

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Loargys 5 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Loargys susideda iš kobaltu pakeisto rekombinantinio žmogaus arginazės 1 fermento, gaminamo *Escherichia coli* ląstelėse, kuris kovalentiškai konjuguotas su metoksi-polietileno glikoliu (mPEG).

Loargys stiprumas rodo pegzilarginazės arginazės dalies kiekį be mPEG nešiklio.

Kiekviename 0,4 ml flakone yra 2 mg pegzilarginazės (5 mg pegzilarginazės viename mililitre).
Kiekviename 1 ml flakone yra 5 mg pegzilarginazės (5 mg pegzilarginazės viename mililitre).

Šio vaistinio preparato stiprumo negalima lyginti su kito tos pačios terapinės klasės pegiliuoto arba nepegiliuoto baltymo veiksmingumu (žr. 5.1 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas (injekcija ar infuzija).

Bespalvis, gelsvas arba rausvas, skaidrus arba šiek tiek opalinis skystis.

pH: 7,0–7,6.

Osmolališkumas: 250–305 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Loargys skirtas suaugusiems, paaugliams ir 2 metų ir vyresniems vaikams arginazės 1 stokai (ARG1-D) (hiperargininemijai) gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Loargys skirtas ARG1-D sergančių pacientų ilgalaikiam gydymui, kartu taikant individualiai pritaikytas priemones, kaip antai sumažinto baltymų kiekio dietą, aminorūgščių papildus ir gydymą vaistiniais preparatais, įskaitant preparatus azotui šalinti.

Loargys leidžiamas į veną infuzijos būdu arba leidžiamas po oda naudojant tokią pačią vaistinio preparato dozę. Atliekant klinikinius tyrimus, gydymas buvo pradedamas nuo infuzijų į veną, ir vėliau, ne anksčiau kaip po 8 savaičių, buvo pereinama prie poodinių injekcijų (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama pradinė Loargys dozė yra 0,1 mg/kg per savaitę. Siekiant gydymo tikslų, vaistinio preparato dozę galima didinti arba mažinti po 0,05 mg/kg. Atliekant ARG1-D klinikinius tyrimus didesnės nei 0,2 mg/kg dozės per savaitę nebuvo tiriamos.

Prieš pradėdant gydymą, reikia nustatyti pradinę arginino koncentraciją plazmoje. Pradėjus gydymą, savaitinę dozę reikia koreguoti pagal arginino koncentraciją plazmoje prieš dozę, kad ji išliktų normali. Kad koncentracija kuo ilgiau išliktų normali, dozę reikia koreguoti taip, kad arginino koncentracija kraujo plazmoje prieš dozę būtų ties viršutine normos riba (VNR) (žr. 5.1 skyrių). Paprastai dozė koreguojama pagal du vienas po kito atliktus matavimus, pirmasis toks vertinimas atliekamas po 4 gydymo savaitžių. 2 savaites po kiekvienos dozės korekcijos rekomenduojama kas savaitę tikrinti arginino koncentraciją plazmoje ir įvertinti naujos dozės poveikį.

Nustačius individualizuotą dozę, arginino koncentraciją plazmoje rekomenduojama tikrinti per įprastines kliniškes apžiūras, ne rečiau kaip kas 3–6 mėnesius.

Loargys gydomiems pacientams turi būti taikomi validuoti arginino koncentracijos stebėsenos metodai, nes norint kontroliuoti pegzilarginazės liekamąjį fermentų aktyvumą po mėginių ėmimo, standartiniai metodai netinka – juos taikant gali būti nustatyta per žema arginino koncentracija ir dozė gali būti koreguojama netinkamai (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė

Praleidus dozę, Loargys reikia suleisti kuo greičiau. Praleistai dozei kompensuoti negalima skirti 2 dozių. Tarp dozių turi praeiti ne mažiau kaip 4 dienos.

Ypatingos populiacijos

Senyvu pacientų populiacija

Loargys saugumas ir veiksmingumas vyresniems nei 65 metų pacientams neištirtas. Duomenų nėra.

Sutrikusi kepenų veikla

Nesitikima, kad kepenų veiklos sutrikimas turėtų įtakos rekomenduojamam Loargys dozavimo režimui (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Loargys saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, neištirtas. Duomenų nėra. Nesitikima, kad inkstų veiklos sutrikimas turėtų įtakos rekomenduojamam Loargys dozavimo režimui (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

2 metų ir vyresniems vaikams taikomas toks pat dozavimas kaip ir suaugusiesiems. Loargys saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų dar neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Loargys leidžiamas į veną infuzijos būdu arba leidžiamas po oda. Procedūrą turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas.

Jei reikia, pacientui arba jį prižiūrinčiam asmeniui galima leisti pačiam švirkšti Loargys po oda praėjus ne mažiau kaip 8 gydymo savaitėms, nustačius stabilią palaikomąją dozę ir įsitikinus, kad padidėjusio jautrumo reakcijų rizika yra nedidelė (žr. 4.4 skyrių). Prieš leidžiant tai daryti, pacientas arba jį prižiūrintis asmuo turi būti išmokyti atlikti injekciją.

Loargys flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Bendrą Loargys dozę ir kiekį, kurį reikia suleisti (ir reikiamą flakonų kiekį), nustatykite pagal paciento svorį (kg) ir dozę (mg/kg).

- Bendrą dozę apskaičiuokite pagal norimą dozės lygį mg/kg ir iki sveiko skaičiaus suapvalintą paciento svorį.

Bendra dozė (mg) = paciento svoris (kg) x dozės dydis (mg/kg)

- Pagal apskaičiuotą bendrą dozę ir tirpalo stiprumą apskaičiuokite, kiek tirpalo vartoti. Apskaičiuotą kiekį suapvalinkite 0,1 ml tikslumu.

Loargys kiekis (ml) =
$$\frac{\text{Bendra dozė (mg)}}{\text{Tirpalo stiprumas (5 mg/ml)}}$$

- Pagal apskaičiuotą Loargys kiekį suskaičiuokite, kiek flakonų reikės. Viename Loargys flakone yra 0,4 ml arba 1 ml tirpalo.

Vartojant į veną

- Į veną leidžiamą Loargys reikia praskiesti ir sulašinti per ne mažiau kaip 30 minučių.
- Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Vartojant po oda

- Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Labai padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, pacientui suleisto vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai užregistruotas.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Loargys gydomiems pacientams pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., veido patinimas, bėrimas, raudonis). Šios reakcijos paprastai pasireiškė po kelių pirmųjų dozių. Daugiau informacijos apie tai pateikta 4.8 skyriuje.

Pirmos Loargys dozės turi būti leidžiamos prižiūrint gydytojui ir turint galimybę suteikti tinkamą medicininę pagalbą pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms.

Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai, reikia suteikti atitinkamą medicininę pagalbą ir stebėti pacientą, kol požymiai ir simptomai išnyksta. Norint nuslopinti padidėjusio jautrumo reakciją gali tekti laikinai nutraukti infuziją, sumažinti infuzijos greitį ir (arba) skirti antihistaminų ir (arba) kortikosteroidų. Jei pacientui jau anksčiau yra pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į gydymą pegzilarginaze, reikia apsvarstyti, ar antihistaminų ir (arba) kortikosteroidų nereikėtų skirti dar prieš gydymą.

Jeigu ši vaistinių preparatų namuose suleidžia ne sveikatos priežiūros specialistas, pacientas turi būti informuotas apie ankstyvuosius sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų požymius, pvz., dilgėlinę, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės užgulimą, švokštimą ir hipotenziją. Pasireiškus sunkių padidėjusio

jautrumo simptomų, pacientui reikia nurodyti nedelsiant nutraukti gydymą ir kreiptis pagalbos į savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėją arba skubios pagalbos skyrių. Reikia pagalvoti, ar nereikėtų skirti vaistinių preparatų galimai sunkiai padidėjusio jautrumo reakcijai slopinti.

Arginino koncentracijos plazmoje stebėseną

Pegzilarginazė iškreipia įprastinės arginino laboratorinės analizės rezultatus – dėl arginino skilimo po paėmimo klaidingai nustatomi maži rodikliai. Tiriančioji laboratorija turėtų būti informuota, kad pacientas gydomas vaistiniu preparatu, kuris metabolizuoja ir sumažina arginino koncentraciją. Loargys gydomiems pacientams turi būti taikomos alternatyvios validuotos mėginių ėmimo procedūros arginino kiekiui išmatuoti. Tai CE pažymėti kraujo ėmimo mėgintuvėliai su fermentų blokatoriumi nor-NOHA.

Klinikiniuose tyrimuose netirtos populiacijos

Klinikinių tyrimų duomenų apie vidutinio amžiaus ir senyvus pacientus, turinčius ilgalaikių motorikos sutrikimų, taip pat apie pacientus, kurių arginino koncentracija vien tik ribojant su maistu gaunamą baltymų kiekį yra beveik 200 μM , nėra. Klinikinių tyrimų populiacijos duomenų apie gydymo poveikį ekstrapoliavimas yra neaiškus (žr. 5.1 skyrių). Šiems pacientams vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį reikia nustatyti individualiai.

Pagalbinės medžiagos

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Pegzilarginazė yra rekombinantinis žmogaus fermentas, todėl citochromo P450 medijuotos sąveikos su vaistiniais preparatais nesitikima.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie pegzilarginazės vartojimą nėštumo metu nėra arba nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Pegzilarginazės nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar pegzilarginazė išsiskiria į motinos ar gyvulių pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Sprendimą, ar nutraukti žindymą arba ar nutraukti gydymą Loargys (arba susilaikyti nuo jo), reikia priimti atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonėms nėra. Atlikus tyrimus su gyvūnais nustatyta, kad pegzilarginazė daro poveikį spermatogenezėi ir sumažina patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Loargys gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Nepageidaujama reakcija, dažniausiai pasireiškusį klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams, buvo padidėjęs jautrumas (12,5 proc.).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos buvo vertinamos pagal nustatytąsias 48 ARG1-D sergantiems pacientams (8 suaugusiesiems ir 40 vaikų nuo 2 iki 31 metų amžiaus), kurie buvo gydomi maždaug 4 metus atliekant 3 klinikinius tyrimus (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį 1 lentelėje. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1 iš 10); dažnas (nuo ≥ 1 iš 100 iki < 1 iš 10); nedažnas (nuo ≥ 1 iš 1 000 iki < 1 iš 100); retas (nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1 iš 1 000); labai retas (< 1 iš 10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausios iki lengviausios.

Dėl nedidelio vaistinio preparato saugumo ARG1-D populiacijos duomenų bazės dydžio (N=48) nebuvo galima patikimai įvertinti nedažnai, retai ir labai retai pasitaikančių nepageidaujamų reakcijų dažnio.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Reakcija injekcijos vietoje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, pasireiškiančias tokiais simptomais, kaip veido patinimas, išbėrimas ir raudonis. Atliekant klinikinius tyrimus, kai vaistinis preparatas buvo leidžiamas į veną, 6 iš 48 (12,5 proc.) Loargys gydytų pacientų pasireiškė požymiai ir simptomai, kurie atitiko padidėjusio jautrumo reakcijos simptomus arba galėjo būti su jais susiję. Paprastai šias reakcijas sukėlė pirmos kelios vaistinio preparato dozės. Šios reakcijos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir praėjo savaime arba greitai pradėjus taikyti standartinį gydymą. Nė vienos iš šių reakcijų atveju gydymas nebuvo nutrauktas. Atliekant klinikinius tyrimus, kiekvienu atveju buvo svarstoma, ar prieš gydymą nereikėtų skirti sedacinio poveikio neturinčių antihistamininių vaistinių preparatų (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Reakcijos injekcijos vietoje nustatytos 8,8 proc. (3 iš 34) Loargys gydytų pacientų, kuriems vaistinis preparatas buvo leidžiamas po oda. Požymiai ir simptomai buvo eritema, patinimas ir bėrimas injekcijos vietoje. Reakcijos injekcijos vietoje buvo lengvos ir praėjo savaime arba taikant standartinį gydymą dozės nenutraukus.

Imunogeniškumas

Imunogeniškumą gali sukelti pegiliuoti terapiniai baltymai. Susidariusių antikūnų prieš vaistinį preparatą nustatymas labai priklauso nuo analizės jautrumo ir specifiškumo. Visuose klinikinio

pegzilarginazės ARG1-D tobulinimo programos tyrimuose antikūnų prieš PEG ir (arba) pegzilarginazės baltymo dalį nustatyta 12 iš 48 tiriamųjų (25 proc.); daugumai pacientų antikūnų nustatyta iš karto po pirmosios dozės. Įgyvendinant klinikinio tobulinimo programą neatlikta jokių neutralizuojančių antikūnų nustatymo tyrimų. Antikūnai prieš vaistinį preparatą susidarė laikinai ir tęsiant gydymą išnyko. Nustatyti antikūnai prieš vaistinį preparatą buvo siejami su trumpalaikiais Loargys farmakokinetikos (FK) ir farmakodinamikos (PD) pokyčiais ARG1-D sergančių pacientų organizme.

Vaikų populiacija

Dauguma pegzilarginaze gydytų pacientų – 88 proc. (40 iš 48) – ARG1-D klinikinio tobulinimo programoje buvo vaikai (2–18 metų). Todėl saugumo informacijos skyriuje pateiktos pegzilarginazės saugumo charakteristikos laikomos reprezentatyviomis vyresniems nei 2 metų vaikams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Tikėtina, kad galimas perdozavimo poveikis būtų stipresnis pegzilarginazės farmakologinis poveikis, dėl kurio sumažėtų arginino koncentracija plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Atliekant I fazės tyrimą su onkologiniais pacientais, kuriems buvo diagnozuoti pažengę solidiniai navikai, vienam pacientui atsitiktinai suleista 1,6 mg/kg pegzilarginazės (16 kartų didesnė nei ARG1-D sergantiems pacientams rekomenduojama pradinė 0,1 mg/kg dozė). Tiriamajam pasireiškė pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir nuovargis. Jis sėkmingai išgydytas pagalbiniais intraveniniais vaistinėmis preparatais be liekamųjų reiškinių.

Įtariant, kad pacientui suleista per didelė dozė, jį reikia atidžiai stebėti ir būti pasiruošus taikyti bendrąsias pagalbos priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo sistemą ir medžiagų apykaitą veikiantys vaistai, fermentai.
ATC kodas – A16AB24.

Veikimo mechanizmas

ARG1-D yra paveldima medžiagų apykaitos liga, pasireiškianti 1 arginazės fermento stoka ir siejama su nuolat padidėjusiu arginino kiekiu plazmoje, dėl kurio pasireiškia ligos požymiai ir stiprėjantys klinikiniai simptomai.

Pegzilarginazė yra kobaltu pakeistas rekombinantinis žmogaus arginazės 1 fermentas, konjuguotas su 5 kDa mPEG nešikliais pakeitimo laipsniu 6–12 mPEG molekulių vienam baltymo molekuliui. Konjuguoto baltymo molekulinė masė yra maždaug 224–344 kDa. MPEG nešiklis sumažina pegzilarginazės klirensą ir pailgina pusinės eliminacijos laiką, kartu išlaikydamas fermento funkcijas. ARG1-D sergančių pacientų organizme pegzilarginazė turėtų pakeisti stokojamo žmogaus arginazės 1 fermento aktyvumą. Nustatyta, kad pegzilarginazė greitai ir tvariai sumažina arginino kiekį plazmoje ir paverčia jį karbamidu ir ornitinu.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis pegzilarginazės poveikis buvo vertinamas tiriant ARG1-D sergančius suaugusiuosius ir vaikus, kuriems buvo skiriamos skirtingo dydžio į veną arba po oda leidžiamos vaistinio preparato dozės.

Pegzilarginazę leidžiant į veną arginino kiekis kraujo plazmoje sumažėjo greitai, o vidutinis laikas iki nadyro (mažiausios arginino koncentracijos) buvo 2–5 valandos. Manoma, kad argininas pastovią koncentraciją plazmoje pasiekia aštuntą savaitę arba anksčiau (žr. 1 paveikslą). Manoma, kad laikui, per kurį pasiekiami ši koncentracija, pradinė arginino koncentracija plazmoje arba vartojimo būdas įtakos neturi.

Į veną leidžiamą vaistinį preparatą pakeitus tokia pačia po oda leidžiamu vaistinio preparato doze, arginino koncentracija plazmoje išliko kontroliuojama. Vartojant po oda pegzilarginazės sukeltos hipoargininemijos epizodų buvo mažiau ir jie sutrumpėjo.

Taikant gydymą pegzilarginaze, nustatytas atitinkamai reikšmingas ornitino koncentracijos plazmoje padidėjimas ir guanidino junginio koncentracijos plazmoje sumažėjimas. Gydymas pegzilarginaze nėra tiesiogiai nukreiptas prieš padidėjusią amoniako koncentraciją plazmoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pegzilarginazės saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atliekant daugiacentrį, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą (CAEB1102-300A, „Study 300A“), kuriame dalyvavo 32 ARG1-D sergantys vaikai ir suaugusieji nuo 2 iki 29 metų amžiaus. Atsitiktinės atrankos būdu santykiu 2:1 atrinktiems tiriamiesiems buvo skiriama į veną kartą per savaitę leidžiama pegzilarginazė arba placebo, taikant pradinę 0,1 mg/kg dozę, kuri buvo didinama 0,05–0,2 mg/kg dozėmis. Tyrimo laikotarpiu visi tiriamieji turėjo toliau laikytis paskirtos dietos ir vartoti amoniaką surišančius vaistinius preparatus.

Svarbiausias vertinimo kriterijus buvo pradinės arginino koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas 24-ą savaitę, palyginti su placebo grupe. Antrinės funkcinio judumo vertinamosios baigtys buvo stambiosios motorikos funkcijos išmatavimo E dalis (GMFM-E, ėjimas, bėgimas, šokinėjimas) ir 2 minučių ėjimo testas (2MWT). Be to, kaip antrinės vertinamosios baigtys buvo vertinama dalis tiriamųjų, kurių arginino koncentracija plazmoje buvo mažesnė už gydymo gairėse nurodytą tikslinę koncentraciją (< 200 μM) ir buvo normali, taip pat poveikis GMFM D daliai (GMFM-D, stovėjimas).

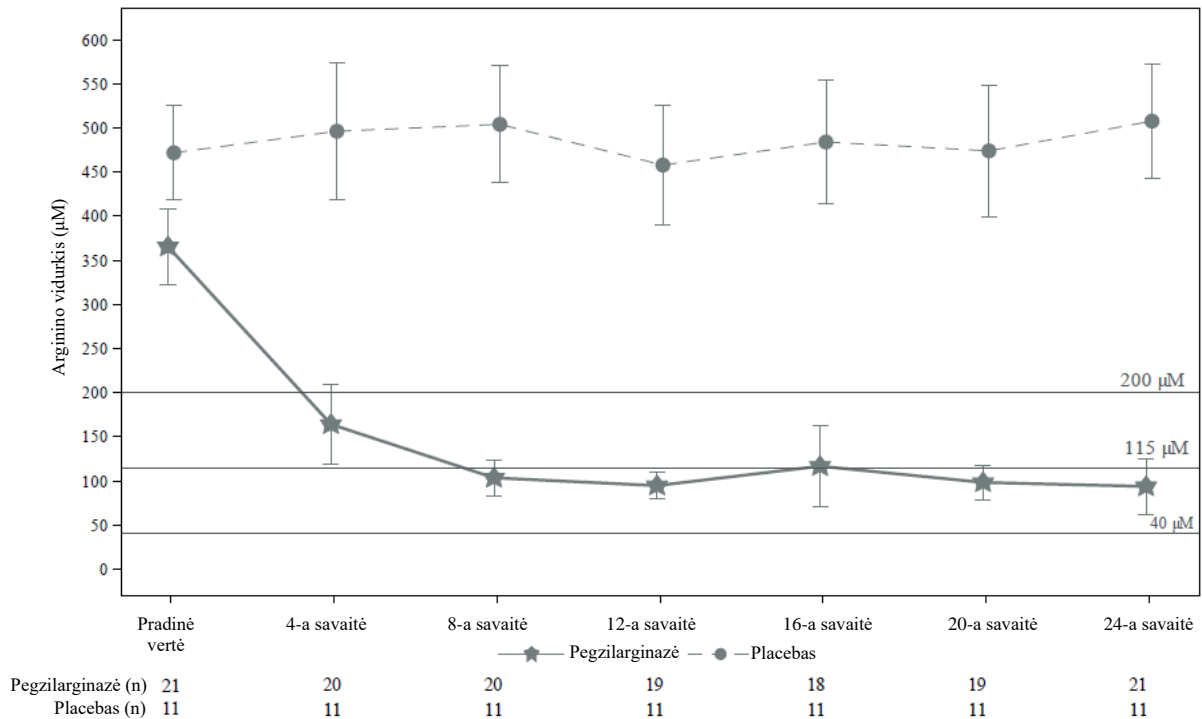
Taikant gydymą pegzilarginaze, per 24 gydymo savaites arginino kiekis plazmoje sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su placebo grupe ($p < 0,0001$) (2 lentelė ir 1 pav.). Mažesnė už gairėse rekomenduojamą tikslinę koncentraciją ir normas atitinkanti arginino koncentracija plazmoje nustatyta 90,5 proc. pegzilarginaze gydytų tiriamųjų, palyginti su 0 proc. placebo atšakos tiriamųjų (2 lentelė ir 1 pav.).

2 lentelė. Arginino plazmoje vertinamųjų baigčių analizė tyrimo „Study 300A“ dvigubai koduotu laikotarpiu

	Pegzilarginazė (n=21)		Placebas (n=11)	
Pirminė vertinamoji baigtis: pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės (log-transformuotas)				
	Pradinis	24-a savaitė	Pradinė	24-a savaitė
n	21	21	11	11
Geometrinis vidurkis (µM) (CV) ^c	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
24-ą savaitę apskaičiuotas sumažėjimas, palyginti su pradiniu lygiu (95 % CI)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
24-ą savaitę apskaičiuotas sumažėjimas vartojant pegzilarginazę, palyginti su placebo (95 % CI) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-vertė ^a	< 0,0001			
Tiriamųjų, kurių arginino koncentracija plazmoje 24-ą savaitę pasiekė tikslinį lygį, dalis				
Tiriamųjų, kuriems nustatyta gairėse rekomenduojama tikslinė arginino koncentracija (< 200 µM), dalis	19 (90,5 %)		0 (0 proc.)	
Tiriamųjų, kuriems nustatyta normali arginino koncentracija (< 115 µM), dalis	19 (90,5 %)		0 (0 proc.)	

^aRemiantis MMRM su vizitu, atsitiktinių imčių gydymu ir sąveika tarp vizito ir atsitiktinių imčių gydymo kaip poveikio ir užregistruota pradinė vertė, įtraukta kaip kintamasis. Numatytasis kitimo struktūros tipas=nestruktūrinis. Sumažėjimas 24-ą savaitę apskaičiuotas pagal geometrinio vidurkio santykį ir lydimąjį 95 % CI; Santrumpos: CI – pasikliautinasis intervalas; CV – variacijos koeficientas.

1 pav. Tyrimo „Study 300A“ dvigubai koduoto laikotarpio mažiausio kvadratinio vidurkio (95 % CI), praėjus 168 val. po arginino dozių (µM), santrauka



Pastabos. Medicininių gairių rekomendacija dėl arginino plazmoje: < 200 µM; normalus diapazonas klinikiniame tyrime – 40–115 µM. Trūkstamoms vertėms nustatyti 24-ą savaitę buvo naudojamas paskutinio stebėto atvejo duomenų perkėlimo į priekį (LOCF) metodas.

GMFM-E, 2MWT ir GMFM-D rezultatai (3 lentelė) parodė, kad po 24 savaičių gydymo pegzilarginaze judumas taip pat pagerėjo kiekybiškai, palyginti su placebo.

24-ą savaitę daugiau pegzilarginaze gydomų tiriamųjų atitiko nustatytus arginino ir įvairių judumo sričių atsako kriterijus. Aštuoni iš 17 pegzilarginaze gydomų tiriamųjų, kurių būklė buvo galima įvertinti, atitiko ≥ 2 neuromotorinės funkcijos vertinimo atsako kriterijus, be to, jiems normalizavosi arginino koncentracija plazmoje, o 6 tiriamiesiems, kuriems gydymas buvo veiksmingas, nė vienas vertinimo rodiklis nepablogėjo. Nė vienas pegzilarginaze negydytas tiriamasis neatitiko klinikinio atsako kriterijų, vertinant pagal 2 arba daugiau klinikinių gydymo rezultatų.

3 lentelė. Antrinių judumo vertinamųjų baigčių analizė iš tyrimo „Study 300A“ dvigubai koduoto laikotarpio

	Pegzilarginazė (n=21)	Placebas (n=11)
GMFM E dalis (pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės)		
n	20	11
Vidurkis (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
LS vidurkis	4,2	-0,4
LS mediana 95 % CI	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
LS medianos skirtumas (pegzilarginazė, placebo) (95 % CI)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės)		
n	19	10
Vidurkis (SD)	7,3 (30,64) metrų	2,7 (19,66) metrų
LS vidurkis	7,4	1,9
LS vidurkis 95 % CI	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
LS vidurkio skirtumas (pegzilarginazė, placebo) (95 % CI)	5,5 (-15,6, 26,7)	
GMFM D dalis (pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės)		
n	20	10
Vidurkis (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
LS vidurkis	2,7	0,4
LS vidurkio skirtumas (pegzilarginazė, placebo) (95 % CI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Santrumpos: 2MWT – 2 minučių ėjimo testas; CI – pasikliautinasis intervalas; GMFM – bendrosios motorinės funkcijos matas; LS – mažiausieji kvadratai, MMRM – mišraus modelio kartotiniai matai; SD – standartinis nuokrypis; SE – standartinė paklaida.

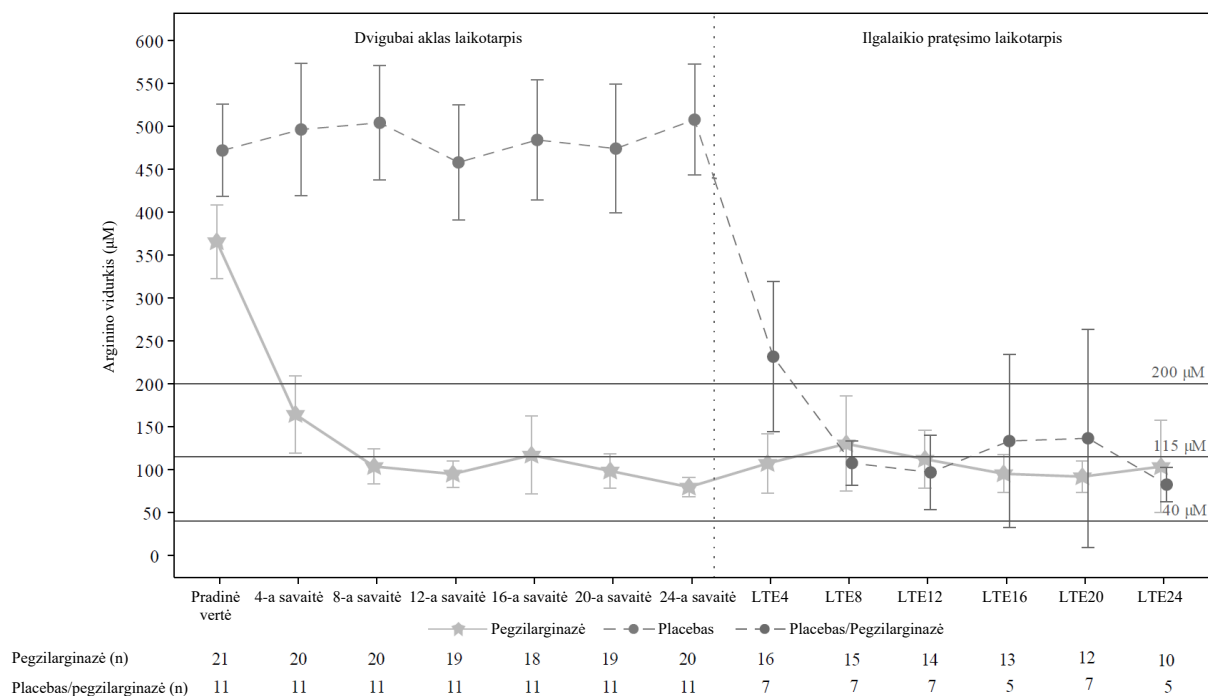
Pastaba. Jei nenurodyta kitaip, modeliais pagrįsti įverčiai (LS vidurkiai, skirtumai, 95 % CI ir p vertės) grindžiami MMRM analize su vizitu, atsitiktinių imčių bandomuoju gydymu ir vizitu bei atsitiktinių imčių bandomojo gydymo sąveika ir bazine verte kaip kintamaisiais. Numatytasis kitimo struktūros tipas=nestruktūrinis.

Ilgalaikis ARG1-D gydymas

Vaikai ir suaugusieji, dalyvavę dvigubai koduotame tyrimo „Study 300A“ etape, galėjo tęsti gydymą kartą per savaitę vartojama pegzilarginazės doze atvirojo tyrimo pratęsimo laikotarpiu. Trisdešimt vienam iš 32 tiriamųjų (n=20 pegzilarginazė ir n=11 placebo) buvo taikomas pratęsimo laikotarpis. Tiriamiesiems, kuriems ne mažiau kaip 8 savaites buvo atliekamos intraveninės pegzilarginazės injekcijos, toliau buvo skiriamos poodinės injekcijos. Vidutinė pegzilarginazės ekspozicijos trukmė buvo 31 savaitė (intervalas: 1–102 savaitės).

Atvirojo pratęsimo laikotarpiu tiriamųjų, kurie anksčiau buvo gydomi pegzilarginaze, arginino koncentracija plazmoje, GMFM-E ir SMF-D ir GMFM-D rodikliai ir 2MWT toliau gerėjo. Pacientų, kurie iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti prie placebo grupės ir kurie atvirojo pratęsimo laikotarpiu buvo gydomi pegzilarginaze, vidutinis arginino kiekis plazmoje taip pat sumažėjo, palyginti su gydymo pradžia (2 pav.).

2 pav. Vidutinės arginino koncentracijos (μM) praėjus 168 valandoms nuo dozės tyrimo „Study 300A“ dvigubai koduoto ir ilgalaikio pratęsimo laikotarpiais



Pastabos. Nurodytas 95 % vidurkio pasikliautinis intervalas; medicininėse gairėse pateikta rekomendacija dėl arginino plazmoje – $<200 \mu\text{M}$; normalus diapazonas klinikiniam tyrimui – $40\text{--}115 \mu\text{M}$.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Loargys tyrimų su vienu ar daugiau hiperargininemija sergančių vaikų populiacijos pogrupių rezultatus (žr. 4.2 skyrių, kuriame pateikiama informacija apie vartojimą vaikams).

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią vaistinio preparato charakteristikų santrauką.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pegzilarginazės farmakokinetinės (FK) savybės buvo vertinamos ARG1-D sergantiems suaugusiesiems ir vaikams vaistinio preparato suleidus į veną ir po oda. Pegzilarginazės farmakokinetikai apibūdinti buvo naudojama populiacijos farmakokinetikos analizė.

Toliau nurodyti FK rodikliai – nustatyti pagal galutinės populiacijos FK modelį (4 lentelė). Galutinis FK modelis paremtas duomenimis, gautais iš tyrimų su 20 moteriškos ir 17 vyriškos lyties tiriamųjų (2–31 metų), kurių kūno svoris buvo $12,2\text{--}76,7 \text{ kg}$. Klinikiniuose tyrimuose dozės intervalas buvo $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/kg}$. Imituojama modelio dozė buvo $0,1 \text{ mg/kg}$ 5 savaites.

4 lentelė. Farmakokinetiniai parametrai pusiausvyrinėje koncentracijoje

	Pegzilarginazė	
	Intraveninis vartojimas	Poodinis vartojimas
Ekspozicija pusiausvyrinėje koncentracijoje (C_{max} [$\mu\text{g/ml}$])*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Ekspozicija pusiausvyrinėje koncentracijoje (AUC_{0-168} [$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$])*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
T_{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0–46,0)

Santrumpos: AUC_{0-168} – plotas po koncentracijos ir laiko kreive nuo 0 iki 168 valandų; C_{max} – didžiausia nustatyta koncentracija; $t_{1/2}$ – pusinės eliminacijos laikas; T_{max} – laikas iki didžiausios koncentracijos.

* Pateikti duomenys – geometrinis vidurkis ir geometrinis variacijos koeficientas (%)

** Duomenys pateikiami kaip [mediana (intervalas)]

[^] Skiriant intraveninę dozę T_{max} atitinka pirmojo išmatuoto FK mėginio laiką. Atliekant šiuos modeliavimus, pirmas FK mėginys buvo paimtas po infuzijos (0,25 val. po dozės suteikimo) visiems tiriamiesiems, kurių organizme kintamumas nebuvo nustatytas.

Modeliavimas buvo atliekamas su pacientu, kuris svėrė 31 kg.

Absorbicija

Suleidus po oda, vidutinis absoliutus biologinis įsisavinamumas siekė 57 proc., o didžiausia koncentracija išmatuota praėjus maždaug 34 valandoms nuo injekcijos. Pegzilarginazės ekspozicija didėjo maždaug proporcingai vaistinio preparato dozei ir tiesine FK 0,04–0,2 mg/kg intraveninės dozės intervale ir 0,06–0,2 mg/kg poodinės dozės intervale. Po savaitinio dozavimo pastebėtas nedidelis kaupimasis.

Pasiskirstymas

Pegzilarginazė daugiausia pasiskirsto per kraujagysles, bendras pasiskirstymo kiekis yra maždaug 47 ml/kg, kuris panašus į žmogaus serumo kiekį. Farmakokinetiką geriausiai apibūdina populiacijos FK modelis, kurį sudarė du skyriai (centrinis ir periferinis).

Eliminacija

Pegzilarginazė yra pegiliuotas rekombinantinis žmogaus fermentas. Kad ši vaistinė preparatą būtų galima vartoti kartą per savaitę, PEG buvo naudojamas kaip nešiklis, siekiant pailginti pegzilarginazės pusinės eliminacijos laiką, palyginti su endogenine arginaze. Remiantis populiacijos FK analize, pegzilarginazės pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 50 valandų. Manoma, kad fermentas kataboliniu būdu metabolizuojamas į mažus peptidus ir aminorūgštis. Pegzilarginazė naudoja 5 kDa PEG, kurią pacientų, kurių inkstų veikla nesutrikusi, organizmas šalina per glomerulų filtraciją.

Ypatingos populiacijos

Kadangi buvo atsižvelgiama į kūno svorį, amžius ir lytis nebuvo laikomi reikšmingais kintamaisiais. Laikytasi nuomonės, kad vertinant poveikį klirensui antikūnai prieš PEG yra svarbus kintamasis, tačiau jie nustatyti su pradinėmis dozėmis ir tikimasi, kad poveikis ekspozicijai pusiausvyrinės koncentracijos sąlygomis nebus daromas.

Sutrikusi inkstų veikla

Pegzilarginazės tyrimų su pacientais, kurių inkstų veikla sutrikusi, neatlikta. Negalima atmesti galimybės, kad pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, organizme PEG eliminacija yra lėtesnė.

Sutrikusi kepenų veikla

Pegzilarginazės tyrimų su pacientais, kurių kepenų veikla sutrikusi, neatlikta. Manoma, kad fermento klirensas gali keistis, nes pegzilarginazė metabolizuojama kataboliniu būdu.

Kūno svoris

Apskritai kūno svoris turėjo minimalų (< 20 %) poveikį pegzilarginazės ekspozicijai, kai ji buvo dozuojama pagal svorį.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų toksikologija ir (arba) farmakologija

Atlikus vienos dozės ir kartotinių dozių toksikologinius tyrimus, taip pat toksinio poveikio vystymuisi ir reprodukcijai tyrimus su pegzilarginaze, nustatytas nuo dozės priklausomas nepageidaujamas apetito mažėjimas ir kūno masės priaugio mažėjimas, susiję su nustatytu žymiu ir ilgalaikiu arginino kiekio sumažėjimu žemiau sveikų gyvūnų (pelių, žiurkių, triušių ir beždžionių) normos. Nutraukus dozavimą, šie rodikliai atsistatė.

Atlikus ilgalaikius pegzilarginazės tyrimus, nustatytas reprotoksinis poveikis vienos rūšies sveikiems jauniems žiurkių patinams. Pagrindiniai nepageidaujami reiškiniai, nustatyti vartojant $\geq 0,3$ mg/kg dozę, buvo sumažėjęs sėklidžių, sėklinių pūslelių, sėklidės prielipo ir prostatos svoris ir sėklinių kanalėlių atrofija. Nustatyti žiurkių patinų organų svorio pakitimai buvo grįžtami. Histopatologiniai duomenys patvirtino pakitimus sėklidėse ir sėklidės prielipe, kurie per 6 savaitių trukmės atsigavimo laikotarpį neatsistatė; tačiau verta pabrėžti, kad įprastas spermos ciklas yra 9 savaitės. Šie reiškiniai gali būti susiję su per dideliu vaistinio preparato poveikiu sveikiems gyvūnams, kurių kraujyje prieš gydymą cirkuliuojantis arginino kiekis yra normalus. Tačiau, ar šie duomenys aktualūs žmonėms, neaišku.

Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

Atlikus pegzilarginazės tyrimus su žiurkėmis ir triušiais, kurių kraujyje arginino koncentracija normali, nustatytas toksinis poveikis vaikingoms patelėms, siejamas su nuolat mažėjančia arginino koncentracija kraujo plazmoje iki žemesnės nei įprasto intervalo ribos gestacijos laikotarpiu. Toksiškumas, susijęs su užsitiesusiu per dideliu poveikiu vaikingiems gyvūnams, buvo sumažėjusi vaikingų patelių kūno masė, sumažėjęs suvartojamo pašaro kiekis ir sumažėjusi vidutinė gimdos masė bei su tuo susijęs vaisiaus augimo sulėtėjimas.

Atlikus toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimus su žiurkėmis, kurių kraujyje cirkuliuojančio arginino koncentracija buvo normali, nustatyta, kad žiurkių, kurioms buvo skiriama 1 mg/kg pegzilarginazės dozė (maždaug 7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme pagal AUC), žindomiems vyriškos lyties palikuoniams pasireiškė deficitų, galimai susijusių su antriniu poveikiu dėl per didelio vaistinio preparato poveikio gyvūnams, kurių kraujyje cirkuliuojančio arginino koncentracija buvo normali (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingumas

Atlikus poveikio vaisingumui tyrimus su sveikais gyvūnais, kurių organizme cirkuliuojančio arginino kiekis buvo normalus, nustatyta sumažėjusi žiurkių patinų, kuriems buvo skiriama 1 mg/kg dozė, spermatozoidų gamyba ir judrumas. Be to, anksčiau negydytomis žiurkėmis, suvestoms su patiniais, kurie 8 savaites iki poravimosi buvo gydomi 1 mg/kg kūno svorio dozė, su pegzilarginaze susiję reiškiniai buvo reikšmingai sumažėjęs gimdoje įsitvirtinusių embrionų skaičius ir ikiimplantacinis nuostolis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Kalio-divandenilio fosfatas
Dikalio fosfatas
Glicerolis
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Išimtą iš šaldytuvo Loargys galima laikyti 2 valandas ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje.

Po paruošimo

Irodyta, kad ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje vaistinis preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 2 valandas, 2 °C – 8 °C temperatūroje šaldytuve – 4 valandas. Jei per šį laikotarpį vaistinis preparatas nesuvartojamas, jį reikia išmesti. Mikrobiologiniu požiūriu atidarius flakoną šis vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto (praskiesto) vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas su 0,4 ml arba 1 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo.

0,4 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo yra 3 ml 1 tipo stiklo flakone su fluoroteku dengtu chlorobutilo gumos kamščiu, sandarinamuoju aliuminio gaubteliu ir mėlynu nuplėšiamu dangteliu.

1 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo yra 5 ml 1 tipo stiklo flakone su teflonu dengtu chlorobutilo gumos kamščiu, sandarinamuoju aliuminio gaubteliu ir baltu nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Negalima kratyti.

Loargys leidžiamas į veną infuzijos būdu arba leidžiamas po oda. Procedūrą turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas. Jei reikia, galima apsvarstyti galimybę slaugytojui arba pacientui pačiam leisti po oda namuose (žr. 4.2 skyrių).

Ruošiant ir skiriant Loargys, reikia laikytis aseptikos principų.

Vaistinio preparato ruošimo instrukcija

- Atsižvelgdami į paciento svorį ir dozę, apskaičiuokite bendrą vartotino Loargys kiekį (ir reikalingų flakonų kiekį) (žr. 4.2 skyrių).
- Išimkite flakoną (-us) iš šaldytuvo, kad jis (jie) atšiltų iki kambario temperatūros.
- Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar flakone nesimato priemaišų ir ar nepakitusi skysčio spalva. Loargys yra bespalvis, gelsvas arba rausvas, skaidrus arba šiek tiek opalinis skystis, kuriame nėra jokių kitų matomų dalelių. Flakoną (-us), kuris (-ie) neatitinka šio apibūdinimo, išmeskite.
- Įtraukite reikiamą dozę į švirkštą. Laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

Vartojant į veną

- Praskieskite 9 mg/ml (0,9 proc.) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad gautumėte norimą infuzijos kiekį (didžiausia pegzilarginazės koncentracija – 0,5 mg/ml).
- Suleiskite vaistinį preparatą į veną per ne mažiau kaip 30 minučių.
- Nemaišykite kitų vaistinių preparatų su Loargys ir tuo pat metu neleiskite jokių kitų vaistinių preparatų per tą pačią intraveninę infuzijos liniją.

Vartojant po oda

- Suleiskite nepraskiestą tirpalą po oda į pilvą, šoninę šlaunies pusę arba žasto šoninę ar nugarinę pusę. Tarp dozių keiskite injekcijos vietas. Neleiskite į surandėjusį audinį arba į paraudusius, uždegimo apimtus ar patinusius odos plotus.
- Neleiskite apie bambą.
- Jei vienai Loargys dozei reikia daugiau nei 1 injekcijos, injekcijos vietos turi būti bent 3 cm atstumu viena nuo kitos.

Nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti.

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Immedica Pharma AB
113 63 Stokholmas
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 North Carolina
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Švedija

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Švedija

Su vaistinio preparato pakuote pateikiamame spausdintame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Loargys kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.

Mokomosios programos paskirtis – ne sveikatos priežiūros specialistams (pacientams ir juos slaugantiems asmenims) paaiškinti, kaip tinkamai vartoti šį vaistinį preparatą, sumažinti galimą gydymo klaidų riziką ir kuo labiau sumažinti galimą sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos riziką.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad visose valstybėse narėse, kuriose prekiaujama Loargys, visi šį vaistinį preparatą po oda namuose susileidžiantys pacientai ar juos slaugantys asmenys gautų šią mokomąją medžiagą:

- injekcijos atlikimo instrukciją pacientams ir jų slaugytojams.

Šioje mokomojoje medžiagoje, skirtoje pacientams ir slaugytojams, pateikiama tokia pagrindinė informacija:

- paaiškinimas, kad siekiant sumažinti gydymo klaidų riziką svarbu Loargys tinkamai tvarkyti, paruošti ir suleisti;
- išsamus aprašymas, kaip paruošti ir suleisti Loargys;
- sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų aprašymas;
- rekomendacijos, kaip elgtis, jeigu pasireiškia padidėjusio jautrumo požymių ir simptomų;
- informacija apie tai, kad svarbu pranešti apie šalutinį poveikį, įskaitant padidėjusį jautrumą ir gydymo klaidas.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Kadangi vaistinis preparatas registruojamas išimtinėmis sąlygomis pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalį, registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekdamas surinkti informaciją apie ilgalaikį veiksmingumą pegzilarginaze gydomiems arginazės 1 stoka (ARG1-D) sergantiems pacientams ir (arba) jų tyrimo klinikinius rezultatus registruotojas turi atlikti tyrimą su tokiais pacientais ir pateikti jo rezultatus, paremtus registro duomenimis.	Kasmet (įskaitant kasmetinį pakartotinį vertinimą)
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekdamas išsamiau apibūdinti ilgalaikį pegzilarginazės saugumą, registruotojas turi atlikti tyrimą su arginazės 1 stoka (ARG1-D) sergančiais pacientais ir pateikti jo rezultatus, paremtus registro duomenimis.	Kasmet (įskaitant kasmetinį pakartotinį vertinimą)
Siekdamas išsamiau apibūdinti ilgalaikį pegzilarginazės veiksmingumą ir saugumą, registruotojas turi pateikti galutinius rezultatus tyrimo CAEB1102-300A – 3 fazės, atsitiktinių imčių, abipusiai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kurio tikslas – nustatyti pegzilarginazės veiksmingumą ir saugumą arginazės 1 stoka (ARG1-D) sergantiems suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams.	2024 m. kovo 31 d.
Siekdamas išsamiau apibūdinti ilgalaikį pegzilarginazės veiksmingumą ir saugumą, registruotojas turi pateikti galutinius rezultatus tyrimo CAEB1102–102A – pratęsto atvirojo tyrimo, kurio tikslas – įvertinti ilgalaikį pegzilarginazės saugumą, toleravimą ir veiksmingumą arginazės 1 stoka (ARG1-D) sergantiems suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams.	2024 m. kovo 31 d.
Siekdamas užtikrinti tinkamą pegzilarginazės saugumo ir veiksmingumo stebėseną gydant arginazės 1 stoka (ARG1-D) sergančius suaugusiuosius, paauglius ir vaikus, registruotojas turi kasmet teikti atnaujintą informaciją apie pegzilarginazės saugumą ir veiksmingumą.	Kasmet (įskaitant kasmetinį pakartotinį vertinimą)

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Loargys 5 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
pegzilarginazė

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo mililitre yra 5 mg pegzilarginazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrio chlorido, kalio-divandenilio fosfato, dikalio fosfato, glicerolio, vandenilio chlorido rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

injekcinis ar infuzinis tirpalas

Vienas 0,4 ml flakonas
2 mg/0,4 ml

Vienas 1 ml flakonas
5 mg/1 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda arba į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Immedica Pharma AB
113 63 Stokholmas
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Loargys 5 mg/ml injekcija ar infuzija
pegzilarginazė
Leisti s.c., i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti po oda, leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Loargys 5 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas pegzilarginazė

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Loargys ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Loargys
3. Kaip vartoti Loargys
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Loargys
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Loargys ir kam jis vartojamas

Loargys sudėtyje yra veikliosios medžiagos pegzilarginazės, kuri yra modifikuotas žmogaus fermentas, gaminamas taikant rekombinantinę DNR technologiją. Šiuo vaistu gydoma arginazės 1 stoka (ARG1-D), dar vadinama hiperargininemija. Jis skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams nuo 2 metų.

Pacientų, kuriems diagnozuota ARG1-D, kraujyje yra mažai fermento, vadinamo arginaze. Šis fermentas padeda organizmui kontroliuoti arginino (aminorūgštis, kurios organizmui reikia baltymams gaminti) kiekį. Jei arginino kiekis nekontroliuojamas, jis gali kauptis organizme ir sukelti simptomus, pavyzdžiui, gali sutrikti raumenų kontrolė.

Loargys vartojamas kartu taikant kitas ligos gydymo priemones. Tai gali būti:

- sumažinto baltymų kiekio dieta,
- maisto papildai su nepakeičiamosiomis aminorūgštimis,
- vaistai kitiems ligos simptomams kontroliuoti, pvz., amoniako kiekį organizme mažinantys vaistai.

Kaip veikia Loargys

Veiklioji Loargys medžiaga pegzilarginazė veikia panašiai kaip natūralus fermentas arginazė, kurio ARG1-D sergančių pacientų organizme trūksta arba kuris jų organizme yra neveiksmingas. Dėl to sumažėja arginino kiekis kraujyje ir ligos simptomai palengvėja.

2. Kas žinotina prieš vartojant Loargys

Loargys vartoti draudžiama

- jeigu Jums yra pasireiškusi sunki alerginė reakcija į pegzilarginazę arba į bet kurią kitą šio vaisto sudedamąją dalį (nurodyta 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Loargys gali sukelti alergines reakcijas. Labiausiai tikėtina, kad jos pasireikš po pirmųjų kelių dozių.

Nedelsdami nutraukite injekciją ir kreipkitės į savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėją arba skubiosios pagalbos skyrių, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš šių sunkios alerginės reakcijos simptomų: dilgėlinė, generalizuotas niežėjimas, krūtinės užgulimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba sumažėjęs kraujospūdis. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia papildomo gydymo, kad išvengtumėte alerginės reakcijos arba jai suvaldyti.

Gydymo metu gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad nustatytų, kokia Loargys dozė Jums tinkama.

Vaikai ir paaugliai

Vaisto negalima vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes nežinoma, ar Loargys yra saugus ir veiksmingas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Loargys

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Loargys nerekomenduojama vartoti, jeigu esate nėščia.

Nežinoma, ar vaistas patenka į motinos pieną. Jeigu žindote, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas padės nuspręsti, ar nutraukti maitinimą krūtimi, ar nutraukti gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Loargys gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Loargys sudėtyje yra natrio ir kalio

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Loargys

Loargys suleis sveikatos priežiūros specialistas. Gydytojas nuspręs, kokį Loargys kiekį Jums skirti.

Rekomenduojama pradinė Loargys dozė yra 0,1 mg/kg kūno svorio vieną kartą per savaitę. Gydytojas gali padidinti arba sumažinti vaisto dozę, kad arginino kiekis kraujyje būtų kontroliuojamas. Jūsų gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų arginino kiekį kraujyje ir, jei reikia, pakeis Jums paskirtą vaisto dozę.

Loargys vartojamas infuzijos būdu (lašinamas į veną) arba suleidžiamas po oda. Kaip vaistą vartoti, nusprendžia gydytojas.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Loargys Jums galima leisti po oda namuose. Gydytojo ar slaugytojo išmokytas Loargys galite susileisti pats, žr. nurodymus 7 skyriuje.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodyta šiame lapelyje, arba kaip pasakė gydytojas, vaistininkas ar slaugytojas. Jei nesate tikri, kaip tai daryti, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Loargys dozę

Jūsų gydytojas pasirūpins, kad gautumėte reikiamą Loargys kiekį. Pavartojus per didelę Loargys dozę, arginino kiekis kraujyje gali pernelyg sumažėti. Tai gali pasireikšti tokiais simptomais kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir nuovargis. Jei Jūs arba Jūsų gydytojas įtariate, kad Jums suleista daugiau Loargys nei reikėtų, turite būti atidžiai stebimas ir prireikus gydomas.

Pamiršus pavartoti Loargys

Jei praleidote Loargys dozę, kreipkitės į savo gydytoją, kad Jums kuo greičiau būtų skirta kita vaisto dozė. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę, o tarp dozių turi praėti ne mažiau kaip 4 dienos.

Nustojus vartoti Loargys

Jūsų gydytojas nuspręs, ar turite nutraukti Loargys vartojimą. Tikėtina, kad nustojus vartoti Loargys arginino kiekis Jūsų kraujyje vėl padidės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas). Jums gali pasireikšti tokie simptomai, kaip veido patinimas, odos išbėrimas ir staigus odos paraudimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- reakcija injekcijos vietoje. Šios reakcijos simptomai gali būti patinimas, paraudimas ir bėrimas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Loargys

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išimtą iš šaldytuvo Loargys galima laikyti 2 valandas ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Loargys sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pegzilarginazė.
- Kiekviename 0,4 ml flakone yra 2 mg pegzilarginazės.
- Kiekviename 1 ml flakone yra 5 mg pegzilarginazės.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dikalio fosfatas, glicerolis, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Loargys sudėtyje yra natrio ir kalio (žr. 2 skyrių).

Loargys išvaizda ir kiekis pakuotėje

Loargys yra bespalvis, gelsvas arba rausvas, skaidrus arba šiek tiek opalinis (balkšvas) skystis skaidriame stikliniame flakone.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas su 0,4 ml arba 1 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedija

Gamintojas

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Švedija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Šią informaciją taip pat galite rasti išmaniuoju telefonu nuskenavę toliau pateiktą QR kodą arba interneto svetainėje <http://www.loargyspatient.eu>.



7. Vartojimo instrukcija

Toliau paaiškinama, kaip paruošti ir po oda suleisti Loargys namuose. Jeigu šį vaistą turėsite švirkšti patys, Jūsų gydytojas arba slaugytojas išmokys Loargys paruošti ir suleisti.

Jei nesate išmokytas ir nesuprantate, ką po ko daryti, neleiskite šio vaisto pats.

Jūsų gydytojas paskirs Jums tinkamą vaisto dozę ir pasakys, kiek vaisto (mililitrais) reikia suleisti. Paskirtai dozei gali prireikti daugiau nei vieno flakono, o visą dozę gali tekti padalyti į daugiau nei vieną injekciją. Jūsų gydytojas arba slaugytojas Jums viską tiksliai paaiškins.

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui, kiekvienai dozei visada naudokite naują (-us) flakoną (-us).

Loargys negalima maišyti su kitais injekciniais ar infuziniais tirpalais.
Negalima kratyti.

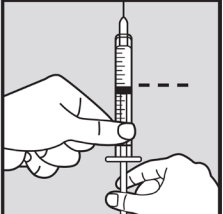
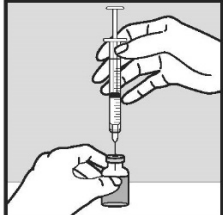
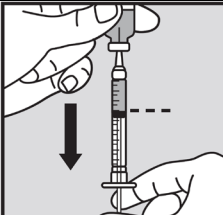

Paruošimas

Įsitikinkite, kad turite viską, ko reikia injekcijai (-oms) atlikti:

- Loargys flakoną (-us),
- graduotą švirkštą,
- po vieną storą adatą (pvz., 18 G) kiekvienam flakonui vaisto dozei ištraukti,
- po 1 ploną adatą (pvz., 26–27 G) kiekvienai injekcijai,
- alkoholiu suvilgytų servetėlių,
- marlės gabalėlį,
- pleistro, jei reikia,
- talpyklę aštriems daiktams šalinti.

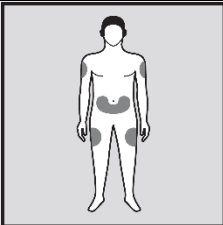
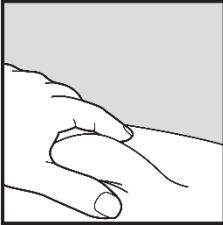
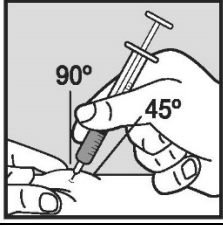
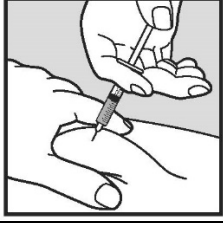
1. Įsitikinkite, kad ant pakuotės nurodytas būtent tas vaisto pavadinimas ir stiprumas, kurio Jums reikia. Patikrinkite ant kartoninės dėžutės nurodytą tinkamumo laiką. Nevartokite, jeigu vaisto tinkamumo laikas pasibaigęs.
2. 15–30 minučių prieš injekciją išimkite neatidarytą (-us) Loargys flakoną (-us) iš šaldytuvo ir leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros. Nenaudokite išorinės šilumos vaistui atšildyti.
3. Nusiplaukite rankas.
4. Flakone esantis tirpalas turi būti bespalvis, gelsvas arba rausvas, skaidrus arba šiek tiek opalinis (perlamutrinis). Nevartokite, jei tirpalas yra drumstas arba jame yra matomų priemaišų.
5. Padėkite flakoną ant švaraus lygaus paviršiaus. Nuimkite plastikinį dangtelį nuo flakono.
6. Nuvalykite flakono viršų alkoholiu suvilgytu tamponu ir leiskite nudžiūti. Nuvalyto flakono viršaus daugiau nelieskite.

Kaip ištraukti tirpalą iš flakono

1. Uždėkite storą adatą ant tuščio graduoto švirkšto. Nuimkite adatos dangtelį.	
2. Patraukite stūmoklį iki tos padalos, kuri atitinka Jūsų dozę (ml).	
3. Pastatykite flakoną ant lygaus paviršiaus, pradurkite guminį dangtelį ir iš lėto įstumkite adatą į flakoną. Stenkitės, kad adatos galas nelieštų tirpalo.	
4. Iš lėto sustumkite stūmoklį iki galo, kad išstumtumėte orą į flakono vidų.	
5. Laikydami adatą flakone apverskite jį. Iš lėto traukite stūmoklį iki padalos, atitinkančios Jums paskirtą dozę.	
6. Prieš ištraukdami adatą iš flakono, įsitikinkite, kad švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra burbuliukų, laikydami flakoną apverstą ir adatą nukreiptą aukštyn pirštu švelniai patapšnokite švirkšto cilindą. Kai visi oro burbuliukai bus viršuje, švelniai stumdami stūmoklį į viršų išstumkite orą pro adatą.	
7. Dar kartą patikrinkite vaisto dozę (ml) pagal švirkšto padalas. Jei reikia, visus veiksmus pakartokite. Visai dozei išgauti gali reikėti kelių flakonų.	

- | |
|--|
| 8. Ištraukite švirkšto adatą iš flakono ir vėl uždėkite adatos dangtelį. |
| 9. Nuimkite adatą nuo švirkšto ir išmeskite į aštrių atliekų talpyklę. |

Dozės suleidimas

<p>1. Ant švirkšto uždėkite ploną adatą, nenuimdami adatos dangtelio. Įsitikinkite, kad adata tvirtai uždėta ant švirkšto.</p> <p><u>Pastaba.</u> Jeigu tirpalo iš karto nenaudosite, ant švirkšto galo reikia vėl atsargiai uždėti dangtelį. Nelieskite švirkšto galo arba dangtelio vidaus. Uždenkite švirkštą nuo šviesos.</p> <p>Paruoštą Loargys iki vartojimo kambario temperatūroje (žemesnėje nei 25 °C) galima laikyti iki 2 valandų. Praėjus šiam laikui, paruošto Loargys vartoti nebegalima ir reikia išmesti.</p>	
<p>2. Nuimkite adatos dangtelį. Laikykite švirkštą adata į viršų ir pirštu patapšnokite švirkšto cilindą, kad jame neliktų oro burbuliukų.</p> <p>Vizualiai patikrinkite, ar tirpalo kiekis švirkšte yra toks, kokio reikia. Vienos injekcijos kiekis negali viršyti 1 ml. Tokiu atveju reikia leisti kelias injekcijas skirtingose vietose.</p>	
<p>3. Pasirinkite injekcijos vietą (pilvas, šlaunies šonas arba žasto šoninė arba nugarinė dalis). Tarp dozių keiskite injekcijos vietas.</p> <p>Neleiskite į surandėjusį arba paraudusį, uždegimo apimtą ar patinusį audinį. Neleiskite apie bambą.</p> <p>Jei vienai Loargys dozei reikia daugiau nei 1 injekcijos, injekcijos vietos turi būti bent 3 cm atstumu viena nuo kitos.</p>	
<p>4. Sterilizuokite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu ir leiskite odai nudžiūti.</p>	
<p>5. Nykščiu ir smiliumi švelniai suimkite odą pasirinktoje injekcijos vietoje.</p>	
<p>6. Laikykite švirkštą kaip pieštuką arba smiginio strėlytę. 45–90° kampu įdurdinkite adatą į suimtą odą.</p>	
<p>7. Laikydami odą suimtą iš lėto stumkite stūmoklį, kol švirkštas ištuštės.</p>	
<p>8. Ištraukite švirkštą. Paleiskite odą ir keletą sekundžių injekcijos vietą švelniai spauskite marlės gabalėliu. Jei reikia, užklijuokite pleistrą.</p>	
<p>9. Panaudotą švirkštą, adatas ir dangtelius įdėkite į aštrių atliekų talpyklę. Panaudotus flakonus, net jeigu jie nėra tušti, išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.</p>	
<p>Priminimas. Jeigu visai paskirtai vaisto dozei suleisti reikia daugiau nei vienos injekcijos, injekcijos vietos turi būti bent 3 cm nutolusios viena nuo kitos. Prireikus pakartokite pirmiau nurodytus veiksmus. Kiekvienai injekcijai naudokite naują ploną adatą.</p>	

Įsiminkite injekcijos datą ir visas vietas, į kurias susileidote vaisto. Tai žinodami kitai injekcijai galėsite pasirinkti kitą vietą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Loargys skirtas intraveninei infuzijai arba injekcijai po oda.
Ruošiant ir skiriant Loargys, reikia laikytis aseptikos principų.

Negalima kratyti.

Vaistinio preparato ruošimo instrukcija

- Pagal paciento svorį ir dozės lygį nustatykite, kokį Loargys kiekį reikės suleisti (ir kiek flakonų reikės).
- Išimkite flakoną (-us) iš šaldytuvo, kad jis (jie) atšiltų iki kambario temperatūros.
- Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar flakone nesimato priemaišų ir ar nepakitusi skysčio spalva.
 - Loargys yra bespalvis, gelsvas arba rausvas, skaidrus arba šiek tiek opalinis skystis, kuriame nėra jokių kitų matomų dalelių.
 - Jei flakonas (-ai) neatitinka šios išvaizdos, išmeskite jį (juos).
- Įtraukite reikiamą dozę į švirkštą.
- Įrodyta, kad ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje vaistinis preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 2 valandas, 2–8 °C temperatūroje šaldytuve – 4 valandas. Jei per šį laiką vaistinis preparatas nesuvartojamas, jį reikia išmesti. Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą šį vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant.

Vartojant į veną

- Praskieskite 9 mg/ml (0,9 proc.) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad gautumėte norimą infuzijos kiekį (didžiausia pegzilarginazės koncentracija – 0,5 mg/ml).
- Suleiskite vaistinį preparatą į veną per ne mažiau kaip 30 minučių.
- Nemaišykite kitų vaistinių preparatų su Loargys ir tuo pat metu per tą pačią intraveninę infuzijos liniją neleiskite kitų vaistinių preparatų.

Vartojant po oda

- Suleiskite nepraskiestą tirpalą po oda į pilvą, šoninę šlaunies pusę arba žasto šoninę ar nugarinę pusę. Tarp dozių keiskite injekcijos vietas.
- Neleiskite į surandėjusį arba paraudusį, uždegimo apimtą ar patinusį audinį.
- Neleiskite apie bambą.
- Jei vienai Loargys dozei suleisti reikia daugiau nei vienos injekcijos, injekcijos vietos turi būti bent 3 cm atstumu viena nuo kitos.

Nepanaudotą vaistinio preparato likutį išmeskite.

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

IV PRIEDAS
EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS
SĄLYGOMIS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.