loargys biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Loargys egészségügyi szakember által, intravénás infúzióban vagy subcutan injekcióban alkalmazandó.

Adott esetben, legalább 8 hetes kezelést követően, mérlegelhető a beteg vagy a gondozója által otthon történő subcutan alkalmazás, amennyiben meghatározták a stabil fenntartó dózist és a túlérzékenységi reakciók kockázata alacsonynak minősül (lásd 4.4 pont). Az otthon történő alkalmazás előtt a beteget vagy a gondozóját megfelelően be kell tanítani.

A Loargys injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Az alkalmazandó Loargys teljes dózist és mennyiségét (és a szükséges injekciós üvegek számát) a beteg testtömege (ttkg) és dózisszintje (mg/ttkg) alapján kell meghatározni.

- A teljes dózist a kívánt, mg/ttkg-ban megadott dózisszint és a beteg testtömege alapján, egész számra kerekítve kell kiszámítani.

Teljes dózis (mg) = Beteg testtömege (ttkg) × Dózisszint (mg/ttkg)

- Az alkalmazandó oldat mennyiségét a kiszámított teljes dózis és az oldat hatáserőssége alapján kell kiszámítani. A kiszámított térfogatot a legközelebbi 0,1 ml-re kell kerekíteni.

A Loargys térfogata (ml) = $\frac{\text{Teljes dózis (mg)}}{\text{Az oldat hatáserőssége (5 mg/ml)}}$

- A szükséges injekciós üvegek számát a Loargys kiszámított térfogata alapján kell meghatározni. Egy injekciós üveg Loargys 0,4 ml, illetve 1 ml oldatot tartalmaz.

Intravénás alkalmazás

- Intravénás infúzió esetén a Loargys-t fel kell hígítani és legalább 30 percen át kell beadni.
- A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Subcutan alkalmazás

- A gyógyszer elkészítésére és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciók (pl. arcduzzanat, kiütés, bőrpír) előfordultak a Loargys-szal kezelt betegeknél. A reakciók általában az első néhány dózis alkalmazásakor fordultak elő. A további részleteket lásd a 4.8 pontban.

A Loargys-t kezdetben orvosi felügyelet mellett kell alkalmazni, hogy túlérzékenységi reakciók esetén biztosított legyen a megfelelő orvosi ellátás.

Túlérzékenységi reakciók jelentkezése esetén megfelelő orvosi kezelést kell biztosítani, és a beteget mindaddig megfigyelés alatt kell tartani, amíg a jelek és tünetek meg nem szűnnek. A túlérzékenységi reakciók kezelése magában foglalhatja az infúzió átmeneti megszakítását, az infúzió sebességének csökkentését és/vagy antihisztaminokkal és/vagy kortikoszteroidokkal történő kezelést is. Az antihisztaminokkal és/vagy kortikoszteroidokkal végzett premedikáció mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknél pegzilargináz-kezeléssel összefüggésben korábban túlérzékenységi reakció lépett fel.

A nem egészségügyi szakember által végzett otthoni alkalmazás esetén a beteget tájékoztatni kell a súlyos túlérzékenységi reakciók korai jeleiről. Ilyenek lehetnek például a csalánkiütés, a generalizált urticaria, a mellkasi szorítás, zihálás és a hypotensio. A beteget tájékoztatni kell, hogy súlyos túlérzékenység tüneteinek jelentkezése esetén azonnal hagyja abba az alkalmazást és forduljon kezelőorvosához vagy kérjen sürgősségi ellátást. Egy potenciális súlyos túlérzékenységi reakció kezelésére szolgáló gyógyszer felírása mérlegelendő.

Az arginin plazmaszintjének ellenőrzése

A pegzilargináz befolyásolja az arginin rutinszerű laboratóriumi elemzését, ami az arginin mintavétel utáni lebomlása miatt téves alacsony méréseket eredményez. A vizsgáló laboratóriumot tájékoztatni kell arról, hogy a beteget olyan gyógyszerrel kezelik, amely metabolizálja az arginint és csökkenti az argininszintet. A Loargys-szal kezelt betegeknél alternatív, validált mintavételi eljárásokat kell alkalmazni az arginin mérésére. Ide tartoznak a nor-NOHA enzimblokkolót tartalmazó, CE-jelöléssel ellátott vérvételi csövek is.

A klinikai vizsgálatokban nem vizsgált populációk

Hosszú ideje fennálló mozgásszervi károsodásban szenvedő középkorú és idős betegek, illetve kizárólag korlátozott fehérjebevitellel kezelt, 200 µM-hez közeli argininszinttel rendelkező betegek vonatkozásában nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatokból származó adatok. A klinikai vizsgálati populációban tapasztalt terápiás hatások extrapolációja nem tisztázott (lásd 5. 1 pont). Az előny-kockázat profilt ezeknél a betegeknél egyedi alapon kell meghatározni.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagolási egységként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatás és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A pegzilargináz egy rekombináns humán enzim, ezért nem várható citokróm-P450-közvetített gyógyszer kölsönhatás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A pegzilargináz terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A pegzilargináz alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pegzilargináz kiválasztódik-e a humán vagy állati anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Loargys alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok során a pegzilargináz hatást gyakorolt a spermatogenezisre, illetve csökkentette a nőtények termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Loargys nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás a túlérzékenység (12,5%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások értékelése 48 ARG1-D-ben szenvedő beteg (2 és 31 év közötti, 8 felnőtt és 40 gyermek) expozícióján alapult, akiket 3 klinikai vizsgálatban, legfeljebb körülbelül 4 éven keresztül kezeltek (lásd 5.1 pont).

A mellékhatások MedDRA-szervrendszer és gyakoriság szerinti felsorolása az alábbi 1. táblázatban található. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Az ARG1-D-ben szenvedő populáció gyógyszerbiztonságossági adatbázisának kis mérete (N=48) miatt nem lehetett megbízhatóan megbecsülni a nem gyakori, ritka és nagyon ritka mellékhatások gyakoriságát.

1. táblázat Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az injekció beadásának helyén fellépő reakció

Egyes Kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenység

Arcduzzanattal, kiütéssel és bőrpírral járó túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Klinikai vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott Loargys-szal kezelt 48 beteg közül 6-an (12,5%) tapasztaltak túlérzékenységi reakcióra utaló vagy azzal összefüggésbe hozható jeleket és tüneteket. A reakciók általában az első néhány dózis alkalmazásakor fordultak elő. A reakciók enyhék vagy

közepesen súlyosak voltak, és spontán vagy a szokásos orvosi ellátást követően gyorsan megszűntek. Egyik esetben sem kellett a kezelést megszakítani. A klinikai vizsgálatokban a nem szedatív antihisztaminokkal történő premedikáció szükségességét a beadás előtt egyéni alapon mérlegelték (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciókról a Loargys-szal kezelt betegek 8,8%-ánál (34-ből 3) számoltak be subcutan alkalmazást követően. A jelek és tünetek közé tartozott az injekció beadásának helyén kialakuló erythema, duzzanat és kiütés. Az injekció helyén fellépő reakciók enyhe súlyosságúak voltak, és spontán vagy a szokásos orvosi ellátás mellett megszűntek anélkül, hogy a dózis beadását meg kellett volna szakítani.

Immunogenitás

Fennáll a pegilált terápiás fehérjékkel szembeni immunogenitás lehetősége. A gyógyszerellenes antitestek (ADA-k) megfigyelt előfordulási gyakorisága nagyban függ a vizsgálat érzékenységétől és specifikusságától. A pegzilargináz ARG1-D fejlesztési program keretében végzett valamennyi klinikai vizsgálatban a 48 résztvevő közül 12-nél (25%) találtak a PEG-gel és/vagy a pegzilargináz proteínrészével szemben pozitív ADA-kat, amelyek többségét röviddel az első dózis beadása után mutatták ki. A klinikai fejlesztési program során nem állt rendelkezésre a neutralizáló antitestek kimutatására szolgáló vizsgálat. Az ADA-k jelenléte átmenti jellegű volt és a kezelés folytatása során megszűnt. Az ARG1-D-ben szenvedő betegeknél az ADA-k jelenléte a Loargys farmakokinetikájának (FK) és farmakodinámiájának (FD) átmeneti változásaihoz kapcsolódott.

Gyermekek és serdülők

Az ARG1-D fejlesztési programban pegzilarginázzal kezelt betegek többsége, 88%-a (48-ból 40) gyermek vagy serdülő (2 és 18 év közötti) volt. Ezért a pegzilargináz, a biztonságosságra vonatkozó pontban leírt, biztonságossági profilját a 2 év feletti gyermekek és serdülők vonatkozásában reprezentatívnak tekintik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolás valószínűleg a pegzilargináz túlzott farmakológiai hatását, azaz kórosan alacsony arginin-plazmaszintet okozna (lásd 5.3 pont).

Egy előrehaladott szolid daganatban szenvedő betegeknél végzett I. fázisú onkológiai vizsgálatban 1 vizsgálati alany véletlenül 1,6 mg/ttkg pegzilarginázt kapott (az ARG1-D-ben szenvedő betegek számára javasolt 0,1 mg/ttkg kezdő dózis 16-szorosa). A vizsgálati alanyánál émelygés, hányás, hasmenés és fáradtság jelentkezett, amelyeket intravénás támogató kezeléssel sikeresen, szövődménymentesen kezeltek.

Túladagolás gyanúja esetén a beteget szorosán megfigyelés alatt kell tartani, és általános támogató kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb tápcsatorna és anyagcsere termékek, enzimek.

ATC kód: A16AB24

Hatásmechanizmus

Az ARG1-D egy örökletes anyagcsere-betegség, amelyet az argináz-1 enzim hiánya jellemez, és amelyhez az arginin plazmaszintjének tartós emelkedése társul, ami a betegség megjelenéséhez és a klinikai tünetek progressziójához vezet.

A pegzilargináz egy kobaltion kofaktort tartalmazó, 5 kDa mPEG-hordozóval konjugált, rekombináns humán argináz-1 enzim, a szubsztitúció foka 6–12 mol mPEG/1 mol fehérje. A konjugált fehérje molekulatömege körülbelül 224-344 kDa. Az mPEG-hordozó csökkenti a pegzilargináz kiürülését, ami az enzim funkcióinak fenntartása mellett hosszabb felezési időt eredményez. A pegzilargináz az ARG1-D-ben szenvedő betegeknek a humán argináz-1 enzim hiányos aktivitásának helyettesítésére szolgál. A pegzilargináz bizonyítottan gyorsan és fenntartható módon csökkenti az arginin plazmaszintjét, és az arginint karbamiddá és ornitinné alakítja.

Farmakodinámiás hatások

A pegzilargináz farmakodinámiás hatásait ARG1-D-ben szenvedő felnőtt és pediátriai alanyoknál vizsgálták egy sor, intravénásan és subcutan alkalmazott dózis esetében.

A pegzilargináz intravénás alkalmazása az arginin plazmaszintjének korai csökkenését eredményezte, és a legalacsonyabb argininszint eléréséig eltelt idő mediánja 2-5 óra volt. Az arginin plazmaszintje várhatóan a 8. héten vagy azt megelőzően eléri az állandósult állapotot (lásd: 1. ábra). A fenti szintek eléréséhez szükséges időt várhatóan nem befolyásolja az arginin plazmaszintjének kiindulási értéke, illetve az alkalmazás módja.

Az azonos dózisban történő intravénás alkalmazásról subcutan alkalmazásra történő átállást követően az arginin plazmaszintje kontrollált maradt, és a subcutan alkalmazás ritkábban okozott pegzilargináz által kiváltott hypoargininaemiát, illetve a hypoargininaemiás epizódok rövidebbek voltak.

A pegzilargináz-kezelés az ornitin plazmaszintjének ennek megfelelő jelentős növekedését, illetve a guanidino plazmaszintjének megfelelő csökkenését okozta. A pegzilargináz-kezelésnek nem közvetlen célja az ammónia emelkedett plazmaszintjének a kezelése.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A pegzilargináz biztonságosságát és hatásosságát egy többcentrumos, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (CAEB1102-300A, „300A. vizsgálat”) értékelték, amelyben 32, 2 és 29 év közötti, ARG1-D-ben szenvedő gyermek és felnőtt vett részt. A vizsgálati alanyokat 2:1 arányban randomizálták, és 0,1 mg/ttkg kezdő dózisban hetente egyszer pegzilarginázt, illetve placebót kaptak intravénásan 0,05 mg/ttkg és 0,2 mg/ttkg közötti tartományban történő titrálás mellett. A vizsgálati időszakban minden vizsgálati alanyt folytatnia kellett bármely korábban előírt étrendet, illetve felírt ammóniaeltávolítót.

Az elsődleges végpont a pegzilarginázzal, illetve a placebóval kezelt vizsgálati alanyok arginin plazmaszintjének a kiindulási értékhez viszonyított csökkenését vetett össze a 24. héten. A funkcionális mobilitást vizsgáló legfontosabb másodlagos végpontok a Nagymotoros Funkciók Vizsgálatának E. része (GMFM-E; járás, futás, ugrás) és a 2 perces sétateszt (2MWT) voltak. Ezenfelül a kezelési iránymutatás szerinti célszint (< 200 µM) alatti és a normál tartományon belüli arginin-plazmaszintet elérő vizsgálati alanyok arányát, valamint a GMFM D. részére (GMFM-D, állás) gyakorolt hatást is másodlagos végpontként értékelték.

24 hetes kezelést követően a pegzilargináz-kezelés a placebóhoz képest statisztikailag jelentős csökkenést eredményezett az arginin plazmaszintjében ($p < 0,0001$) (2. táblázat és 1. ábra). A kezelési iránymutatás szerinti célszint alatti és a normál tartományon belüli arginin-plazmaszintet a pegzilarginázzal kezelt alanyok 90,5%-ánál, illetve placebo karban résztvevők 0%-ánál érték el (2. táblázat és 1. ábra).

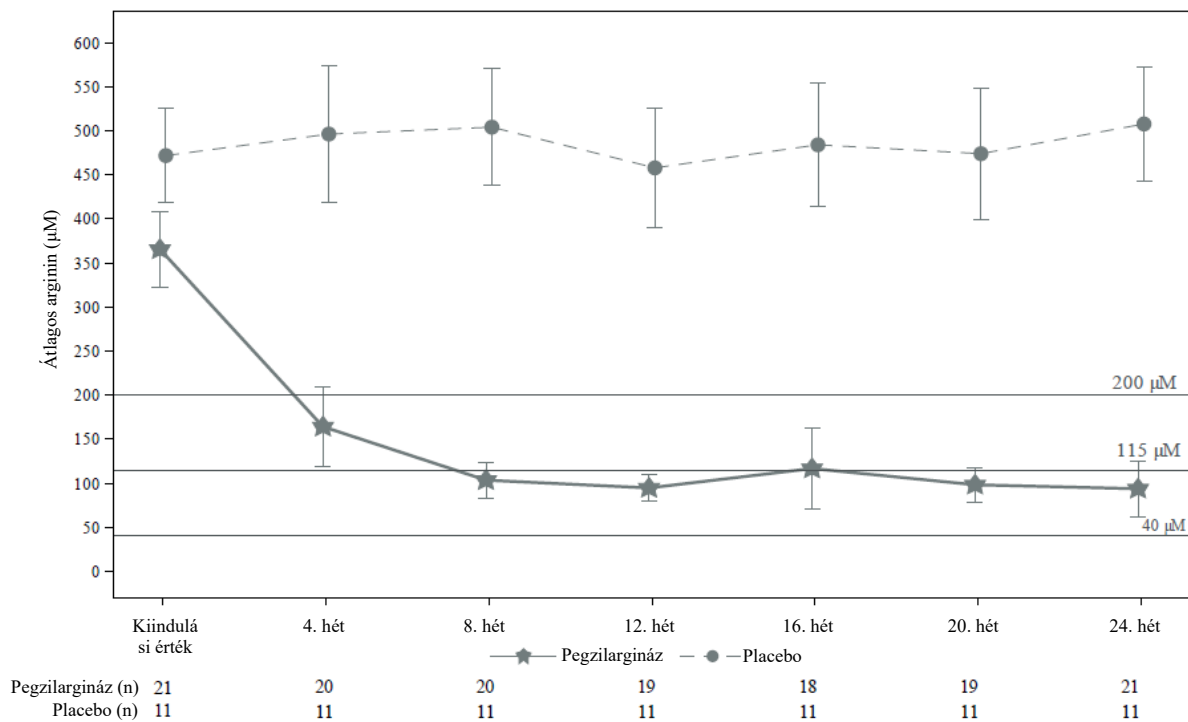
2. táblázat: A 300A. vizsgálat kettős vak szakaszában elért arginin-plazmaszint végpontok elemzése

	Pegzilargináz (n=21)		Placebo (n=11)	
Elsődleges végpont: A kiindulási értékhez képest a 24. hétig bekövetkezett változás (logaritmus-transzformált)				
	Kiindulási érték	24. hét	Kiindulási érték	24. hét
n	21	21	11	11
Mértani közép (µM) (CV) ^c	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
A kiindulási értékhez képest a 24. hétig bekövetkezett csökkenés (95%-os megbízhatósági tartomány)	76,7 % (-146,7%, 300,1%)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Pegzilargináz – 24. hétig bekövetkezett csökkenés a placebohoz viszonyítva (95%-os megbízhatósági tartomány) ^a	76,7% (67,1%, 83,5%)			
p-érték ^a	< 0,0001			
Az arginin-plazmaszint célszintjét a 24. héten elérő vizsgálati alanyok aránya				
Azon vizsgálati alanyok aránya, akik elérték az iránymutatásban javasolt arginin célszinteket (< 200 µM)	19 (90,5%)		0 (0 %)	
Azon vizsgálati alanyok aránya, akik elérték a normális arginin célszinteket (definíció szerint < 115 µM)	19 (90,5 %)		0 (0 %)	

^a Egy – hatásként vizitot, randomizált vizsgálati kezelést, valamint a vizit és a randomizált vizsgálati kezelés közötti interakciót, illetve kovariánsként naplózott kiindulási értéket magában foglaló MMRM alapján. Alapértelmezett kovariancia struktúra típusa = strukturálatlan. A 24. héten becsült %-os csökkenés a mértani közép és az ahhoz kapcsolódó 95%-os CI-n alapult.

Rövidítések: CI = megbízhatósági tartomány; CV = variációs együttható.

1. ábra A 300A. vizsgálat kettős vak szakaszában a dózis beadása után 168 órával mért arginin szintekre (μM) vonatkozó legkisebb négyzetek átlagának (95%-os CI) összegzése



Megjegyzések: Az arginin-plazmaszintre vonatkozó orvosi iránymutatás: $<200 \mu\text{M}$; Normális tartomány, amelyet a klinikai vizsgálatban $40\text{--}115 \mu\text{M}$ -ként határoztak meg. A 24. héten hiányzó értékek esetében az utolsó megfigyelt érték továbbvitele (LOCF) módszert használták.

24 hét elteltével a pegzilargináz-kezelés a placebohoz képest a mobilitás – GMFM-E, 2MWT és GMFM-D tesztekkel mért – számszerűsíthető javulását is eredményezte (3. táblázat).

A 24. héten több pegzilarginázzal kezelt beteg felelt meg az argininre és a többféle mobilitási területre vonatkozó meghatározott válaszkritériumoknak. A pegzilarginázzal kezelt, értékelhető 17 vizsgálati alany közül nyolc felelt meg a 2 vagy több neuromotoros funkciónak az arginin-plazmaszint normalizálódásával összefüggésben történő értékelésére vonatkozó válaszkritériumoknak, akik közül 6 esetében nem romlott az értékelés. A pegzilarginázzal nem kezelt vizsgálati alanyok közül egyik sem felelt meg 2 vagy több klinikai kimenetelre vonatkozó válaszkritériumnak.

3.táblázat: A 300A. vizsgálat kettős vak szakaszából származó másodlagos mobilitási végpontok elemzése

	Pegzilargináz (n=21)	Placebo (n=11)
GMFM E. rész (A kiindulási értékhez képest a 24. hétig bekövetkezett változás)		
n	20	11
Átlag (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Legkisebb négyzetek átlaga	4,2	-0,4
95%-os CI a legkisebb négyzetek átlaga esetén	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (pegzilargináz – placebo) (95%-os CI)	4.6. (-1,1, 10,2)	
2MWT (A kiindulási értékhez képest a 24. hétig bekövetkezett változás)		
n	19	10
Átlag (SD)	7,3 (30,64) méter	2,7 (19,66) méter
Legkisebb négyzetek átlaga	7.4	1,9
95%-os CI a legkisebb négyzetek átlaga esetén	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (pegzilargináz – placebo) (95%-os CI)	5.5 (-15,6, 26,7)	
GMFM D. rész (A kiindulási értékhez képest a 24. hétig bekövetkezett változás)		
n	20	10
Átlag (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Legkisebb négyzetek átlaga	2.7	0,4
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (pegzilargináz – placebo) (95%-os CI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

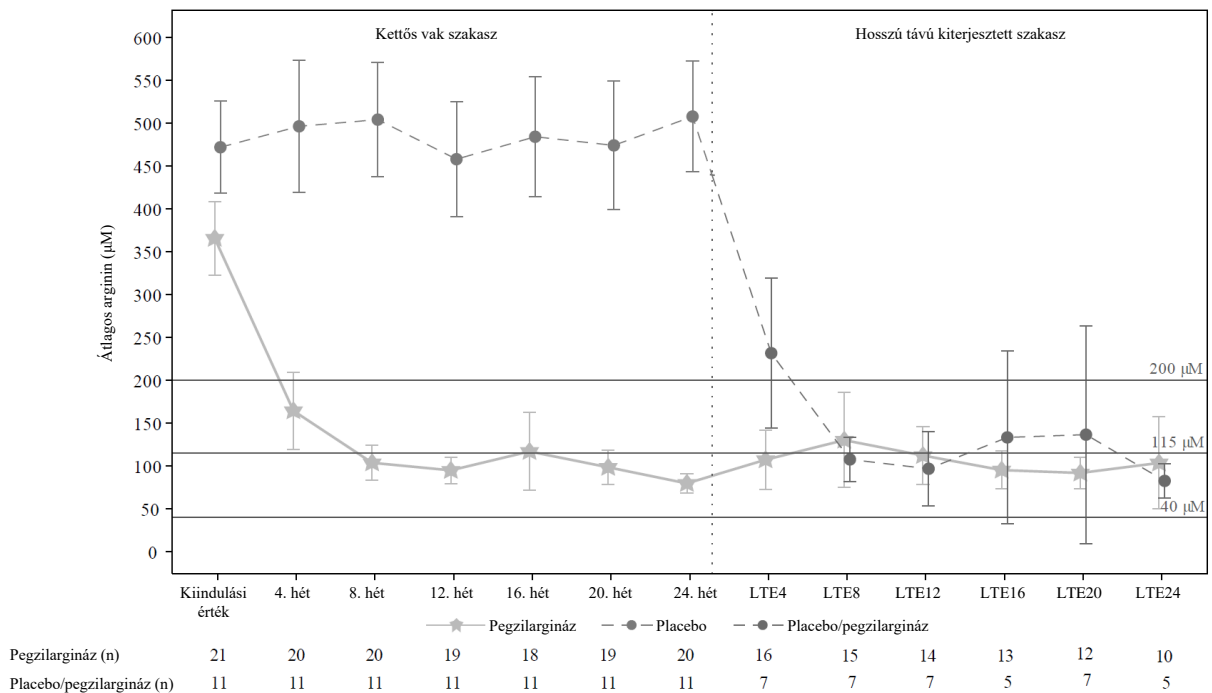
Rövidítések: 2MWT = 2 perces gyaloglás teszt; CI = megbízhatósági tartomány; GMFM = Nagymotoros Funkciók Vizsgálata; LS = legkisebb négyzetek, MMRM = ismételt méréses kevert modell; SD = szórás; SE = becslés szórása.
Megjegyzés: Eltérő rendelkezés hiányában a modellalapú becslések (legkisebb négyzetek átlagai, különbségek, 95%-os CI-k és p-értékek) hatásként vizitet, randomizált vizsgálati kezelést, valamint a vizit és a randomizált vizsgálati kezelés közötti interakciót, illetve kovariánsként naplózott kiindulási értéket magában foglaló MMRM-en alapulnak. Alapértelmezett kovariancia struktúra típusa = strukturálatlan.

Az ARG1-D hosszú távú kezelése

Azok a gyermekek és felnőttek, akik részt vettek a 300A. vizsgálat kettős vak szakaszában, folytathatták a kezelést egy nyílt elrendezésű kiterjesztett szakaszban, amelynek keretében heti egy pegzilargináz-kezelést kaptak. A 32 vizsgálati alany közül harmincegy (n=20 pegzilargináz és n=11 placebo) vett részt a kiterjesztett vizsgálatban. A korábban pegzilarginázt kapó vizsgálati alanyoknál legalább 8 hetes intravénás kezelés után subcutan alkalmazásra váltottak. A pegzilargináz expozíció átlagos időtartama 31 hét volt (tartomány: 1–102 hét).

A vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett szakaszában a korábban pegzilarginázt kapó vizsgálati alanyoknál az arginin-plazmaszintben, a GMFM E. és a GMFM D. teszt pontszámaiban és a 2MWT-ben tartós javulás volt tapasztalható. A kezdetben placebóval randomizált, majd a vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett szakaszában pegzilarginázzal kezelt vizsgálati alanyoknál az arginin-plazmaszint szintén hasonló mértékben csökkent a kiindulási értékhez képest (2. ábra).

2. ábra A 300A. vizsgálat kettős vak, illetve hosszú távú kiterjesztett szakaszában a dózis beadása után 168 órával mért argininszintek (μM) átlagának összességé



Megjegyzések: Az átlag 95%-os megbízhatósági tartománya meg van jelenítve; Az arginin-plazmaszintre vonatkozó orvosi iránymutatás: $<200 \mu\text{M}$; Normális tartomány, amelyet a klinikai vizsgálatban $40\text{--}115 \mu\text{M}$ -ként határoztak meg.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Loargys vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a hyperargininaemia kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pegzilargináz farmakokinetikai tulajdonságait az ARG1-D-ben szenvedő felnőtteknél és gyermekeknél intravénás és subcutan alkalmazást követően értékelték. A pegzilargináz farmakokinetikájának jellemzésére a populáció farmakokinetikai elemzését alkalmazták.

Az alábbi, egyensúlyi állapotbeli farmakokinetikai paramétereket a végleges populációs farmakokinetikai modell segítségével határozták meg (4. táblázat). A végleges farmakokinetikai modell 2–31 éves, $12,2\text{--}76,7 \text{ kg}$ testtömegű, 20 nő és 17 férfi betegről származó adatokon alapult. A klinikai vizsgálatokban az adagolási tartomány $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/ttkg}$ volt. A modellben a szimulált dózis $0,1 \text{ mg/ttkg}$ volt 5 héten keresztül.

4. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek egyensúlyi állapotban

	Pegzilargináz	
	Intravénás alkalmazás	Subcutan alkalmazás
Expozíció egyensúlyi állapotban [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Expozíció egyensúlyi állapotban [AUC ₀₋₁₆₈ (h*µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
T _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0-46,0)

Rövidítések: AUC₀₋₁₆₈=a koncentráció-idő görbe alatti terület 0 és 168 óra között; C_{max}=maximális megfigyelt koncentráció; t_{1/2}=felezési idő; T_{max}=a maximális koncentráció eléréséig eltelt idő

* A megjelenített adatok a mértani átlag és a mértani relatív szórás (%)

** [Medián (tartomány)] formában megjelenített adatok

[^] Intravénás adagolás esetében a T_{max} az első farmakokinetikai mintavételig eltelt időnek felel meg. Ezekben a szimulációkban az első farmakokinetikai mintavételt az infúzió végére (0,25 órával az adagolás után) időzítették a variabilitással nem érintett minden vizsgálati alany esetében.

A szimulációkat egy 31 kg testtömegű betegnél végezték el.

Felszívódás

Subcutan alkalmazást követően az átlagos abszolút biohasznosulás 57% volt, és a maximális koncentráció körülbelül 34 órával a dózis beadása után következett be. A pegzilargináz-expozíció a lineáris farmakokinetikával körülbelül dózisarányosan növekszik 0,04–0,2 mg/ttkg (intravénás alkalmazás), illetve 0,06–0,2 mg/ttkg (subcutan alkalmazás) dózistartományban. A heti adagolást követően elhanyagolható mértékű felhalmozódást figyeltek meg.

Eloszlás

A pegzilargináz főként az érrendszerben oszlik el, és teljes eloszlási térfogata körülbelül 47 ml/ttkg, amely hasonló a humán szérumtérfogathoz. A farmakokinetikát legjobban egy kétkompartmentes (központi és perifériás) populációs farmakokinetikai modellel írták le.

Elimináció

A pegzilargináz egy pegilált rekombináns humán enzim. A heti egyszeri alkalmazás lehetővé tétele érdekében a PEG-et hordozóként használják, hogy az endogén arginázhoz képest meghosszabbítsák a pegzilargináz felezési idejét. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a pegzilargináz felezési ideje körülbelül 50 óra. Az enzim katabolikus úton várhatóan kis peptidekké és aminosavakká metabolizálódik. A pegzilargináz 5 kDa PEG-et alkalmaz, amely normális vesefunkciójú betegeknél a glomeruláris filtráció útján eliminálódik.

Különleges betegcsoportok

Amennyiben a testtömeget figyelembe vették, a nem és az életkor nem bizonyult szignifikáns kovariánsnak. A PEG-gel szemben pozitív ADA-kat a kiürülés vonatkozásában fontos kovariánsnak tekintették, habár ezt a hatást a kezdeti dózisok alkalmazásakor figyelték meg, és várható, hogy az expozíció egyensúlyi állapotban nem változik.

Vesekárosodás

A pegzilarginázt vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Nem zárható ki, hogy csökkent vesefunkciójú betegeknél csökken a PEG eliminációja.

Májkárosodás

A pegzilarginázt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Az enzim kiürülésében változások várhatók, mivel a pegzilargináz katabolikus anyagcsere-folyamatok útján metabolizálódik.

Testtömeg

A testtömegem alapoló adagolás esetén a testtömeg összességében minimális hatással (< 20%) volt a pegzilargináz-expozícióra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állati toxikológia és/vagy farmakológia

A pegzilarginázzal végzett egyszeri és ismételt dózisu toxikológiai vizsgálatokban, illetve fejlődési és reprodukcióv toxicitási vizsgálatokban a normál tartomány alá eső, kifejezett és tartós arginin-csökkenésnek tulajdonított dózisufüggő és nemkívánatos étvágycsökkenést, valamint a testtömeggyarapodás-csökkenést figyeltek meg normál állatokban (egerek, patkányok, nyulak és majmok). Ezek az eredmények az adagolás abbahagyását követően visszafordíthatók voltak.

A pegzilarginázzal végzett hosszú távú vizsgálatokban hím reprodukcióv toxicitást figyeltek meg egyetlen állatfajnál, mégpedig egészséges, fiatal patkányoknál. A 0,3 mg/ttkg vagy annál nagyobb dózissal összefüggő főbb káros hatások között szerepelt a herék, az ondóhólyagok, a mellékherék és a prostata súlyának csökkenése, valamint a szemcsés tubulusok atrophiaja. A hím patkányok testtömegével kapcsolatos hatások visszafordíthatók voltak. A histopathológiai vizsgálatok megerősítették a herékben és a mellékherékben megfigyelt eredményeket, amelyek a 6 hetes felépülési időszakban nem voltak visszafordíthatók, ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy a szokásos spermaciklus 9 hét. Ezek a hatások valószínűleg a kiinduláskor normál keringőarginin-szinttel rendelkező egészséges állatokban jelentkező túlzott gyógyszerhatásnak tudhatók be. Az emberek szempontjából azonban nem egyértelmű ennek a jelentősége.

Reprodukcióv és fejlődési toxikológia

A pegzilarginázzal normál keringőarginin-szinttel rendelkező patkányoknál és nyulaknál végzett vizsgálatok anyai reprodukcióv toxicitást mutattak, amelyhez a vemhesség alatt az arginin plazmakoncentráció tartós, normál tartomány alá csökkenése társult. A vemhes állatoknál a hosszan tartó túlzott gyógyszerhatással összefüggő toxicitások az anyai testtömeg, a táplálékfogyasztás és a vemhes méh átlagos súlyának csökkenésében, valamint másodlagos magzati növekedési retardációban nyilvánultak meg.

A normál keringőarginin-szinttel rendelkező patkányoknál végzett pre- és postnatalis fejlődési toxikológiai vizsgálatokban az 1 mg/ttkg pegzilarginázzal (az AUC alapján a humán expozíció körülbelül 7-szerese) kezelt szoptató patkányok hím utódai hiányosságokat mutattak, ami valószínűleg a normál keringőarginin-szinttel rendelkező állatoknál jelentkező túlzott gyógyszerhatás másodlagos hatásainak tudható be (lásd 4.6 pont).

Termékenység

A normál keringőarginin-szinttel rendelkező, egészséges állatoknál végzett termékenységi értékelések során az 1 mg/ttkg dózissal kezelt hím patkányoknál csökkent spermiumtermelődést és mozgékonytságot figyeltek meg. Ezenkívül a párosztatást megelőző 8 héten keresztül 1 mg/ttkg/dózisban kezelt hímekkel párosított naiv nőtény patkányoknál a pegzilarginázzal kapcsolatos hatások közé tartozott a méh beültetési helyeinek jelentős csökkenése és a beültetés előtti veszteség növekedése is.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
kálium-dihidrogén-foszfát
dikálium-hidrogén-foszfát
glicerin
sósav (pH beállításhoz)
nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

2 év

A hűtőszekrényből való eltávolítást követően a Loargys 2 órán át, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten tárolható.

Az elkészítés után

A kémiai és fizikai stabilitás legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten történő tárolás esetén 2 órán át, 2–8 °C-os hűtőszekrényben történő tárolás esetén pedig 4 órán át marad fenn igazoltan. Ha a készítmény alkalmazására ezeken az időkereteken belül nem kerül sor, azt meg kell semmisíteni. Mikrobiológiai szempontból a készítményt az elkészítés után azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer elkészítését/hígítását követő tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden doboz 1 db, 0,4 ml vagy 1 ml oldatos injekciót/infúziót tartalmazó injekciós üveget tartalmaz.

0,4 ml oldatos injekció/infúzió egy Fluorotec bevonatú klórbutil gumidugóval, alumínium kupakkal és kék lepattintható védőlappal ellátott, 3 ml-es, 1. típusú injekciós üvegben.

1 ml oldatos injekció/infúzió egy Fluorotec bevonatú klórbutil gumidugóval, alumínium kupakkal és kék lepattintható védőlappal ellátott, 5 ml-es, 1. típusú injekciós üvegben.

Egy kiszerelés 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ne rázza fel!

A Loargys egészségügyi szakember által, intravénás infúzióban vagy subcutan injekcióban alkalmazandó. Adott esetben mérlegelhető a beteg vagy a gondozója által otthon történő subcutan alkalmazás (lásd 4.2 pont).

A Loargys elkészítése és alkalmazása során aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Az elkészítésre vonatkozó utasítások

- A beteg testtömege és dózisszintje alapján határozza meg az alkalmazandó Loargys teljes mennyiségét (és a szükséges injekciós üvegek számát) (lásd 4.2 pont).
- Vegye ki az injekciós üveg(eke)t a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni.
- Beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy az injekciós üveg nem tartalmaz-e szemcséket, illetve nem színeződött-e el. A Loargys színtelen, halvány sárga vagy halvány rózsaszín, áttetsző vagy enyhén opálos folyadék, amely lényegében mentes a látható idegen részecskéktől. Az ennek a megjelenésnek nem megfelelő injekciós üveg(eke)t dobja ki.
- Szívja fel a kívánt adagot a fecskendőbe. A tárolási feltételeket lásd a 6.3 pontban.

Intravénás alkalmazás

- A kívánt infúziós mennyiség eléréséhez hígítsa fel 9 mg/ml (0,9 %) nátrium-klorid oldatos injekcióval (a maximális pegzilargináz koncentráció 0,5 mg/ml).
- Az intravénás infúziót legalább 30 percen keresztül adja be.
- A Loargys-t ne keverje össze más gyógyszerekkel, illetve ne adjon be egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazt az intravénás szereléket használva.

Subcutan alkalmazás

- A hígítatlan oldatot subcutan injekció formájában adja be a hasba, a comb oldalsó részébe, vagy a felkar oldalsó vagy hátsó részébe. Az egyes dózisoknál váltogassa az injekció beadási helyét. Ne adja be az injekciót hegyszövetbe, illetve vörös, gyulladt vagy duzzadt területre.
- A hasba történő fecskendezés esetén kerülje a köldököt közvetlenül körülvevő területet.
- Ha a Loargys egyszeri adagjához 1-nél több injekcióra van szükség, az injekció beadási helyeinek egymástól legalább 3 cm távolságra kell lenniük.

A készítmény fel nem használt részét dobja ki.

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Svédország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT
MEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY
ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 Észak-Karolina
Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Svédország

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Svédország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a Loargys-t az egyes tagállamokban forgalomba hozzák, a forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikáció eszközeit, a terjesztés módját és a program bármely egyéb vonatkozását is.

Az oktatási program célja, hogy a nem az egészségügyben dolgozó személyeknek (betegeknek és gondozóiknak) a megfelelő alkalmazási technikákra vonatkozó utasításokat adjon a gyógyszerelési hibák potenciális kockázatának kiküszöbölése, illetve a súlyos túlérzékenységi reakció lehetséges kockázatának minimalizálása érdekében.

A forgalombahozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy a Loargys-t forgalmazó minden tagállamban a Loargys-t várhatóan otthoni környezetben, subcutan injekció formájában alkalmazó összes beteg, illetve gondozóik megkapják a következő oktatási anyagot:

- Injekciós útmutató betegek és gondozóik számára

Ennek, a betegek és gondozóik számára készült oktatási anyagnak a következő fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- A Loargys megfelelő kezelésének, elkészítésének és alkalmazásának fontosságára vonatkozó utasítások a gyógyszerelési hibák kockázatának csökkentése érdekében.
- A Loargys elkészítésének és alkalmazásának részletes leírása.
- A súlyos túlérzékenységi reakciók jeleinek és tüneteinek leírása.
- Teendők a túlérzékenység jeleinek és tüneteinek jelentkezése esetén.
- Információ a mellékhatások, köztük a túlérzékenység és a gyógyszerelési hibák bejelentésének fontosságáról.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint, a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalombahozatali engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): Az argináz-1 hiányban (ARG1-D) szenvedő betegek pegzilarginázzal történő kezelésének hosszú távú hatásosságára/klinikai kimeneteleire vonatkozó információk összegyűjtése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának a betegeknél el kell végeznie egy nyilvántartásból származó adatokon alapuló vizsgálatot, és be kell nyújtania annak eredményeit.	Évente (évenkénti újraértékeléssel)
Forgalombahozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): A pegzilargináz hosszú távú biztonságosságának további jellemzése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának az argináz-1 hiányban (ARG1-D) szenvedő betegeknél el kell végeznie egy nyilvántartásból származó adatokon alapuló vizsgálatot, és be kell nyújtania annak eredményeit.	Évente (évenkénti újraértékeléssel)
A pegzilargináz hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a pegzilargináz hatásosságát és biztonságosságát az argináz-1 hiányban (ARG1-D) szenvedő felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél tanulmányozó, 3. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos CAEB 1192–300A. vizsgálat végleges eredményeit.	2024. március 31.
A pegzilargináz hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a pegzilargináz hosszú távú biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát az argináz-1 hiányban (ARG1-D) szenvedő felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél értékelő, nyílt elrendezésű CAEB1102-102A. vizsgálat végleges eredményeit.	2024. március 31.
A pegzilargináz argináz-1 hiányban (ARG1-D) szenvedő felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél történő alkalmazása biztonságosságának és hatásosságának megfelelő nyomon követése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának évente be kell nyújtania a pegzilargináz biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó minden új információt.	Évente (évenkénti újraértékeléssel)

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Loargys 5 mg/ml oldatos injekció/infúzió
pegzilargináz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg pegzilarginázt tartalmaz az oldat milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: nátrium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, dikálium-hidrogén-foszfát, glicerin, sósav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció/infúzió

1 darab 0,4 ml-es injekciós üveg
2 mg/0,4 ml

1 darab 1 ml-es injekciós üveg
5 mg/1 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szubkután vagy intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti kartondobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Svédország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Loargys 5 mg/ml injekció/infúzió
pegzilargináz
sc., iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Szubkután alkalmazás, intravénás alkalmazás

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Loargys 5 mg/ml oldatos injekció/infúzió pegzilargináz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Loargys és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Loargys alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Loargys-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Loargys-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Felhasználási útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Loargys és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Loargys hatóanyaga a pegzilargináz, amely egy rekombináns DNS-technológiával előállított, módosított emberi szervezetben előforduló (humán) enzim. A gyógyszert az argináz-1 hiány (ARG1-D), más néven hiperargininémia kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, serdülőknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél.

Az ARG1-D-ben szenvedő betegeknél alacsony az argináz elnevezésű enzim szintje. Ez az enzim segíti a szervezetet az arginin – egy, a szervezet számára a fehérjék előállításához szükséges aminosav – szintjének szabályozásában. Ha az arginin nincs szabályozva, felhalmozódhat a szervezetben, és tüneteket, például izomkontroll-problémákat okozhat.

A Loargys-t más módszerekkel kombinálva alkalmazzák a betegség kezelésére. Ezek többek között a következők lehetnek:

- fehérjeszegény étrend,
- esszenciális aminosavakat tartalmazó étrend-kiegészítők,
- a betegség egyéb tüneteinek kezelésére szolgáló gyógyszerek, például a szervezetben az ammónia szintjének csökkentésére szolgáló gyógyszerek.

Hogyan fejti ki hatását a Loargys?

A Loargys hatóanyaga, a pegzilargináz az ARG1-D-ben szenvedő betegeknél hiányzó vagy nem megfelelően működő argináz elnevezésű természetes enzimhez hasonlóan fejti ki hatását. Csökkenti a vér arginin szintjét, és ezáltal mérsékli a betegség tüneteit.

2. Tudnivalók a Loargys alkalmazása előtt

Nem kaphat Loargys-t:

- ha Önnél korábban súlyos allergiás reakció jelentkezett a pegzilarginázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Loargys allergiás reakciókat okozhat. Ez legnagyobb valószínűséggel az első néhány adag után fordul elő.

Azonnal hagyja abba az injekció beadását, és forduljon orvoshoz vagy kérjen sürgősségi ellátást, ha súlyos allergiás reakció alábbi tüneteit észleli: csalánkiütés, általános viszketés, mellkasi szorító érzés, nehézlégzés vagy alacsony vérnyomás. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az allergiás reakciók megelőzése vagy kezelése érdekében további orvosi ellátásra van szüksége.

A kezelés során kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni annak ellenőrzésére, hogy az Ön számára megfelelő-e a Loargys-adagja.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer 2 évnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható, mivel nem ismert, hogy a Loargys biztonságos és hatásos-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Loargys

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Terhesség esetén a Loargys alkalmazása nem ajánlott.

Nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe. Ha Ön szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt kérje ki kezelőorvosa véleményét. Kezelőorvosa segíteni fog Önnek annak eldöntésében, hogy felhagy-e a szoptatással vagy abbahagyja-e a kezelést.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Loargys nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Loargys nátriumot és káliumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagolási egységként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Loargys-t?

A Loargys-t egészségügyi szakember fogja Önnel beadni. Kezelőorvosa határozza meg az Önnel adandó Loargys mennyiségét.

A Loargys ajánlott kezdő adagja testtömeg-kilogrammonként 0,1 mg, hetente egyszer. Kezelőorvosa a vér argininszintjének szabályozása érdekében növelheti vagy csökkentheti az adagot. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze az arginin vérszintjét, és szükség esetén módosítja az Ön adagját.

A Loargys-t közvetlenül a vénába adott infúzió, illetve a bőr alá adott injekció formájában alkalmazzák attól függően, hogy kezelőorvosa melyiket itéli megfelelőnek az Ön számára.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Loargys-t otthon, bőr alá adott injekcióként alkalmazhatja. A kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által nyújtott betanítást követően Ön magának is befecskendezheti a Loargys-t. Az utasításokat lásd az alábbi 7. pontban.

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha az előírtnál több Loargys-t kapott

Kezelőorvosa gondoskodni fog arról, hogy Ön megfelelő mennyiségű Loargys-t kapjon. Ha Ön túl sok Loargys-t kapott, az arginin vérszintje túl alacsonyra csökkenhet. A tünetek közé tartozhat a hányinger, a hányás, a hasmenés és a fáradtság. Ha Önben vagy a kezelőorvosában felmerül annak gyanúja, hogy az előírtnál több Loargys-t kapott, Önt szoros megfigyelés alatt kell tartani, és szükség szerint megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Ha elfelejtette alkalmazni a Loargys-t

Ha kihagyott egy Loargys adagot, keresse fel kezelőorvosát, hogy a lehető leghamarabb ütemezze be a következő adagot. Nem kaphat kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Az adagok beadása között legalább 4 napnak kell eltelnie.

Ha idő előtt abbahagyja a Loargys alkalmazását

Kezelőorvosa dönt arról, hogy abba kell-e hagynia a Loargys alkalmazását. Ha abbahagyja a Loargys alkalmazását, az arginin-vérszintje valószínűleg ismét emelkedni fog.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- Allergiás reakció (túlérzékenység); A tünetek közé tartozhat az arc duzzanata, bőrkiütés és hirtelen fellépő bőrvörösség (kipirulás).

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Az injekció beadásának helyén fellépő reakció A tünetek közé tartozhat az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat, bőrpír és kiütés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Loargys-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hűtőszekrényből való eltávolítást követően a Loargys 2 órán át, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Loargys?

- A készítmény hatóanyaga a pegzilargináz.
- 2 mg pegzilarginázt tartalmaz 0,4 ml-es injekciós üvegenként.
- 5 mg pegzilarginázt tartalmaz 1 ml-es injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, dikálium-hidrogén-foszfát, glicerin, sósav, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.
A Loargys nátriumot és káliumot tartalmaz, lásd 2. pont.

Milyen a Loargys külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Loargys egy átlátszó injekciós üvegben található, szintelen, halvány sárga vagy halvány rózsaszín, áttetsző vagy enyhén opálos (gyöngyöző) folyadék.

Minden csomagban 1 db, 0,4 ml vagy 1 ml oldatos injekciót/infúziót tartalmazó injekciós üveg található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Svédország

Gyártó

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Svédország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}>

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok linkjei is megtalálhatók.

A betegájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az információkat az alábbi QR-kód okostelefonnal történő beolvasásával vagy a <http://www.loargyspatient.eu> weboldalon keresztül is megtalálhatja.



7. Felhasználási útmutató

Az alábbi lépések azt mutatják be, hogyan kell elkészíteni és bőr alá adott injekció formájában alkalmazni a Loargys-t otthon. Ha Ön saját magának adja be ezt a gyógyszert, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja tanítani Önnel, hogyan készítse el és fecskendezze be a Loargys-t.

Csak akkor adja be magának ezt a gyógyszert, ha erre megfelelően betanították és érti a lépéseket.

Kezelőorvosa felírja Önnel a helyes adagot, és közli Önnel a befecskendezendő mennyiséget (ml-ben). A megfelelő adag eléréséhez egynél több injekciós üvegre is szüksége lehet, és előfordulhat, hogy a teljes adagot egynél több injekcióra kell felosztani. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mi Önnel a megfelelő.

Minden injekciós üveg csak egyszeri használatra szolgál, ezért minden adaghoz mindig használjon új injekciós üveg(ek)e(t).

A Loargys nem keverhető más oldatos injekcióval vagy infúzióval.

Ne rázza fel!

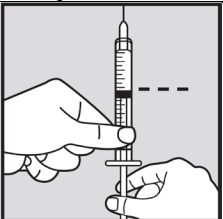
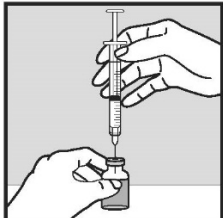
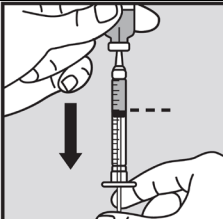
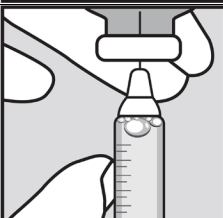
Elkészítés:

Győződjön meg arról, hogy az injekció(k)hoz minden rendelkezésre áll:

- Loargys injekciós üveg(ek)
- Egy beosztásos fecskendő
- 1 nagy tű (például 18 Gauge) injekciós üvegenként, az adag kiszívásához
- 1 kis tű (például 26-27 Gauge) injekciónként
- Alkoholos törlőkendők
- Gézpárna
- Szükség esetén tapaszt
- Éles vagy hegyes eszközök tárolására szolgáló tartály

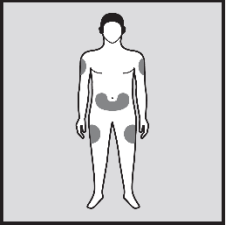
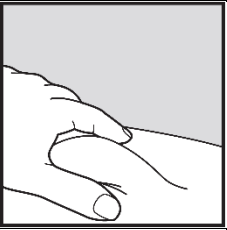
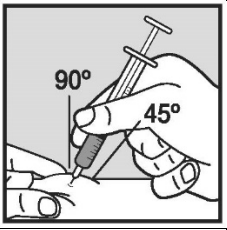
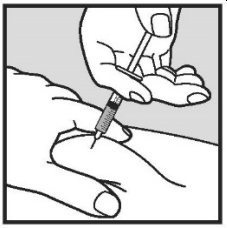
1. Ellenőrizze a csomagoláson szereplő nevet és hatáserősségét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az a megfelelő gyógyszert tartalmazza. Ellenőrizze a kartondobozon feltüntetett lejárati időt. Ha lejárt a készítmény, ne alkalmazza.
2. Vegye ki a bontatlan injekciós üveg(ke) t a hűtőszekrényből 15–30 perccel az injekció tervezett beadása előtt, és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni. Ne használjon külső hőt.
3. Mosson kezét
4. Az injekciós üvegben lévő oldatnak színtelennek, halvány sárgának, halvány rózsaszínnek, illetve átlátszónak vagy enyhén opálosnak (gyöngyözőnek) kell lennie. Ne használja az oldatot, ha az zavaros vagy látható részecskéket tartalmaz.
5. Helyezze az injekciós üveget egy tiszta, sima felületre. Távolítsa el a lepattintható műanyag kupakot az injekciós üvegről.
6. Törölje át az injekciós üveg tetejét alkoholos törlőkendővel, és hagyja a levegőn megszáradni. A letörlést követően ne érintse meg az injekciós üveg tetejét, illetve vigyázzon, hogy az ne érjen semmihez.

Az oldat kiszívása az injekciós üvegből:

1. Csatlakoztasson egy nagy tűt az üres beosztásos fecskendőhöz. Távolítsa el a túsapkát.	
2. Húzza vissza a dugattyút, és szívjon az adaggal megegyező mennyiségű (ml-ben) levegőt a fecskendőbe.	
3. Tartsa az injekciós üveget egy sima felületen, és a gumidugón keresztül lassan szűrje a tűt az injekciós üvegbe. A tű hegyének nem szabad az oldathoz érnie.	
4. Lassan nyomja le teljesen a dugattyút, és fecskendezze be a levegőt az injekciós üvegbe.	
5. Tartsa a tűt az injekciós üvegben, majd fordítsa fejjel lefelé. A tűt az oldatban tartva lassan húzza ki a dugattyút az adagnak megfelelő jelölésig.	
6. Mielőtt eltávolítaná a tűt az injekciós üvegből, ellenőrizze, hogy a fecskendőben lévő oldat nem tartalmaz-e légbuborékokat. Ha buborékok vannak az oldatban, továbbra is tartsa fejjel lefelé az injekciós üveget a tűvel felfelé. Óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt az ujjával. Miután az összes légbuborék felülre került, óvatosan nyomja meg a dugattyút, hogy a buborékok a tűn keresztül eltávozhassanak.	
7. Ismét ellenőrizze az adagot (ml-ben) a fecskendőn található jelölések alapján. Szükség esetén ismétlje meg a folyamatot. Előfordulhat, hogy a teljes térfogat kiszívásához több injekciós üveget kell használnia.	
8. Húzza ki a fecskendőt és a tűt az injekciós üvegből, majd helyezze vissza a tű kupakját.	
9. Vegye ki a tűt a fecskendőből, és dobja ki a hegyes és éles hulladékok tárolására szolgáló tartályba.	

Az adag beadása:

1. Helyezzen egy kis tűt a megtöltött fecskendőre, és még ne távolítsa el a túsapkát. Győződjön meg róla, hogy a tű szorosan illeszkedik. <u>Megjegyzés:</u> Ha az oldatot nem használja fel azonnal, a fecskendő kupakját óvatosan helyezze vissza a fecskendő hegyére. Ne érintse meg a fecskendő hegyét vagy a kupak belsejét. A fecskendőt fénytől védve tárolja. Az elkészítést követően a Loargys 2 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható a beadás előtt. Ezt követően az elkészített Loargys már nem alkalmazható, és azt ki kell dobni.
2. Távolítsa el a túsapkát. Tartsa a fecskendőt a tűvel felfelé, és kocogtassa meg a fecskendőt az ujjával az esetleges légbuborékok eltávolítása érdekében. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy helyes-e a fecskendőben lévő mennyiség. Az egy injekcióban beadott mennyiség nem haladhatja meg az 1 ml-t. Ha a beadandó adag meghaladja az 1 ml-t, több injekciót kell különböző helyekre beadni.

<p>3. Válassza ki az injekció beadásának helyét (has, a comb oldala, illetve a felkar oldalsó vagy hátsó része). Az egyes dózisoknál váltogassa az injekció beadási helyét.</p> <p>Ne adja be az injekciót hegyszövetbe, illetve vöröses, gyulladt vagy duzzadt területre. A hasba történő fecskendezés esetén kerülje a köldököt közvetlenül körülvevő területet.</p> <p>Ha a Loargys egyszeri adagjához 1-nél több injekcióra van szükség, az injekció beadási helyeinek egymástól legalább 3 cm távolságra kell lenniük.</p>	
<p>4. Alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg az injekció beadásának helyét és hagyja megszáradni a bőrt.</p>	
<p>5. A hüvelyk- és mutatóujjával óvatosan csippentse össze a bőrt a kiválasztott beadási helyen.</p>	
<p>6. Tartsa a fecskendőt úgy, mint egy ceruzát vagy egy dartsot. 45–90°-os szögben szúrja a tűt a megemelt bőrbe.</p>	
<p>7. Miközben továbbra összecsapentve tartja a bőrt, lassan nyomja le a dugattyút, amíg a fecskendő ki nem ürül.</p>	
<p>8. A bőrből egyenesen kihúzva távolítsa el a fecskendőt. Néhány másodpercig engedje el az összecsapentett bőrt és óvatosan nyomjon egy gézlapot az injekció beadásának helyére. Szükség esetén használjon ragtapaszt.</p>	
<p>9. A használt fecskendőt, tűket és sapkákat helyezze a hegyes és éles hulladékok tárolására szolgáló tartályba. A használt injekciós üvegeket, még ha nem is üresek, a helyi iránymutatásoknak megfelelően ki kell dobni.</p>	
<p>Emlékeztető: Ha egynél több injekcióra van szüksége a teljes felírt adaghoz, az injekció beadási helyeinek egymástól legalább 3 cm távolságra kell lenniük, és a fenti eljárást a szükséges számban meg kell ismételni. Minden injekcióhoz használjon új, kis tűt.</p>	

Jegyezze fel az injekció beadásának dátumát és az összes beadási helyet. Ez segíti abban, hogy a következő adag esetében másik helyre tudja beadni az injekciót.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Loargys intravénás infúzióban vagy szubkután injekcióban alkalmazandó.
A Loargys elkészítése és alkalmazása során aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Ne rázza fel!

Az elkészítésre vonatkozó utasítások

- A beteg testtömege és dózisszintje alapján határozza meg az alkalmazandó Loargys teljes mennyiségét (és a szükséges injekciós üvegek számát).
- Vegye ki az injekciós üveg(eke)t a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni.
- Beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy az injekciós üveg nem tartalmaz-e szemcséket, illetve nem színeződött-e el.
 - A Loargys szintelen, halvány sárga vagy halvány rózsaszín, áttetsző vagy enyhén opálos folyadék, amely lényegében mentes a látható idegen részecskéktől.
 - Az ennek a megjelenésnek nem megfelelő injekciós üveg(eke)t dobja ki.
- Szívja fel a kívánt adagot a fecskendőbe.
- Az elkészített dózis kémiai és fizikai stabilitása legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten történő tárolás esetén 2 órán át, 2–8 °C-os hűtőszekrényben történő tárolás esetén pedig 4 órán át marad fenn igazoltan. Ha a készítmény alkalmazására ezeken az időkereteken belül nem kerül sor, azt ki kell dobni. Mikrobiológiai szempontból a gyógyszer feloldás után azonnal fel kell használni.

Intravénás alkalmazás

- A kívánt infúziós mennyiség eléréséhez hígítsa fel 9 mg/ml (0,9 %) nátrium-klorid oldatos injekcióval (a maximális pegzilargináz koncentráció 0,5 mg/ml).
- Az intravénás infúziót legalább 30 percen keresztül adja be.
- A Loargys-t ne keverje össze más gyógyszerekkel, illetve ne adjon be egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazt az intravénás szerelékkel használva.

Subcutan alkalmazás

- A hígítatlan oldatot subcutan injekció formájában adja be a hasba, a comb oldalsó részébe, vagy a felkar oldalsó vagy hátsó részébe. Az egyes dózisoknál váltogassa az injekció beadási helyét.
- Ne adja be az injekciót hegyszövetbe, illetve vöröses, gyulladt vagy duzzadt területre.
- A hasba történő fecskendezés esetén kerülje a köldököt közvetlenül körülvevő területet.
- Ha a Loargys egyszeri adagjához 1-nél több injekcióra van szükség, az injekció beadási helyeinek egymástól legalább 3 cm távolságra kell lenniük.

Dobja ki a gyógyszer fel nem használt részét.

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

IV. MELLÉKLET

AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.