

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Loargys 5 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Loargys jikkonsisti f'enzima rikombinanti ta' arginase umana 1 sostitwita bil-kobalt, prodotta f'ċelloli *Escherichia coli*, li tiġi konjugata b'mod kovalenti għall-methoxypolyethylene glycol (mPEG).

Il-qawwa ta' Loargys tindika l-kwantità tal-frazzjoni ta' arginase ta' pegzilarginase mingħajr kunsiderazzjoni tat-trasportatur tal-mPEG.

Kull kunjett ta' 0.4 ml fih 2 mg ta' pegzilarginase (5 mg pegzilarginase għal kull ml).

Kull kunjett ta' 1 ml fih 5 mg ta' pegzilarginase (5 mg pegzilarginase għal kull ml).

Il-qawwa ta' dan il-prodott mediċinali m'għandhiex titqabbel ma' dik ta' proteina pegilata jew mhux pegilata oħra tal-istess klassi terapewtika (ara sezzjoni 5.1).

Għal-lista sħiħa tal-eċċipjenti (mhux attivi), ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni (injezzjoni/infużjoni)

Likwidu mingħajr kulur għal kemxejn isfar jew kemxejn roża, ċar sa kemxejn opalexxenti.

pH: 7.0-7.6

Osmolalità: 250-305 mOsm/kg

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Loargys huwa indikat għat-trattament ta' defiċjenza ta' arginase 1 (ARG1-D), magħrufa wkoll bħala hyperargininemia, fl-adulti, adolexxenti u tfal minn sentejn 'il fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u tkun taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti b'mard metaboliku ereditarju.

Pożoloġija

Loargys huwa maħsub għall-ġestjoni kronika ta' pazjenti b'ARG1-D flimkien ma' ġestjoni tal-marda individwalizzata bħal restrizzjoni tal-proteina dijetetika, supplimenti tal-aċidu amino u trattament farmakoloġiku li jinkludi qbid tan-nitroġenu.

Loargys għandu jingħata permezz ma' infużjoni fil-vini jew injezzjoni taħt il-ġilda, bl-użu tal-istess

doża. Fi provi kliniċi, it-trattament inbeda bħala għoti ġol-vini bi tranżizzjoni sussegwenti għal għoti taħt il-ġilda wara 8 ġimgħat, l-aktar kmieni (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża inizjali rakkomandata ta' Loargys hija ta' 0.1 mg/kg fil-ġimgħa. Id-doża tista' tiżdied jew titnaqqas f'żidiet ta' 0.05 mg/kg sabiex jintlaħqu għanijiet terapewtiċi. Dożi ta' aktar minn 0.2 mg/kg fil-ġimgħa ma ġewx studjati fi provi kliniċi f'ARG1-D.

Qabel ma jingħata bidu għat-trattament, għandha tinkiseb konċentrazzjoni bażi tal-arginina fil-plażma. Wara li jinbeda t-trattament, id-doża ta' kull ġimgħa għandha tiġi aġġustata abbażi ta' konċentrazzjonijiet ta' arginina fil-plażma ta' qabel id-doża sabiex jinżamm l-arginina fil-plażma fil-firxa normali. Biex jiġi mmassimizzat il-ħin fil-medda normali, l-aġġustamenti tad-doża għandhom ikunu mmirati biex jinkiseb livell ta' qabel id-doża ta' arginina fil-plażma qrib il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) (ara sezzjoni 5.1). L-aġġustament tad-doża għandu tipikament ikun ibbażat fuq żewġ kejljiet konsekuttivi, u l-ewwel tali valutazzjoni għandha ssir wara 4 ġimgħat ta' amministrazzjoni. Huwa rakkomandat li l-livelli ta' arginina fil-plażma jiġu mmonitorjati kull ġimgħa għal ġimagħtejn wara kwalunkwe aġġustament fid-doża biex jiġi vvalutat l-impatt tal-bidla fid-doża.

Ladarba jkun ġie stabbilit il-livell ta' doża individwalizzata, huwa rakkomandat li l-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni tal-arginina fil-plażma jitwettaq f'konformità maż-żjarat ta' monitoraġġ kliniku standard, b'intervalli mhux itwal minn 3-6 xhur.

Metodi vvalidati għall-monitoraġġ tal-livelli ta' arginina għandhom jintużaw f'pazjenti ttrattati b'Loargys, peress li l-metodi standard mhumix adegwati biex jikkontrollaw l-attività enzimatika residwa ta' pegzilarginase wara l-kampjunar, u jistgħu jwasslu għal livelli artifiċjalment baxxi ta' arginina, u aġġustamenti mhux korretti fid-doża (ara sezzjoni 4.4).

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, agħti Loargys malajr kemm jista' jkun. Il-pazjenti m'għandhomx jingħataw 2 doži biex jagħmlu tajjeb għad-doża maqbuża u għandu jkollhom minimu ta' 4 ijiem bejn id-doži.

Popolazzjoni speċjali

Popolazzjoni anzjana

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Loargys f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied mhuwiex mistenni li jkollu impatt fuq ir-reġim ta' dożaġġ tal-Loargys rakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-Loargys f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Indeboliment tal-kliewi mhuwiex mistenni li jkollu impatt fuq ir-reġim ta' dożaġġ tal-Loargys rakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija fil-popolazzjoni pedjatrika ta' sentejn u aktar hija l-istess bħal dik fl-adulti. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Loargys fit-tfal taħt is-sentejn għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Loargys huwa maħsub għal infużjoni ġol-vini jew għal injezzjoni taħt il-ġilda u għandu jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa.

Jekk ikun xieraq, l-ġhoti taħt il-ġilda mid-dar mill-pazjent jew mill-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent jista' jiġi kkunsidrat wara tal-inqas 8 ġimgħat ta' trattament, ladarba tkun giet stabbilita doża ta' manteniment stabbli u r-riskju għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jiġi vvalutat bħala baxx (ara sezzjoni 4.4). Qabel l-awtoamministrazzjoni, il-pazjent jew il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent għandhom jiġu mharrġa b'mod adegwat.

Il-kunjett ta' Loargys għandu jintuża darba biss.

Iddetermina d-doża totali u l-volum ta' Loargys li għandu jingħata (u l-ġhadd ta' kunjetti meħtieġa) abbażi tal-piż tal-pazjent (kg) u l-livell tad-doża (mg/kg).

- Ikkalkula d-Doża totali abbażi tal-livell ta' doża mixtieq f'mg/kg u l-piż tal-pazjent aġġustat għal numru sħiħ.

$$\text{Doża totali (mg)} = \text{Piż tal-pazjent (kg)} \times \text{Livell ta' doża (mg/kg)}$$

- Ikkalkula l-Volum ta' soluzzjoni li għandu jingħata abbażi tad-Doża totali kkalkulata u s-Saħħa tas-soluzzjoni. Qarreb il-volum ikkalkulat sal-eqreb 0.1 ml.

$$\text{Volum ta' Loargys (ml)} = \frac{\text{Doża totali (mg)}}{\text{Qawwa tas-soluzzjoni (5 mg/ml)}}$$

- Ikkalkula l-ġhadd ta' kunjetti meħtieġa abbażi tal-Volum ikkalkulat ta' Loargys. Kunjett wieħed ta' Loargys fih soluzzjoni ta' 0.4 ml jew 1 ml.

Għal ġhoti ġol-vini

- Għal infużjoni ġol-vini, Loargys għandu jiġi dilwit u infuż fuq perjodu ta' mill-inqas 30 minuta.
- Għall-istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Għal ġhoti taħt il-ġilda

- Għall-istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva severa għas-sustanza attiva jew għal xi wieħed mill-eċċipjenti elenkati f'seazzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (bħal nefħa fil-wiċċ, raxx, fwawar) seħħew f'individwi ttrattati b'Loargys. Ir-reazzjonijiet ġeneralment seħħew bl-ewwel ftit dożi, ara sezzjoni 4.8 għal dettalji addizzjonali.

L-amministrazzjonijiet inizjali ta' Loargys għandhom jitwettqu taht osservazzjoni medika fejn tista' tiġi pprovduta kura medika xierqa għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

Jekk issehh reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, għandu jinghata trattament mediku xieraq u l-pazjent jiġi mmonitorjat sakemm jiġu riżolti s-sinjali u s-sintomi. Il-ġestjoni ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jista' jinkludi l-interruzzjoni temporanja tal-infużjoni, it-tnaqqis tar-rata tal-infużjoni, u/jew trattament b'antistamini u/jew kortikosteroidi. Premedikazzjoni b'antistamina u/jew kortikosteroidi għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qabel kienu żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva b'konnessjoni ma' trattament b'pegzilarginase.

F'każ ta' għoti mid-dar minn professjonist mhux tal-kura tas-saħħa, il-pazjent għandu jiġi infurmat dwar is-sinjali bikrija ta' reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva eż. horriqija, urtikarja ġeneralizzata, għafis fis-sider, tharhir u pressjoni baxxa. Jekk isehhu sintomi ta' sensitività eċċessiva severa, il-pazjent għandu jinghata l-parir li jwaqqaf l-għoti immedjatament u li jikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lid-dipartiment tal-emergenza tiegħu. Għandha tiġi kkunsidrata preskrizzjoni ta' medikazzjoni għat-trattament ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva severa potenzjali.

Monitoraġġ tal-arginina fil-plażma

Pegzylarginase ser jinterferixxi mal-analiżi ta' rutina fil-laboratorju tal-arginina, li tirriżulta f'kejl baxx żbaljat minhabba d-degradazzjoni wara l-għbir tal-arginina. Il-laboratorju tal-ittestjar għandu jiġi infurmat li l-pazjent huwa ttrattat bi prodott mediċinali li jimmetabolizza u jnaqqas il-livelli tal-arginina. Proċeduri alternattivi ta' tehid ta' kampjuni vvalidati għall-kejl ta' arginina għandhom jintużaw f'pazjenti li rċewew trattament b'Loargys. Dan jinkludi tubi għall-għbir tad-demmi immarkati CE li fihom l-imblokkatur tal-enzimi nor-NOHA.

Popolazzjonijiet li ma ġewx studjati fi provi kliniċi

M'hemm l-ebda data disponibbli minn provi kliniċi f'pazjenti ta' età medja u anzjani b'indeboliment fil-funzjoni motorja li ilhom eżistenti, jew f'pazjenti b'livelli ta' arginina qrib 200 µM fuq ir-restrizzjoni tal-proteini dijetetika biss. L-estrapolazzjoni tal-effetti tat-trattament kif murija fil-popolazzjoni tal-prova klinika mhijiex ċara (ara sezzjoni 5.1). Il-benefiċċju u r-riskju jehtieg li jiġu ddeterminati fuq bażi individwali f'dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment "mingħajr sodium".

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol tal-potassium (39 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment "mingħajr potassium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra jew forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Pegzilarginase hija enzima umana rikombinanti u għalhekk mhumiex mistennija interazzjonijiet mediċinali medjati miċ-ċitokromu P450.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm l-ebda data jew hemm data limitata mill-użu ta' pegzilarginase f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Pegzilarginase mhijiex rakkomandata waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qegħdin jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhuwiex maghruf jekk pegzilarginase titneħħiex fil-ħalib tal-bniedem jew tal-annimali.

Riskju għat-tarbija tat-twelid/tarbija mreddgħa ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk għandhiex titwaqqaf/tiġi evitata t-terapija Loargys filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

L-ebda *data* umana mhi disponibbli. Fl-istudji fuq l-annimali, pegzilarginase pproduċiet effetti fuq spermatogenesis u tnaqqis fil-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-kapaċità tas-sewqan u t-thaddim ta' magni

Loargys m'għandu l-ebda influwenza jew għandha influwenza negligibbli fuq il-kapaċità li ssuq u tħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrappurtati f'pazjenti fi provi kliniċi kienu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (13.6 %) u sensitività eċċessiva (12.5 %).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-valutazzjoni tar-reazzjonijiet avversi kienet ibbażata fuq l-esponiment fi 48 pazjent taħt ARG1-D (8 adulti u 40 tifel u tifla bejn l-etajiet ta' sentejn u 31 sena meta arwolati) b'tul ta' trattament sa madwar 5 snin fuq 3 provi kliniċi.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tal-organi tas-sistema MedDRA u skont il-frekwenza fit-Tabella 1 hawn taħt. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Fi ħdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni fejn dawk l-aktar serji jidhru l-ewwel.

Minhabba d-daqs żgħir tal-baži tad-*data* tal-popolazzjoni ARG1-D dwar is-sigurtà tal-prodott mediċinali (N = 48), il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għal mhux komuni, rari u rari ħafna ma setgħetx tiġi stmata b'mod affidabbli.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva

Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'sintomi li jinkludu nefha fil-wieċ, raxx u fwawar. Fi provi kliniċi, meta ngħataw ġol-vini, 6 minn 48 (12.5 %) pazjenti ttrattati b'Loargys, esperjenzaw sinjali u sintomi jew konsistenti ma', jew li jistgħu jkunu relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Ir-reazzjonijiet ġeneralment seħħew bl-ewwel ftit dożi. Ir-reazzjonijiet kienu ħfief jew moderati u riżolti spontanjament, jew malajr wara trattament mediku standard. L-ebda waħda

mir-reazzjonijiet ma wasslet għat-twaqf tat-trattament. Fil-provi kliniċi, il-premedikazzjoni b'antistamini mhux sedattivi giet ikkunsidrata fuq bażi individwali qabel l-għoti (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ġew irrappurtati fi 13.6 % (6/44) tal-pazjenti ttrattati b'Loargys wara għoti taħt il-ġilda. Is-sinjali u s-sintomi kienu jinkludu uġiġ, eritema, neffha, irritazzjoni u raxx fis-sit tal-injezzjoni. Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu ħfief fis-severità u ġew riżolti spontanjament jew bi trattament mediku standard mingħajr interruzzjoni tad-doża.

Immunogeniċità

Hemm potenzjal għal immunogeniċità għal proteini terapewtiċi pegilati. L-inċidenza osservata ta' antikorpi kontra l-mediċina (ADAs) tiddependi ħafna fuq is-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ. Fil-provi kliniċi kollha fil-programm ta' żvilupp ta' pegzilarginase ARG1-D, 12 minn 48 individwu (25 %) ittestjaw pożittivi għall-ADAs kontra l-PEG u/jew il-frazzjoni tal-proteina ta' pegzilarginase, bil-maġġoranza misjuba kmieni wara l-ewwel doża. Ma kien hemm l-ebda assaġġ disponibbli għall-identifikazzjoni ta' antikorpi newtralizzanti matul il-programm ta' żvilupp kliniku. L-ADAs kienu ta' natura temporanja u ġew riżolti waqt it-tkomplija tat-trattament. Il-preżenza ta' ADAs kienet assoċjata ma' bidliet temporanji fil-farmakokinetika (PK) u fil-farmakodinamika (PD) ta' Loargys f'pazjenti b'ARG1-D.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-maġġoranza tal-pazjenti ttrattati b'pegzilarginase fil-programm ta' żvilupp ARG1-D kienu pazjenti pedjatriċi bi 88 % (40/48) ikunu tfal (2-18-il sena). Il-profil tas-sigurtà ta' pegzilarginase ppreżentat fis-sezzjoni tas-sigurtà huwa għalhekk ikkunsidrat bħala rappreżentattiv għall-popolazzjoni pedjatrika ta' aktar minn sentejn.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Effetti potenzjali minn doża eċċessiva x'aktarx ikunu effetti farmakoloġiku esagerat ta' pegzilarginase li jirriżulta f'livelli anormalment baxxi ta' arginina fil-plażma (ara sezzjoni 5.3).

Fi prova tal-onkoloġija tal-Faži 1 f'individwi b'tumuri solidi avvanzati, individwu wiehed irċieva b'mod involontarju 1.6 mg/kg ta' pegzilarginase ($16 \times$ id-doża inizjali rakkomandata ta' 0.1 mg/kg f'pazjenti ARG1-D). L-individwu żviluppa dardir, rimettar, dijarea u għeja, u ġie ttrattat b'suċċess b'kura ta' appoġġ ġol-vini mingħajr konsegwenzi.

Pazjenti suspettati li qed jirċievu doża eċċessiva għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jinbdew miżuri ġenerali ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, enzimi.
Kodiċi ATC: A16AB24

Mekkaniżmu ta' azzjoni

ARG1-D hija marda metabolika ereditarja kkaratterizzata minn defiċjenza tal-enzima arginase 1 u assoċjata mal-elevazzjoni persistenti tal-arginina fil-plażma li twassal għal manifestazzjonijiet ta' marda u progressjoni tas-sintomi kliniċi.

Pegzilarginase hija enzima rikombinanti ta' arginase umana 1 ta' kobalt ikkonjugata ma' trasportaturi mPEG ta' 5 kDa fi grad ta' sostituzzjoni ta' 6-12 mol tal-mPEG għal kull mol ta' proteina. Il-massa molekulari tal-proteina kkonjugata hija ta' madwar 224-344 kDa. It-trasportatur mPEG jnaqqas it-tnehhija ta' pegzilarginase li jirriżulta f'nofs haġja estiża filwaqt li jżomm il-funzjonijiet tal-enzima. Pegzilarginase huwa maħsub sabiex jissostitwixxi l-attività defiċjenti tal-enzima umana tal-arginina 1 fil-pazjenti b'ARG1-D. Intwera li pegzilarginase tnaqqas b'mod rapidu u sostenibbli l-arginina fil-plażma u tikkonvertiha għall-urea u l-ornithine.

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti PD ta' pegzilarginase ġew evalwati f'adulti u f'individwi pedjatriċi b'ARG1-D f'firxa ta' dozi mogħtija kemm għol-vini kif ukoll taħt il-ġilda.

L-ġhoti għol-vini ta' pegzilarginase rriżulta fi tnaqqis bikri fil-livelli tal-arginina fil-plażma b'ħin medjan għal nadir (l-aktar livell baxx ta' arginina) ta' 2-5 sigħat. Huwa mistenni li l-arginina fil-plażma tilhaq l-istat stabbli tagħha fi jew qabel il-Ġimgħa 8 (ara Figura 1). Mhuwiex mistenni li ż-żmien biex jintlaħqu dawn il-livelli jiġi influwenzat mill-valur bażi arginina fil-plażma jew mir-rota ta' amministrazzjoni.

Il-livelli tal-arginina fil-plażma baqgħu kkontrollati wara li nqalbu minn għoti għol-vini għal għoti taħt il-ġilda fl-istess doża, u l-ġhoti taħt il-ġilda wassal għal inqas episodji u episodji iqsar ta' hypoargininaemia indotta minn pegzilarginase.

Żidiet sinifikanti korrispondenti fil-livelli tal-ornithine tal-plażma u tnaqqis fil-livelli tal-komposti ta' guanidino tal-plażma ntwerew bi trattament pegzilarginase. It-trattament b'pegzilarginase ma jimmirax direttament għal-livelli għoljin ta' ammonja fil-plażma.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pegzilarginase ġew ivvalutati fi prova multiċentrika, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo (CAEB1102-300A, "Studju 300A") li inkludiet 32 individwu pedjatriku u adulti li għandhom bejn 2 u 29 sena meta arwolati b'ARG1-D. L-individwi ġew randomizzati 2:1 biex jirċievu pegzilarginase jew plaċebo fil-vini darba fil-ġimgħa f'doża inizjali ta' 0.1 mg/kg u titrati f'medda ta' 0.05 mg sa 0.2 mg/kg. L-individwi kollha kellhom ikompli fi kwalunkwe reġim dijetetiku preskritt preċedentement u qbid tal-ammonja matul il-perjodu ta' prova.

Il-punt ta' tmiem primarju vvaluta t-tnaqqis mil-linja bażi fl-arginina fil-plażma f'individwi ttrattati b'pegzilarginase meta mqabbel mal-plaċebo fil-Ġimgħa 24. Il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin li vvalutaw il-mobbiltà funzjonali kienu Gross Motor Function Measure Part E (Kejl Gross tal-Funzjoni Motorja Parti E GMFM-E, mixi, ġiri, qbiż) u t-test tal-mixi ta' 2 minuti (2MWT). Barra minn hekk, il-proporzjon ta' individwi li kisbu livelli ta' arginina fil-plażma taħt il-mira għal kull linja gwida tat-trattament ($< 200\mu\text{M}$) u fil-medda normali kif ukoll l-effett fuq il-Parti D tal-GMFM (GMFM-D, bilwieqfa) ġew evalwati bħala punti ta' tmiem sekondarji.

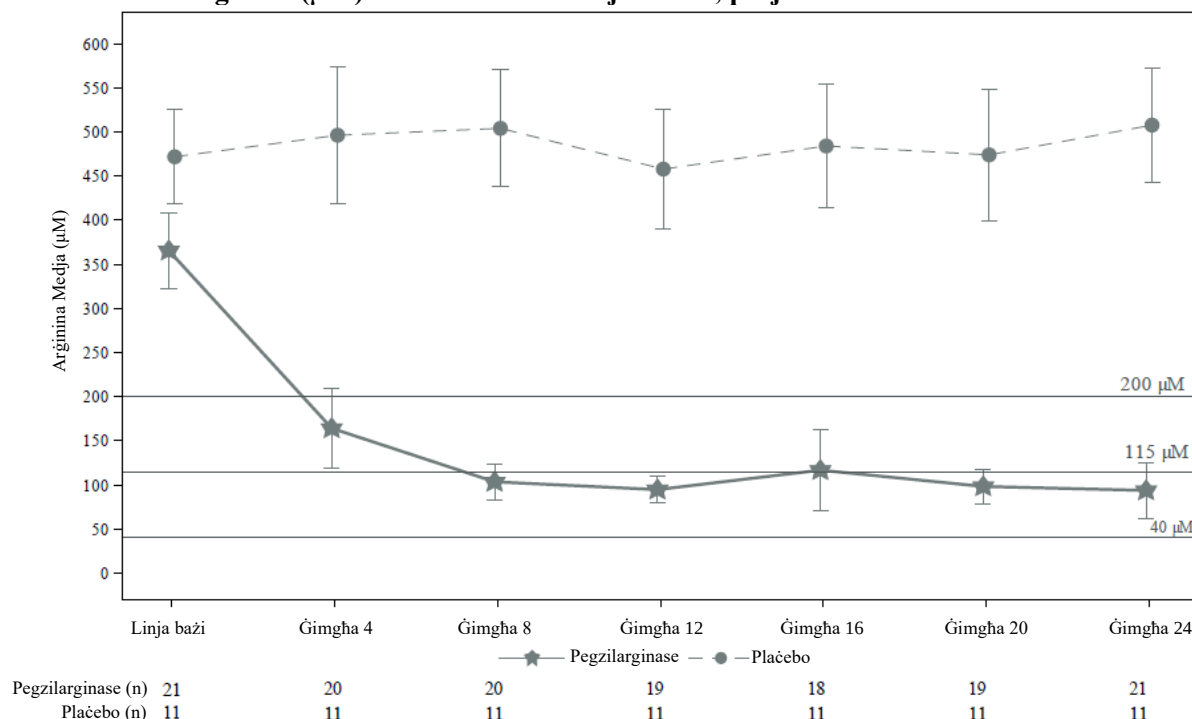
It-trattament b'pegzilarginase rriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-arginina fil-plażma meta mqabbel ma' plaċebo ($p < 0.0001$) wara 24 ġimgħa ta' trattament (Tabella 2 u Figura 1). Il-livelli tal-arginina fil-plażma taħt il-mira rakkomandata tal-linja gwida u fi hdan il-medda normali nkisbu f'90.5 % tal-individwi ttrattati bil-pegzilarginase meta mqabbla ma' 0 % tal-individwi fid-driegħ tal-plaċebo (Tabella 2 u Figura 1).

Tabella 2: Analizi tal-punti ta' tmiem tal-arginina fil-plażma waqt l-Istudju 300 A, perjodu double-blind

	Pegzilarginase (n=21)		Plaċebo (n=11)	
Punt ta' tmiem primarju: Bidla minn Linja bażi għal ġimgha 24 (Logtrasformata)				
	Linja bażi	Ġimgha 24	Linja bażi	Ġimgha 24
n	21	21	11	11
Medja ġeometrika (µM) (CV)	354.0 (0.27)	86.4 (0.50)	464.7 (0.19)	426.5 (0.27)
Tnaqqis stmat ta' ġimgha 24 meta mqabbel mal-Linja bażi (95% CI)	76.7 % (-146.7%, 300.1%)		0.0 % (-234.4%, 232.4%)	
Pegzilarginase Ġimgha 24 tnaqqis stmat relattiv għall-plaċebo (95 % CI) ^a	76.7% (67.1%, 83.5%)			
valur-p ^a	< 0.0001			
Proporzjon ta' individwi li laħqu l-livelli fil-mira tal-arginina fil-plażma fil-ġimgha 24				
Proporzjon ta' individwi li kisbu linja gwida rakkomandata tal-livelli ta' arginina fil-mira (< 200µM)	19 (90.5%)			0 (0%)
Proporzjon ta' individwi li kisbu livelli fil-mira normali tal-arginina (definiti bħala < 115 µM)	19 (90.5%)			0 (0%)

^a Abbażi ta' MMRM bi żjara, trattament bi prova aleatorja, u interazzjoni bejn żjara u trattament bi prova aleatorja bħala effetti u valur bażi rreġistrat inkluż bħala kovarjat. Tip ta' struttura ta' kovarjanza prestabbilita=mhux strutturata. It-tnaqqis stmat ta' 24 % fil-ġimgha kien ibbażat fuq il-proporzjon medju ġeometriku u 95% CI jakkumpanjah; Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; CV = koeffiċjent ta' varjazzjoni.

Figura 1 Sommarju tal-medja tal-inqas kwadru (95% CI) 168 siegħa wara d-doża, il-livelli tal-arginina (µM) maż-żmien fl-Istudju 300 A, perjodu double-blind



Noti: Rakkomandazzjoni ta' linja gwida medika għall-arginina fil-plażma: <200 µM; Medda normali definita bħala 40–115 µM fil-prova klinika. L-aħħar osservazzjoni mressqa 'l quddiem (LOCF) intużat għall-valuri neqsin fil-Ġimgha 24.

It-trattament b'pegzilarginase rriżulta wkoll f'xejriet numeriċi ta' titjib fil-mobbiltà relattiva għall-plaċebo wara 24 ġimgha kif ivvalutat mill-prestazzjoni ta' GMFM-E, 2MWT u GMFM-D (Tabella 3).

Fil-Ġimgha 24, aktar individwi ttrattati b'pegzilarginase ssodisfaw il-kriterji ta' rispons definiti għal arginina u fost diversi oqsma tal-mobbiltà. Tmienja minn 17-il individwu li jistgħu jiġu evalwati u li ġew ittrattati b'pegzilarginase ssodisfaw il-kriterji għar-rispons $f \geq 2$ valutazzjonijiet tal-funzjoni newromotoriċi flimkien man-normalizzazzjoni tal-livelli tal-arginina fil-plażma, b'6 minn dawk li rrispondew li ma marrux għall-agħar f 'xi valutazzjoni. Mingħajr trattament b'pegzilarginase, l-ebda individwu ma ssodisfa l-kriterji ta' rispons kliniku $f \geq 2$ eżiti kliniċi jew aktar.

Tabella 3: Analizi tal-punti ta' tmiem tal-mobbiltà sekondarji mill-Istudju 300A perjodu double-blind

	Pegzilarginase (n=21)	Plaċebo (n=11)
Partita E tal-GMFM (Bidla mil-linja bażi għall-ġimgha 24)		
n	20	11
Medja (SD)	4.2 (7.69)	-0.4 (6.2)
LS Medju	4.2	-0.4
95% CI għal LS Medju	0.8, 7.6	-4.9, 4.2
Differenza tal-LS Medju (Pegzilarginase – Plaċebo) (95% CI)	4.6 (-1.1, 10.2)	
2MWT (Bidla mil-linja bażi għal ġimgha 24)		
n	19	10
Medja (SD)	7.3 (30.64) metri	2.7 (19.66) metri
LS Medju	7.4	1.9
95% CI għal LS Medju	-5.0, 19.8	-15.2, 19.1
Differenza tal-LS Medju (Pegzilarginase – Plaċebo) (95 % CI)	5.5 (-15.6, 26.7)	
Partita D tal-GMFM (Bidla mil-linja bażi għall-ġimgha 24)		
n	20	10
Medja (SD)	2.7 (3.88)	0.4 (0.97)
LS Medju	2.7	0.4
Differenza tal-LS Medju (Pegzilarginase – Plaċebo) (95 % CI)	2.3 (-0.4, 4.9)	

Abbrevjazzjonijiet: 2MWT=test tal-mixi ta' 2 minuti; CI=intervall ta' kunfidenza; GMFM=Kejl Gross tal-Funzjoni Motorja; LS=l-inqas kwadrati, MMRM=mizuri ripetuti ta' mudell imhallat; SD=devjazzjoni standard; SE=żball standard.

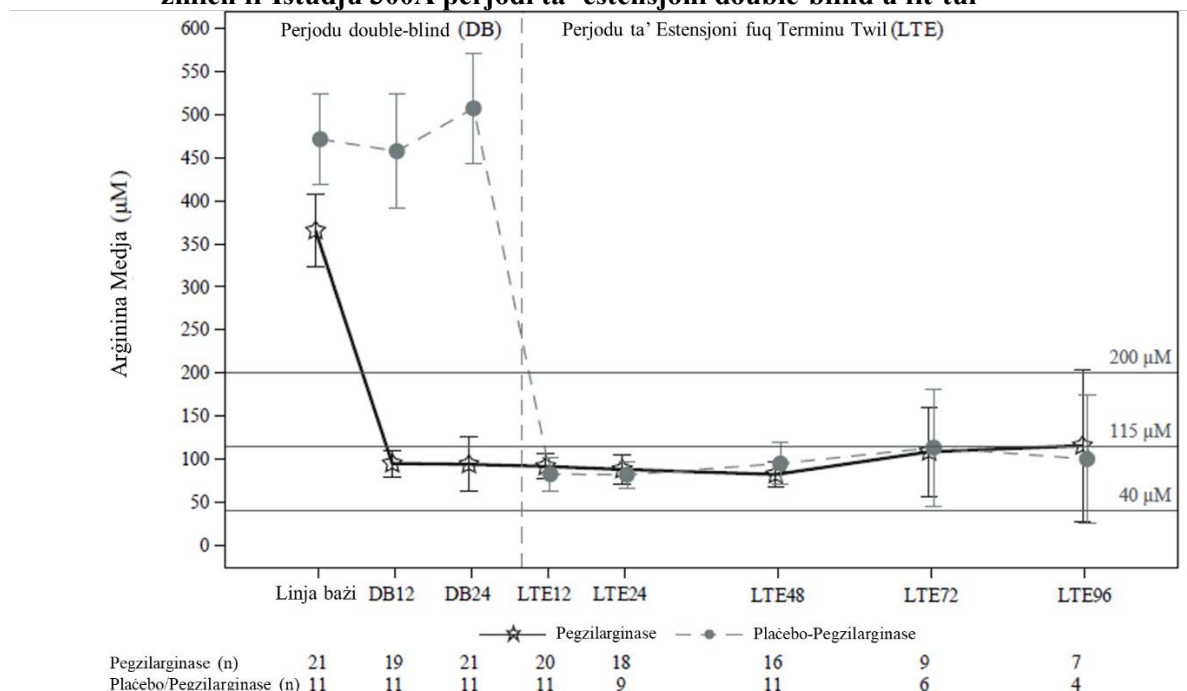
Nota: Sakemm ma jkunx innutat mod ieħor, stimi bbażati fuq mudell (LS tfisser, differenzi, 95 % CIs, u valuri-p) huma bbażati fuq analiżi tal-MMRM maż-żjara, trattament bi prova randomizzata, u interazzjoni bejn iż-żjara u t-trattament bi prova randomizzata u valur tal-linja bażi bħala kovarjanti. Tip ta' struttura ta' kovarjanza prestabbilita = mhux strutturata.

Trattament fit-tul f' ARG1-D

L-individwi pedjatriċi u adulti li pparteċipaw fil-perjodu double-blind tal-Istudju 300A kienu eliġibbli biex ikomplu t-trattament f'perjodu ta' estensjoni open-label bi trattament pegzilarginase ta' darba fil-ġimgha. Wieħed u tletin (n = 20 pegzilarginase u n = 11-il plaċebo) mit-32 individwu daħlu fil-perjodu ta' estensjoni. L-individwi li qabel kienu qed jirċievu pegzilarginase ġew tranżizzjonati għal għoti taħt il-ġilda l-aktar kmieni wara 8 ġimghat ta' trattament ġol-vini. Id-durata medjana tal-esponiment b'pegzilarginase fil-perjodu ta' estensjoni fuq terminu twil, li jeskludi perjodu double-blind ta' 24 ġimgha, kienet ta' 94 ġimgha (medda: 62 sa 152 ġimgha).

Matul l-estensjoni open-label, l-individwi li qabel kienu jirċievu pegzilarginase urew titjib sostnut fil-livelli tal-arginina fil-plażma, punteġġi GMFM-E u GMFM-D u 2MWT. L-individwi randomizzati inizjalment għal plaċebo u ttrattati b'pegzilarginase fil-perjodu ta' estensjoni open-label wrew ukoll tnaqqis simili mil-linja bażi fil-livelli medji tal-arginina fil-plażma (Figura 2).

Figura 2 Sommarju tal-livelli medji tal-arginina (μM) ta' wara d-doża fuq 168 sigħa matul iż-żmien fl-Istudju 300A perjodi ta' estensjoni double-blind u fit-tul



Noti: Jintwera intervall ta' kunfidenza ta' 95 % tal-medja; Rakkomandazzjoni tal-linja gwida medika għall-arginina fil-plażma: $< 200 \mu\text{M}$; Medda normali definita bħala $40-115 \mu\text{M}$ fil-prova klinika. L-aħħar osservazzjoni mressqa 'l quddiem (LOCF) intużat għall-valuri neqsin fil-Ġimgħa 24 (DB24).

Abbrevjazzjonijiet: Taqsiriet: DB – Perjodu double-blind, LTE – Perjodu ta' Estensjoni fuq Terminu Twil.

Popolazzjoni Pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Loargys f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' hyperargininaemia (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Ċirkostanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkostanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi (PK) ta' pegzilarginase ġew evalwati wara l-għoti ġol-vini u taħt il-ġilda fl-adulti u fl-individwi pedjatriċi b'ARG1-D. L-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni ntuzat biex tikkarakterizza l-farmakokinetika ta' pegzilarginase.

Il-parametri tal-PK li ġejjin fi stat stabbli ġew derivati bl-użu tal-mudell PK tal-popolazzjoni finali (Tabella 4). Il-mudell PK finali kien ibbażat fuq *data* miksuba minn 20 individwu mara u 17-il raġel, li għandhom bejn 2 u 31 sena bil-piż tal-ġisem ta' 12.2-76.7 kg. Fil-provi kliniċi, il-firxa tad-doża kienet ta' 0.015-0.2 mg/kg. Id-doża simulata fil-mudell kienet 0.1 mg/kg għal 5 ġimgħat.

Tabella 4: Parametri farmakokinetiċi fi stat stabbli

	Pegzilarginase	
	L-ġħoti ġol-vini	Taħt il-ġilda
Esponiment fi stat stabbli [C _{max} (µg/ml)]*	2.48 (19.9%)	0.579 (19.9%)
Esponiment fi stat stabbli [AUC ₀₋₁₆₈ (h×µg/ml)]*	108 (18.3%)	61.3 (18.3%)
t _{max} (h)**	0.25 [^]	34 (22.0 - 46.0)

Abbrevjazzjonijiet: AUC₀₋₁₆₈=erja taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni-hin minn hin 0 sa 168 siegħa; C_{max}= konċentrazzjoni massima osservata; t_{1/2}=nofs ħajja; t_{max}= hin għall-konċentrazzjoni massima

* Id-data murija hija l-medja ġeometrika u l-koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni (%)

** data murija bhala [(firxa) medjana]

[^] Għal dożaġġ ġol-vini, it-t_{max} jikkorrisponi għall-hin tal-ewwel kampjun PK imkejje. F' dawn is-simulazzjonijiet l-ewwel kampjun PK ġie stabbilit fi tmim l-infużjoni (0.25 sigħat wara d-doża) għall-individwi kollha mingħajr varjabbiltà.

Saru simulazzjonijiet għal pazjent b'piż tal-ġisem ta' 31 kg.

Assorbiment

Wara l-ġħoti taħt il-ġilda, il-bijodisponibbiltà assoluta medja kienet ta' 57 % u l-konċentrazzjoni massima ntlahqet madwar 34 siegħa wara d-doża. L-esponiment għal pegzilarginase jiżdied b' mod bejn wieħed u ieħor proporzjonalni għad-doża b' PK lineari fuq medda tad-doża ta' 0.04 sa 0.2 mg/kg ġol-vini u 0.06 sa 0.2 mg/kg taħt il-ġilda. Akkumulazzjoni neglijabbli ġiet osservata wara d-dożaġġ ta' kull ġimgha.

Distribuzzjoni

Pegzilarginase huwa prinċipalment distribwit fis-sistema vaskulari, b' volum totali ta' distribuzzjoni ta' madwar 47 ml/kg, li huwa simili għall-volum tas-seru tal-bniedem. Il-farmakokinetika ġiet deskritta l-aħjar b' mudell ta' popolazzjoni-PK li kien jinkludi żewġ kompartimenti (ċentrali u periferali).

Eliminazzjoni

Pegzilarginase hija enzima umana rikombinanti pegilata. Biex jippermetti għoti darba fil-ġimgha, il-PEG intuża bhala trasportatur biex itawwal in-nofs ħajja ta' pegzilarginase meta mqabbel ma' arginase endoġena. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni; pegzilarginase għandu nofs ħajja ta' madwar 50 siegħa. L-enzima hija mistennija li tiġi metabolizzata f' peptidi u aċidi amminiċi żgħar permezz ta' mogħdijiet kataboliċi. Pegzilarginase tutilizza PEG ta' 5 kDa li jiġi eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari renali f' pazjenti b' funzjoni renali normali.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età u s-sess ma nstabux li kienu kovarjati sinifikanti ladarba ġie kkunsidrat il-piż tal-ġisem. Anti-PEG ADAs kienu kkunsidrati bhala kovarjant importanti fuq it-tneħħija, madankollu, dan l-effett ġie osservat b' doži inizjali u huwa mistenni li l-esponiment fi stat fiss ma jiġix affettwat.

Indeboliment tal-kliewi

Pegzilarginase ma ġietx studjata f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi. Ma jistax jiġi eskluż li l-eliminazzjoni ta' PEG titnaqqas f' pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Pegzilarginase ma ġietx studjata f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied. Huma mistennija bidliet fit-tneħħija tal-enzima peress li pegzilarginase tiġi metabolizzata permezz ta' passaġġi kataboliċi.

Piż tal-ġisem

B'mod ġenerali, il-piż tal-ġisem kellu impatt minimu (< 20%) fuq l-esponiment ta' pegzilarginase, meta d-dożaġġ huwa bbażat fuq il-piż.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija u/jew farmakoloġija tal-annimali

It-telf ta' aptit u t-tnaqqis avvers għad-doża dipendenti fuq id-doża u t-tnaqqis fil-piż tal-ġisem attribwit għat-tnaqqis evidenti u sostnut tal-arginina taht il-medda normali fl-annimali normali (ġrieden, firien, fniek u xadini) ġew osservati fi studji tossikoloġiċi b'doża waħda u ripetuta kif ukoll fi studji dwar it-tossicità fl-iżvilupp u fir-riproduzzjoni b'pegzilarginase. Dawn is-sejbiet kienu reversibbli wara l-waqfien tad-dożaġġ.

Fl-istudji fit-tul b'pegzilarginase, ġew innutati tossicitàjiet riproduttivi maskili fi speċi waħda, firien frieh b'saħħithom. Is-sejbiet avversi prinċipali f'livelli ta' doża ≥ 0.3 mg/kg, inkludew tnaqqis fil-piżijiet tat-testikoli, tal-bżieġaq seminali, tal-epididimi u tal-prostata, tal-atrofija ġiet osservata fit-tubuli seminiferużi. Is-sejbiet tal-piż tal-organi maskili tal-firien kienu reversibbli. L-istopatoloġija kkonfermat sejbiet fit-testikoli u fl-epididimi, li ma kinux reversibbli fil-perjodu ta' rkupru ta' 6 ġimgħat; madankollu, ta' min jinnota li ċ-ċiklu normali tal-isperma huwa ta' 9 ġimgħat. Dawn l-effetti jistgħu jkunu dovuti għal farmakoloġija esagerata f'annimali normali b'livelli normali ta' arginina fiċ-ċirkolazzjoni fil-linja bażi. Madankollu, ir-rilevanza għall-bnedmin mhijiex ċara.

Tossikoloġija riproduttiva u tal-iżvilupp

Studji li saru b'pegzilarginase fil-firien u fniek b'livelli normali ta' arginina li jiċċirkolaw urew tossicità riproduttiva tal-omm li hija assoċjata ma' tnaqqis sostnut fil-koncentrazzjonijiet ta' arginina fil-plażma taht il-medda normali matul il-ġestazzjoni. It-tossicitàjiet assoċjati mal-farmakoloġija esagerata mtawla fl-annimali tqal kienu tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-ommijiet, fil-konsum tal-ikel, u fil-piżijiet medji tal-utru fit-tqala u fir-ritardazzjoni tat-tkabbir tal-fetu sekondarju assoċjat.

Fi studji tossikoloġiċi dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien b'livelli normali ta' arginina fiċ-ċirkolazzjoni, il-frieh tal-firien irġiel ta' annimali li qed iredgħu ddożati b'1 mg/kg ta' pegzilarginase (madwar 7 darbiet l-esponiment tal-bniedem abbażi tal-AUC) urew nuqqasijiet possibbilment minhabba effetti sekondarji relatati mal-farmakoloġija esagerata f'annimali b'livelli normali ta' arginina fiċ-ċirkolazzjoni (ara sezzjoni 4.6).

Fertilità

Waqf il-valutazzjonijiet tal-fertilità li saru f'annimali normali b'livelli normali ta' arginina li tiċċirkola, il-firien irġiel iddożati f'1 mg/kg urew tnaqqis fil-produzzjoni u fil-motilità tal-isperma. Barra minn hekk, f'firien nisa mingħajr esperjenza mqabbla ma' rġiel ittrattati b'1 mg/kg/doża għal 8 ġimgħat qabel it-tgħammir, l-effetti relatati ma' pegzilarginase kienu jinkludu tnaqqis sinifikanti fis-siti ta' impjantazzjoni tal-utru u zieda fit-telf ta' qabel l-impjant.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Potassium dihydrogen phosphate
Dipotassium phosphate
Glycerol
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

Sentejn

Ladarba jitneħħa mill-frigġ, Loargys jista' jinħażen għal sagħtejn f'temperatura ambjentali ta' ġewwa sa 25 °C.

Wara l-preparazzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika ntweriet għal sagħtejn meta maħżun f'temperatura ambjentali ta' ġewwa sa 25 °C jew sa 4 sigħat jekk maħżun fi frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Jekk il-prodott ma jintużax f'dawn il-perjodi ta' żmien, għandu jintrema. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara l-preparazzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-preparazzjoni/ dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kull pakkett fih 1 kunjett b' 0.4 ml jew 1 ml soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Soluzzjoni ta' 0.4 ml għall-injezzjoni/infużjoni f'kunjett tal-ħġieġ tat-tip 1 ta' 3 ml b'tapp tal-lastiku chlorobutyl miksi bil-Fluorotec, sigill tal-aluminju u tapp flip-off blu.

Soluzzjoni ta' 1 ml għall-injezzjoni/infużjoni f'kunjett tal-ħġieġ ta' 5 ml tat-tip 1 b'tapp tal-gomma tal-chlorobutyl miksi bit-Teflon, sigill tal-aluminju u tapp flip-off abjad.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Thawwadx.

Loargys huwa maħsub għal infużjoni ġol-vini jew għal injezzjoni taħt il-ġilda u għandu jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Jekk ikun xieraq, jista' jiġi kkunsidrat l-ghoti taħt il-ġilda mid-dar mill-pazjent jew minn min jiehu ħsieb il-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

Uża teknika asettika meta tipprepara u tagħti Loargys.

Struzzjoni għall-preparazzjoni

- Iddetermina l-volum totali ta' Loargys li għandu jingħata (u l-ghadd ta' kunjetti meħtieġa) skont il-piż u l-livell ta' doża tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2).
- Nehhi l-kunjett(i) mill-frigġ biex tilhaq it-temperatura tal-kamra.
- Qabel l-ghoti, spezzjona l-kunjett viżwalment għal materja partikolata u skulurazzjoni. Loargys huwa likwidu bla kulur sa kemxejn isfar jew kemxejn roża, ċar sa kemxejn opalexxenti, essenzjalment ħieles minn partiċelli barranin viżibbli. Armi l-kunjett(i) mhux konsistenti ma' din id-dehra.
- Iġbed id-doża indikata fis-siringa. Ara sezzjoni 6.3 għall-kondizzjonijiet ta' hażna.

Għal għoti ġol-vini

- Iddilwixxi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) biex tikseb il-volum mixtieq ta' infużjoni (koncentrazzjoni massima ta' pegzilarginase 0.5 mg/ml).
- Agħti l-infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' mill-inqas 30 minuta.
- Thallatx prodotti mediċinali oħra ma' Loargys jew ma' tinfużax prodotti mediċinali oħra fl-istess hin permezz tal-istess linja ta' aċċess ġol-vini.

Għal għoti taħt il-ġilda

- Agħti s-soluzzjoni mhux dilwita bħala injezzjoni taħt il-ġilda fl-addome, fil-parti laterali tal-koxxa, jew fil-ġenb jew fil-parti ta' wara tan-naħa ta' fuq tad-dirgħajn. Aghmel rotazzjoni tas-siti tal-injezzjoni bejn id-doži. Tinjettax f'tessut ta' ċikatriċi jew f'partijiet li jkunu ħomor, iffjammati, jew minfuħin.
- Jekk tinjetta fl-addome, evita ż-żona direttament madwar iż-żokra.
- Jekk tkun meħtieġa aktar minn injezzjoni waħda għal doża waħda ta' Loargys, is-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mill-inqas 3 cm 'il bogħod minn xulxin.

Armi l-porzjon mhux użat tal-prodott mediċinali.

L-ebda rekwiżit speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sweden

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15/12/2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva/i

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 North Carolina
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
L-Iżvezja

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stokkolma
L-Iżvezja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U HTIĠIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-
TQEGĦID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma Loargys jitnieda f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jipprovdi struzzjonijiet lil professjonisti mhux tal-kura tas-saħħa (pazjenti u indoktraturi) għal tekniki ta' amministrazzjoni xierqa biex jiġi indirizzat ir-riskju potenzjali ta' żbalji fil-medikazzjoni kif ukoll biex jiġi minimizzat ir-riskju potenzjali ta' reazzjoni severa ta' sensittività eċċessiva.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Loargys jitqiegħed fis-suq, il-pazjenti kollha jew dawk li jiehdu hsiebhom li huma mistennija jagħtu Loargys bħala injezzjoni taħt il-gilda fid-dar jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv li ġej:

- Gwida dwar l-injezzjoni għall-pazjenti u għal dawk li jiehdu hsiebhom

Dan il-materjal edukattiv, għall-pazjenti u għal dawk li jiehdu hsiebhom, għandu jkun fih il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Struzzjonijiet dwar l-importanza ta' trattament, preparazzjoni u amministrazzjoni xierqa ta' Loargys biex jitnaqqas ir-riskju ta' żbalji ta' medikazzjoni.
- Deskrizzjoni dettaljata dwar kif tipprepara u tagħti Loargys.
- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva.
- Deskrizzjoni tal-perkors ta' azzjoni rakkomandat jekk isehhu sinjali u sintomi ta' sensittività eċċessiva.
- Informazzjoni dwar l-importanza tar-rappurtar tal-effetti sekondarji inklużi żbalji ta' sensittività eċċessiva u ta' medikazzjoni.

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taħt ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tingabar informazzjoni dwar l-effikaċja fit-tul/ir-riżultati kliniċi f'pazjenti b'defiċjenza tal-arginase 1 (ARG1-D) ittrattati b'pegzilarginase, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju f'pazjenti, abbażi ta' <i>data</i> minn reġistru.	Kull sena (b'rivalutazzjoni annwali)
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar is-sigurtà fit-tul ta' pegzilarginase, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju f'pazjenti b'defiċjenza ta' arginase 1 (ARG1-D) abbażi ta' <i>data</i> minn reġistru.	Kull sena (b'rivalutazzjoni annwali)
Sabiex jiġi żgurat monitoraġġ adegwat tas-sigurtà u l-effikaċja ta' pegzilarginase fit-trattament ta' defiċjenza ta' arginase 1 (ARG1-D) fl-adulti, fl-adolesxenti u fit-tfal, l-MAH għandu jipprovdi aġġornamenti annwali dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida li tikkonċerna s-sigurtà u l-effikaċja ta' pegzilarginase.	Kull sena (b'rivalutazzjoni annwali)

ANNESS III

TIKKETTAR U L-FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Loargys 5 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni
pegzilarginase

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' soluzzjoni fih 5 mg ta' pegzilarginase.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium chloride, potassium dihydrogen phosphate, dipotassium phosphate, glycerol, hydrochloric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni

1 kunjett ta' 0.4 ml
2 mg/0.4 ml

1 kunjett ta' 1 ml
5 mg/1 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Thawwadx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu taħt il-ġilda jew ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Immedica Pharma AB
113 63 Stokkolma
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻĠHAR TA' IPPAKKJAR LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Loargys 5 mg/ml ta' injezzjoni/infużjoni
pegzilarginase
Użu SC, IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda, użu għal ġol-vini

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 mg/0.4 ml
5 mg/1 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Loargys 5 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni pegzilarginase

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Loargys u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Loargys
3. Kif jinghata Loargys
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Loargys
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

1. X'inhum Loargys u għal xiex jintuża

Loargys fih is-sustanza attiva pegzilarginase, li hija enzima umana modifikata prodotta mit-teknoloġija tad-DNA rikombinanti. Il-mediċina tintuża biex tittratta defiċjenza ta' arginase 1 (ARG1-D), magħrufa wkoll bħala hyperargininemia, fl-adulti, adolexxenti u tfal minn sentejn 'il fuq.

Il-pazjenti b'ARG1-D għandhom livelli baxxi ta' enzima msejja arginase. Din l-enzima tgħin lill-ġisem jikkontrolla l-livelli tal-arginina, aċidu amino meħtieġ mill-ġisem tiegħek biex jagħmel il-proteini. Jekk l-arginina ma tkunx ikkontrollata, din tista' takkumula fil-ġisem u tikkawża sintomi, bħal problemi bil-kontroll tal-muskoli.

Loargys jintuża flimkien ma' modi oħra għall-ġestjoni tal-marda. Dawn jistgħu jinkludu:

- dieta b'kontenut baxx ta' proteini
- supplimenti tal-ikel b'aċidi amino essenzjali
- mediċini biex timmaniġġja sintomi oħra tal-marda, bħal mediċini li jbaxxu l-livelli ta' ammonja fil-ġisem tiegħek.

Kif jaħdem Loargys

Pegzilarginase, is-sustanza attiva f'Loargys, taġixxi b'mod simili għall-enzima naturali arginase, li hija nieqsa jew mhijiex qed taħdem kif suppost f'pazjenti b'ARG1-D. Dan ibaxxi l-livelli tal-arginina fid-dem, u b'hekk jitnaqqsu s-sintomi tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Loargys

Ma għandekx tinghata Loargys

- jekk kellek reazzjoni allergika severa għall-pegzilarginase jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati f'seazzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Loargys jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi. Dan huwa probabbli li jsehh wara l-ewwel ftit dozi. Waqqaf l-injezzjoni immedjatament u kkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lid-dipartiment tal-emergenza tiegħek jekk tesperjenza xi wieħed mis-sintomi li ġejjin ta' reazzjoni allergika severa: horriqija, ħakk generalizzat, għafis fis-sider, diffikultà biex tiehu nifs jew pressjoni tad-demm baxxa. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn trattament mediku addizzjonali biex jew jipprevjeni jew jitratta reazzjoni allergika.

Matul it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm biex jiċċekkja liema doża ta' Loargys hija tajba għalik.

Tfal u adolexxenti

Il-medicina ma għandhiex tintuża fi tfal taħt is-sentejn, minħabba li mhuwiex magħruf jekk Loargys huwiex sigur u effettiv f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Loargys

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-medicina. Loargys mhuwiex rakkomandat għall-użu jekk inti tqila.

Mhuwiex magħruf jekk il-medicina tgħaddix fil-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda', staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tiehu din il-medicina. It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew twaqqafx it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Loargys m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Loargys fih is-sodium u l-potassium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "mingħajr sodium". Din il-medicina fiha l-potassium, inqas minn 1 mmol (39 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment "mingħajr potassium".

3. Kif jingħata Loargys

Loargys ser jingħata lilek minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi l-ammont ta' Loargys mogħti lilek.

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Loargys hija 0.1 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tiegħek meħuda darba fil-ġimgħa. Id-doża tista' tiżdied jew titnaqqas mit-tabib tiegħek biex iżomm il-livelli ta' arginina fid-demm tiegħek taħt kontroll. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demm regolari biex jiċċekkja l-livelli ta' arginina fid-demm tiegħek u jibdel id-doża tiegħek jekk ikun meħtieġ.

Loargys jingħata bħala infużjoni (dripp) direttament fil-vina tiegħek jew bħala injezzjoni taħt il-ġilda, kif ikkunsidrat xieraq mit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li tista' tingħata Loargys id-dar, bħala injezzjoni taħt il-ġilda. Wara li tiġi mħarreġ mit-tabib jew mill-infermier, tista' tinjetta Loargys inti stess, ara l-istruzzjonijiet f' sezzjoni 7 hawn taħt.

Dejjem għandek tuża din il-medicina eżatt kif deskritt f'dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, spiżjar, jew infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk tingħata Loargys aktar milli suppost

It-tabib tiegħek ser jiżgura li tirċievi l-ammont it-tajjeb ta' Loargys. Jekk ingħatajt Loargys aktar milli

suppost, il-livell ta' argġinina fid-demmm tiegħek jista' jibaxxa wisq. Is-sintomi jistgħu jinkludu dardir, rimettar, dijarea u għeja. Jekk inti jew it-tabib tiegħek tissuspetta li ngħatajt Loargys aktar milli suppost, inti għandek tiġi mmonitorjat mill-qrib u tingħata t-trattament kif meħtieġ.

Jekk tinsa' tuża Loargys

Jekk insejt tiegħu doża ta' Loargys, ikkuntattja lit-tabib tiegħek biex jiskeda d-doża li jmiss malajr kemm jista' jkun. M'għandekx tingħata doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiegħu u għandu jkun hemm mill-inqas 4 ijiem bejn id-doži.

Jekk tieqaf tuża Loargys

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tuża Loargys. Jekk tieqaf tuża Loargys, il-livell ta' argġinina fid-demmm tiegħek x'aktarx li jerga' jizdied.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermjer tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni Is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ, nefha, irritazzjoni, ħmura u raxx madwar is-sit tal-injezzjoni.
- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) Is-sintomi jistgħu jinkludu nefha fil-wieċ, raxx tal-ġilda u ħmura f'daqqa fil-ġilda (fwawar).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermjer tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'din il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Loargys

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li hija ddikjarata fuq it-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża. Aħzen fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

Ladarba jitneħħa mill-friġġ, Loargys jista' jinħażen għal saġhtejn f'temperatura ambjentali ta' ġewwa sa 25 °C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Loargys

- Is-sustanza attiva hija pegzilarginase.
- Kull kunjett ta' 0.4 ml fih 2 mg pegzilarginase.

- Kull kunjett ta' 1 ml fih 5 mg pegzilarginase.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride, potassium dihydrogen phosphate, dipotassium phosphate, glycerol, hydrochloric acid, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Loargys fih is-sodium u l-potassium, ara sezzjoni 2.

Kif jidher Loargys u l-kontenut tal-pakkett

Loargys huwa likwidu bla kulur sa kemxejn isfar jew kemxejn roża, ċar sa kemxejn opalexxenti (lewn il-perla), f' kunjett tal-ħġieg ċar.

Kull pakkett fih kunjett 1 b'0.4 ml jew 1 ml soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jitqieghdu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Immedica Pharma AB
113 63 Stokkolma
L-Iżvezja

Manifattur

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
L-Iżvezja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'.

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

Tista' wkoll issib dan il-fuljett u l-materjal regolatorju ta' taħriġ approvat fuq din il-medicina meta tiskennja l-kodiċi QR ta' hawn taht bi smartphone jew permezz tas-sit web <http://www.loargyspatient.eu>.



7. Istruzzjonijiet għall-użu

Il-passi ta' hawn taht jiddeskrivu kif tipprepara u taghti Loargys id-dar, bhala injezzjoni taht il-ġilda. Jekk qed tinjetta din il-medicina inti stess, inti se tittharreg kif tipprepara u tinjetta Loargys mit-tabib jew l-infermier tiegħek.

Tinjettax din il-medicina inti stess sakemm ma tkunx irċevejt taħriġ u tkun fhimt il-passi.

It-tabib tiegħek ser jippreskrivi d-doża korretta tiegħek u jgħidlek liema volum (f'ml) se tinjetta. Jista' jkollok bżonn aktar minn kunjett wieħed biex tiegħu d-doża korretta u jista' jkollok bżonn taqşam id-doża totali f'aktar minn injezzjoni waħda. It-tabib jew l-infermier tiegħek jgħidulek eżattament x'inhu tajjeb għalik.

Kull kunjett jintuża darba biss, dejjem uża kunjett(i) ġdid/ġodda għal kull doża. Loargys m'għandux jithallat ma' soluzzjonijiet oħra għal injezzjoni jew infużjoni. Thawwadx.

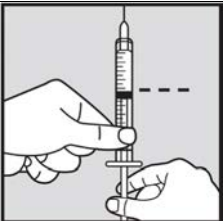
Preparazzjoni:

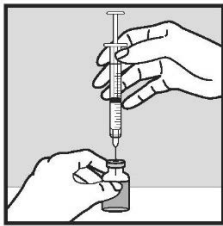
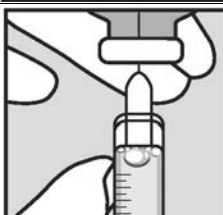
Kun żgur li għandek dak kollu li tehtieg għall-injezzjoni(jiet):

- Kunjett(i) ta' Loargys
- Siringa iggradata
- Labra waħda kbira (eż. 18 Gauge) għal kull kunjett, biex tiġbed id-doża
- Labra waħda żgħira (eż. 26-27 Gauge) għal kull injezzjoni
- Biċċiet bl-alkoħol
- Kuxxinett ta' garża
- Stikk, jekk mehtieg
- Kontenitur għal oġġetti li jaqtgħu

1. Iċċekkja l-isem u l-qawwa tal-kunjett(i) biex tiżgura li jkun fih il-medicina korretta u li għandek l-għadd korrett ta' kunjetti f'idejk. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kartuna. Tużahx jekk il-prodott ikun skada.
2. Nehhi l-kunjett(i) ta' Loargys mhux miftuħ(in) mill-frigġ 15 sa 30 minuta qabel l-injezzjoni ppjanata biex is-soluzzjoni tkun tista' tilhaq it-temperatura tal-kamra. Tużax shana esterna.
3. Aħsel idejk
4. Is-soluzzjoni fil-kunjett għandha tkun mingħajr kulur sa kemxejn isfar jew kemxejn roża, ċara sa kemxejn opalexxenti (lewn il-perla). Tużax jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun fiha frak viżibbli.
5. Qiegħed il-kunjett fuq wiċċ ċatt u nadif. Nehhi t-tapp flip-off tal-plastik mill-kunjett.
6. Imsaħ il-parti ta' fuq tal-kunjett b'kampjun tal-alkoħol u hallih jinxef bl-arja. Tmissx il-parti ta' fuq tal-kunjett u thallihx imiss ma' xi haġa oħra ladarba jintmesaħ.

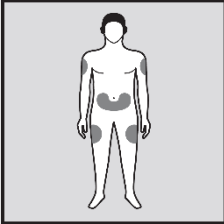
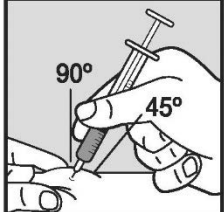
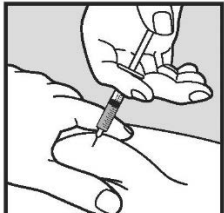
Il-ġbid tas-soluzzjoni mill-kunjett:

1. Wahhal labra kbira mas-siringa iggradata. Nehhi l-ġhatu tal-labra.	
2. Iġbed il-plaġer lura biex tiġbed l-arja lejn is-siringa iggradata, ugwali għall-volum biex tiġbed mill-kunjett (f'ml).	

3. Żomm il-kunjett fuq wiċċ ċatt, dahhal bil-mod il-labra mis-sigill tal-gomma fil-kunjett. a) Għal kunjett wiehed jew l-ewwel wiehed: Il-ponta tal-labra m'għandhiex tmiss is-soluzzjoni sabiex jiġi evitat li tiffirma r-raghwa. Mur għal pass 4. b) Għal kunjett(i) sussegwenti: Dawwar il-kunjett rasu 'l isfel biex taċċerta li ras il-labra tinsab fl-ispazju tal-arja fuq is-soluzzjoni sabiex tevita li tiffirma r-raghwa.	 
4. Imbotta l-plaġer bil-mod 'il ġewwa biex tinjetta l-arja fil-kunjett.	
5. Żomm il-labra fil-kunjett u żommu rasu 'l isfel. Bil-labra fis-soluzzjoni, iġbed bil-mod il-plaġer sal-marka ugwali għall-volum meħtieġ.	
6. Qabel ma tneħhi l-labra mill-kunjett, iċċekkja s-soluzzjoni fis-siringa għall-bżieġaq tal-arja. Jekk ikun hemm xi bżieġaq, kompli żomm il-kunjett rasu 'l isfel bil-labra tipponta 'l fuq. Taptap bil-mod fuq il-kanna tas-siringa b'subgħajk. Ladarba l-bżieġaq tal-arja kollha jkunu fin-naħa ta' fuq, imbotta bil-mod il-plaġer biex timbotta l-bżieġaq 'il barra mill-labra.	
7. Iċċekkja l-volum li trid tagħti (f' ml) kontra l-immarkar fis-siringa biex tkun ċert li inti għidt l-ammont korrett ta' soluzzjoni.	
8. Iġbed il-labra mill-kunjett, poġġi l-għatu tal-labra lura f' postu u armih fil-kontenitur tiegħek tal-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta .	
9. Għandek mnejn ikollok tuża diversi kunjetti biex tiġbed il-volum sħiħ (f' ml). Biex tagħmel hekk, irrepeti passi 1-8 t'hawn fuq għal kull kunjett meħtieġ biex tinkiseb id-doża totali (f' ml) jew kif muri lilek mit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dejjem segwi l-istruzzjonijiet mogħtija lilek mit-tabib jew l-infermier tiegħek. Jekk jogħġbok innota li għal kull kunjett għdid għandek ukoll tuża labra għdida.	
10. Qieghed labra żghira fuq is-siringa mimlija lesta, tneħhix l-għatu tal-labra. Aċċerta ruħek li l-labra tkun issikkata. Nota: Jekk is-soluzzjoni mhix ser tintuża minnufih, ipprotegi s-siringa mid-dawl. Wara li jithejja, Loargys jista' jinżamm fit-temperatura ambjentali tal-kamra (sa 25 °C) għal sa saġhtejn qabel l-ghoti. Wara dan il-hin, Loargys imhejji ma jistax jintuża darb'ohra u għandu jintrema.	

Kif tagħti d- doża:

1. Nneħhi l-għatu tal-labra. Żomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq u taptap il-kanna tas-siringa b'subgħajk biex tneħhi kwalunkwe bżieġaq tal-arja. Ikkontrolla viżwalment li l-volum li jkun hemm fis-siringa huwa korrett. Il-volum għal kull injezzjoni ma għandux jaqbeż il-1 ml. Jekk dan ikun il-każ, għandhom jiġu injettati injezzjonijiet multipli f' siti differenti.

2. Aghżel post għall-injezzjoni (iż- żaqq, il-ġenb tal-koxxa, jew il-ġenb jew in-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ). Aghmel rotazzjoni tas-siti tal-injezzjoni bejn id-doži. Tinjetta f'tessut ta' ċikatriċi jew f'partijiet li jkunu ħomor, infjammati, jew minfuħin. Jekk tinjetta fl-addome, evita ż-żona direttament madwar iż-żokra. Jekk tkun meħtieġa aktar minn injezzjoni waħda għal doża waħda ta' Loargys, is-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mill-inqas 3 cm 'il bogħod minn xulxin.	
3. Naddaf is-sit tal-injezzjoni bl-użu ta' swab tal-alkohol u halli l-ġilda tinxef.	
4. Oqros bil-mod il-ġilda tas-sit tal- injezzjoni magħżul bejn is-saba' l-kbir u s-saba' l-werrej.	
5. Żomm is-siringa bħal lapas jew dart. Dahhal il-labra fil-ġilda mghollija f'angolu ta' 45° sa 90°.	
6. Waqt li tibqa' toqros il-ġilda, imbotta l-plaġer bil-mod sakemm inti tkun injettajt il-volum mixtieq. Ftakar: Jekk teħtieġ tinjetta volum ta' aktar minn 1 ml ta' Loargys ibdel is-sit ta' injezzjoni u aċċerta li s-sit tal-injezzjoni ġdid huwa aktar minn 3 cm 'il bogħod. Bil-mod aghfas il-plaġer 'l isfel sakemm tkun injettajt il-volum meħtieġ. Irrepeti sakemm tkun injettajt id-doża totali tiegħek (f'ml). Dejjem uża labra żgħira ġdida għal kull injezzjoni.	
7. Nehhi s-siringa billi tiġbed dritt 'il barra. Ohroġ il-ġilda maqrusa u aghfas b'gentilezza pad b'garża fuq is-sit tal-injezzjoni għal ftit sekondi. Applika stikk jekk ikun meħtieġ.	
8. Poġġi s-siringa, il-labar u l-ghotjien użati fil-kontenitur. Il-kunjetti użati, anki jekk ma jkunux vojta, għandhom jiġu mormija skont il-linji gwida lokali tiegħek.	

Innota d-data tal-injezzjoni u s-siti kollha fejn inti injettat. Dan jgħinek tuża sit tal-injezzjoni differenti għall-injezzjoni li jmiss.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Loargys huwa maħsub għal infużjoni fil-vini jew injezzjoni taht il-ġilda. Uża teknika asettika meta tipprepara u tagħti Loargys.

Thawwadx.

Struzzjoni għall-preparazzjoni

- Iddetermina l-volum totali ta' Loargys li għandu jingħata (u l-ghadd ta' kunjetti meħtieġa) abbażi tal-piż u l-livell ta' doża tal-pazjent.

- Nehhi l-kunjett(i) mill-frigġ biex tilhaq it-temperatura tal-kamra.
- Qabel l-ghoti, spezzjona l-kunjett viżwalment għal materja partikolata u skulurazzjoni.
 - o Loargys huwa likwidu bla kulur sa kemxejn isfar jew kemxejn roża, ċar sa kemxejn opalexenti, essenzjalment hieles minn partiċelli barranin viżibbli.
 - o Armi l-kunjett(i) mhux konsistenti ma' din id-dehra.
- Iġbed id-doża indikata fis-siringa.
- L-istabbiltà kimika u fiżika għad-doża ppreparata ntweriet għal saġhtejn meta tinhażen f' temperatura ambjentali sa 25 °C jew sa 4 sigħat jekk tinhażen fi frigġ f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Jekk il-prodott ma jintużax f'dawn il-perjodi ta' żmien, għandu jintrema. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni.

Għal għoti ġol-vini

- Iddilwixxi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) biex tikseb il-volum mixtieq ta' infużjoni (konċentrazzjoni massima ta' pegzilarginase 0.5 mg/ml).
- Agħti l-infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' mill-inqas 30 minuta.
- Thallatx mediċini ohra ma' Loargys jew ma' tinfużax mediċini ohra fl-istess hin permezz tal-istess linja ta' aċċess ġol-vini.

Għal għoti taħt il-ġilda

- Agħti s-soluzzjoni mhux dilwita bħala injezzjoni taħt il-ġilda fl-addome, fil-parti laterali tal-koxxa, jew fil-ġenb jew fil-parti ta' wara tan-naħa ta' fuq tad-dirġajn. Aghmel rotazzjoni tas-siti tal-injezzjoni bejn id-dożi.==
- Tinjetta f'tessut ta' ċikatriċi jew f'partijiet li jkunu ħomor, infjammati, jew minfuhin.
- Jekk tinjetta fl-addome, evita ż-żona direttament madwar iż-żokra.
- Jekk tkun meħtieġa aktar minn injezzjoni waħda għal doża waħda ta' Loargys, is-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mill-inqas 3 cm 'il bogħod minn xulxin.

Armi kwalunkwe parti mhux użata tal-mediċina.

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.