

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Loargys 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Loargys består av et kobolt-substituert, rekombinant humant arginase 1-enzym som produseres i *Escherichia coli*-celler, som er kovalent konjugert til metoksypropylglykol (mPEG).

Styrken av Loargys angir kvantiteten av arginasedelen av pegzilarginase uten hensyn til mPEG-bæreren.

Hvert 0,4 ml hetteglass inneholder 2 mg pegzilarginase (5 mg pegzilarginase per ml).

Hvert 1 ml hetteglass inneholder 5 mg pegzilarginase (5 mg pegzilarginase per ml).

Effekten av dette legemidlet skal ikke sammenlignes med annet pegylert eller ikke-pegylert protein av den samme terapeutiske klassen (se pkt. 5.1).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (injeksjon/infusjon)

Fargeløs til svakt gul eller svakt rosa, klar til svakt opaliserende væske.

pH: 7,0–7,6

Osmolalitet: 250–305 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Loargys skal brukes til behandlingen av arginase 1-mangel (ARG1-D), også kjent som hyperargininemi, hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av pasienter med arvelige metabolske sykdommer.

Dosering

Loargys skal brukes til kronisk behandling av pasienter med ARG1-D samtidig med individualisert sykdomsbehandling, for eksempel proteinreduert kost, tilskudd med aminosyrer og farmakologisk behandling, blant annet legemidler som fjerner nitrogen.

Loargys skal administreres via intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon med samme dose. I kliniske studier ble behandlingen startet som intravenøs administrasjon med etterfølgende overføring

til subkutan administrasjon etter tidligst 8 uker (se pkt. 5.1).

Anbefalt startdose av Loargys er 0,1 mg/kg én gang i uken. Dosen kan økes eller reduseres i trinn på 0,05 mg/kg for å oppnå terapeutiske mål. Doser over 0,2 mg/kg per uke har ikke blitt studert i kliniske studier av ARG1-D.

En argininkonsentrasjon i plasma ved baseline skal oppnås før behandlingsstart. Etter behandlingsstart skal den ukentlige dosen justeres basert på predose av argininkonsentrasjoner i plasma for å opprettholde arginin i plasma innenfor det normale området. Dosejusteringer skal rettes mot å oppnå en predoseverdi av arginin i plasma som er nær øvre normalgrense (ULN), for å maksimere tiden innenfor det normale området (se pkt. 5.1). Dosejusteringen skal vanligvis baseres på to påfølgende målinger. Den første målingen skal utføres etter 4 uker med administrasjon. Det anbefales å overvåke argininverdiene i plasma ukentlig i 2 uker etter dosejustering for å vurdere effekten av doseendringen.

Når det individualiserte dosenivået er fastslått, anbefales det å overvåke argininkonsentrasjonen i plasma i samsvar med standard kliniske overvåkningskontroller. Intervaller skal ikke være lengre enn 3–6 måneder.

Validerte metoder for å overvåke argininverdier skal brukes hos pasienter som behandles med Loargys, ettersom standard metoder ikke er tilstrekkelig for å kontrollere gjenværende enzymaktivitet av pegzilarginase etter prøvetaking og kan føre til kunstig lave argininverdier og uriktige dosejusteringer (se pkt. 4.4).

Glemt dose

Hvis en dose blir glemt, skal Loargys administreres så snart som mulig. Pasienter skal ikke administreres 2 doser for å kompensere for den glemte dosen. Det skal gå minst 4 dager mellom dosene.

Spesiell populasjon

Eldre populasjon

Sikkerhet og effekt av Loargys hos pasienter som er eldre enn 65 år, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Det forventes ikke at nedsatt leverfunksjon påvirker det anbefalte doseregimet for Loargys (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av Loargys hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det forventes ikke at nedsatt nyrefunksjon påvirker det anbefalte doseregimet for Loargys (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Doseringen hos den pediatriske populasjonen i alderen 2 år og eldre er den samme som hos voksne. Sikkerhet og effekt av Loargys hos barn under 2 år, har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Loargys skal brukes til intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon og skal administreres av helsepersonell.

Hvis det er aktuelt, kan subkutan hjemmeadministrasjon av pasient eller omsorgsperson vurderes etter minst 8 uker med behandling når en stabil vedlikeholdsdose har blitt fastslått og risikoen for overfølsomhetsreaksjoner er vurdert som lav (se pkt. 4.4). Pasienten eller omsorgspersonen skal få tilstrekkelig opplæring før selvadministrasjon.

Loargys-hetteglass er kun til engangsbruk.

Fastslå totaldosen og volumet av Loargys som skal administreres (og antall hetteglass som er nødvendig), basert på pasientens vekt (kg) og dosenivå (mg/kg).

- Beregn totaldosen basert på ønsket dosenivå i mg/kg og pasientens vekt avrundet til heltall.

$$\text{Totaldose (mg)} = \text{pasientvekt (kg)} \times \text{dosenivå (mg/kg)}$$

- Beregn volumet av oppløsningen som skal administreres, basert på beregnet totaldose og oppløsningens styrke. Avrund beregnet volum til nærmeste 0,1 ml.

$$\text{Volum av Loargys (ml)} = \frac{\text{totaldose (mg)}}{\text{oppløsningens styrke (5 mg/ml)}}$$

- Beregn antall hetteglass som er nødvendig, basert på beregnet volum av Loargys. Ett hetteglass med Loargys inneholder 0,4 ml eller 1 ml oppløsning.

For intravenøs administrasjon

- Loargys må fortynnes og infunderes i løpet av minst 30 minutter ved intravenøs infusjon.
- Du finner instruksjoner om klargjøring og fortynning av legemidlet før administrasjon i pkt. 6.6.

For subkutan administrasjon

- Du finner instruksjoner om klargjøring og administrasjon av legemidlet i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner (for eksempel hevelse i ansiktet, utslett, rødme, dyspné) har forekommet hos pasienter som behandles med Loargys ved intravenøs og subkutan administrasjon. Reaksjonene oppstår vanligvis med de første få dosene, men kan også oppstå senere i behandlingen. Du finner ytterligere informasjon i pkt. 4.8.

De første administrasjonene av Loargys skal utføres under medisinsk overvåkning.

Hvis det oppstår en overfølsomhetsreaksjon, skal egnet medisinsk behandling utføres, og pasienten skal overvåkes til tegn og symptomer er løst. Behandlingen av overfølsomhetsreaksjoner kan omfatte midlertidig avbrudd av administrasjonen eller reduksjon av infusjonshastigheten og/eller behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider. I alvorlige tilfeller kan avbrytning av administrasjonen

og adrenalinbehandling være nødvendig. Premedikasjon med et antihistamin og/eller kortikosteroid skal vurderes hos pasienter som har hatt en overfølsomhetsreaksjon i forbindelse med pegzilarginasebehandling.

Hvis hjemmeadministrasjon utføres av personer som ikke er helsepersonell, skal pasienten informeres om tidlige tegn på alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, for eksempel elveblest, generalisert urtikaria, tilsnøring i brystet, hvesing og hypotensjon. Forskrivning av legemiddel for behandling av en potensiell alvorlig overfølsomhetsreaksjon skal vurderes. Pasientene skal også informeres om hva de skal gjøre hvis symptomer på alvorlig overfølsomhet oppstår, noe som inkluderer å oppsøke øyeblikkelig hjelp.

Overvåkning av arginin i plasma

Pegzilarginase forstyrrer regelmessig laboratorieanalyse av arginin, noe som fører til feilaktige lave målinger på grunn av nedbrytning av arginin etter prøvetaking. Testlaboratoriet skal informeres om at pasienten behandles med et legemiddel som metaboliserer og reduserer argininverdiene. Alternative validerte prøvetakingsprosedyrer for å måle arginin må brukes hos pasienter som behandles med Loargys. Dette omfatter CE-merkede blodprøvetakingsrør som inneholder enzymløkkeren nor-NOHA.

Populasjoner som ikke er studert i kliniske studier

Ingen data fra kliniske studier er tilgjengelige hos middelaldrende og eldre pasienter med langvarig motorisk svikt eller hos pasienter med argininverdier nær 200 mikrometer på kun proteinreduert kost. Ekstrapolering av behandlingseffekter som vises i den kliniske studier, er ikke kjent (se pkt. 5.1). Nytte/risiko må fastsettes fra pasient til pasient.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per dose, og er så godt som «kaliumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Pegzilarginase er et rekombinant humant enzym, og det forventes derfor ingen cytokrom-P450-medierte legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av pegzilarginase hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Pegzilarginase er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om pegzilarginase blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Loargys skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data hos mennesker. I dyrestudier viste pegzilarginase effekt på spermatogenese og redusert fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Loargys har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene hos pasienter i kliniske studier var reaksjoner på injeksjonsstedet (13,6 %) og overfølsomhet (12,5 %).

Bivirkningstabell

Vurdering av bivirkninger var basert på eksponering hos 48 ARG1-D-pasienter (8 voksne og 40 barn mellom 2 og 31 år ved registrering) med behandlingsvarighet på opptil omtrent 5 år over 3 kliniske studier.

Bivirkninger er oppført etter MedDRA-organklasser og etter frekvens i tabell 1 nedenfor. Frekvenser defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe rangeres bivirkninger i rekkefølge av avtagende alvorlighetsgrad.

Ettersom populasjonsdatabasen for legemiddelsikkerheten til ARG1-D (N = 48) var så liten, kunne ikke bivirkningsfrekvensen for mindre vanlige, sjeldne og svært sjeldne estimeres på en pålitelig måte.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner med symptomer, blant annet hevelse i ansiktet, utslett, rødme og dyspné, har blitt rapportert.

I kliniske studier opplevde 6 av 48 (12,5 %) pasienter som ble behandlet med Loargys, tegn og symptomer som enten samsvarte med eller kunne knyttes til en overfølsomhetsreaksjon ved intravenøs administrasjon. Reaksjonene oppsto vanligvis med de første få dosene. Reaksjonene var milde eller moderate og ble løst spontant, eller hurtig etter standard medisinsk behandling. Ingen av reaksjonene førte til seponering av behandling. I de kliniske studiene ble premedikasjon med ikke-sederende antihistaminer vurdert individuelt før administrasjon (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert etter markedsføring, også hos pasienter behandlet ved subkutan administrasjon og som var premedisinert med antihistaminer.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert hos 13,6 % (6/44) av pasientene som ble behandlet med Loargys etter subkutan administrasjon. Tegn og symptomer omfattet smerter, erytem, hevelse, irritasjon og utslett på injeksjonsstedet. Reaksjonene på injeksjonsstedet var milde i alvorlighetsgrad og ble løst spontant eller med standard medisinsk behandling uten doseavbrudd.

Immunogenisitet

Det er potensiale for immunogenisitet for pegylerte terapeutiske proteiner. Den observerte forekomsten av antistoffer mot legemiddel (ADA-er) er svært avhengig av sensitiviteten og spesifisiteten av analysen. Over alle kliniske studier i pegzilarginase ARG1-D-utviklingsprogrammet testet 12 av 48 pasienter (25 %) positivt for ADA-er mot PEG og/eller proteindelen av pegzilarginase, hvorav flertallet ble påvist tidlig etter første dose. Ingen analyse var tilgjengelig for påvisning av nøytraliserende antistoffer i løpet av det kliniske utviklingsprogrammet. ADA-ene var forbigående og ble løst ved fortsatt behandling. Forekomst av ADA-er ble forbundet med forbigående endringer i farmakokinetikken og farmakodynamikken til Loargys hos pasienter med ARG1-D.

Pediatrik populasjon

Flertallet av pasientene som ble behandlet med pegzilarginase i ARG1-D-utviklingsprogrammet, var pediatriske pasienter, hvorav 88 % (40/48) var barn (2–18 år). Sikkerhetsprofilen til pegzilarginase som vist i sikkerhetsdelen, anses derfor som representativ for pediatrik populasjon over 2 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Potensielle effekter av en overdose er sannsynligvis en overdreven farmakologisk effekt av pegzilarginase som fører til unormalt lave argininverdier i plasma (se pkt. 5.3).

I en onkologisk fase 1-studie hos pasienter med avanserte, solide tumorer fikk 1 pasient uaktsomt 1,6 mg/kg pegzilarginase (16 × anbefalt startdose på 0,1 mg/kg hos ARG1-D-pasienter). Pasienten utviklet kvalme, oppkast, diaré og fatigue og ble vellykket behandlet med intravenøs, støttende behandling uten følgesykdom.

Hvis det er mistanke om at en pasient har fått en overdose, skal nøye overvåkning og generelle støttende tiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer.
ATC-kode: A16A B24

Virkningsmekanisme

ARG1-D er en arvelig metabolsk sykdom karakterisert av manglende arginase 1-enzym, og forbundet med vedvarende økning av arginin i plasma som fører til sykdomsmanifestasjoner og progresjon av kliniske symptomer.

Pegzilarginase er et kobolt-substituert, rekombinant humant arginase 1-enzym konjugert med

5 kDa mPEG-bærere som erstatning for 6–12 mol mPEG per mol protein. Molekylmassen av konjugert protein er omtrent 224–344 kDa. mPEG-bæreren reduserer clearance av pegzilarginase, noe som fører til en forlenget halveringstid mens enzymets funksjon opprettholdes. Pegzilarginase skal erstatte den manglende aktiviteten til humant arginase 1-enzymet hos pasienter med ARG1-D. Pegzilarginase har vist å redusere arginin i plasma raskt og forsvarlig og omdanne det til urea og ornitin.

Farmakodynamiske effekter

Farmakodynamiske effekter av pegzilarginase har blitt evaluert hos voksne og pediatriske pasienter med ARG1-D over en variasjon av doser administrert både intravenøst og subkutan.

Intravenøs administrasjon av pegzilarginase førte til tidlige reduksjoner av argininverdier i plasma med median tid til nadir (laveste argininverdi) på 2–5 timer. Det forventes at argininverdier i plasma når steady state ved eller før uke 8 (se

Figur 1). Det forventes ikke at tiden det tar å nå disse nivåene, påvirkes av argininverdi i plasma ved baseline eller administrasjonsveien.

Argininverdier i plasma forble kontrollerte etter bytte fra intravenøs til subkutan administrasjon ved samme dose. Subkutan administrasjon førte til færre og kortere episoder av pegzilarginaseindusert hypoargininemi.

Tilsvarende signifikante økninger av ornitinverdier i plasma og reduksjon av guanidinforbindelser i plasma ble vist ved behandling med pegzilarginase.

Behandling med pegzilarginase målretter ikke forhøyede ammoniakkverdier i plasma direkte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av pegzilarginase ble vurdert i en multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert studie (CAEB1102-300A, «Study 300A») som omfattet 32 pediatriske og voksne pasienter mellom 2 og 29 år ved registrering med ARG1-D. Pasientene ble randomisert 2:1 til å få pegzilarginase eller placebo intravenøst én gang i uken ved en startdose på 0,1 mg/kg og titrert innenfor et område på 0,05–0,2 mg/kg. Alle pasientene skulle fortsette med tidligere forskrevet kostholdsplan og legemidler som fjerner ammoniakk, i hele studieperioden.

Det primære endepunktet vurderte reduksjonen av argininverdier i plasma fra baseline hos pasienter behandlet med pegzilarginase sammenlignet med placebo ved uke 24. De viktigste sekundære endepunktene ved vurdering av funksjonell mobilitet var Gross Motor Function Measure del E (GMFM-E, gå, løpe og hoppe) og 2-minutters gåtest (2MWT). Andelen pasienter som oppnådde argininverdier i plasma under mål i henhold til behandlingens retningslinjer (< 200 mikrometer) og innenfor normalområdet, samt effekten på GMFM del D (GMFM-D, stående), ble også evaluert som sekundære endepunkt.

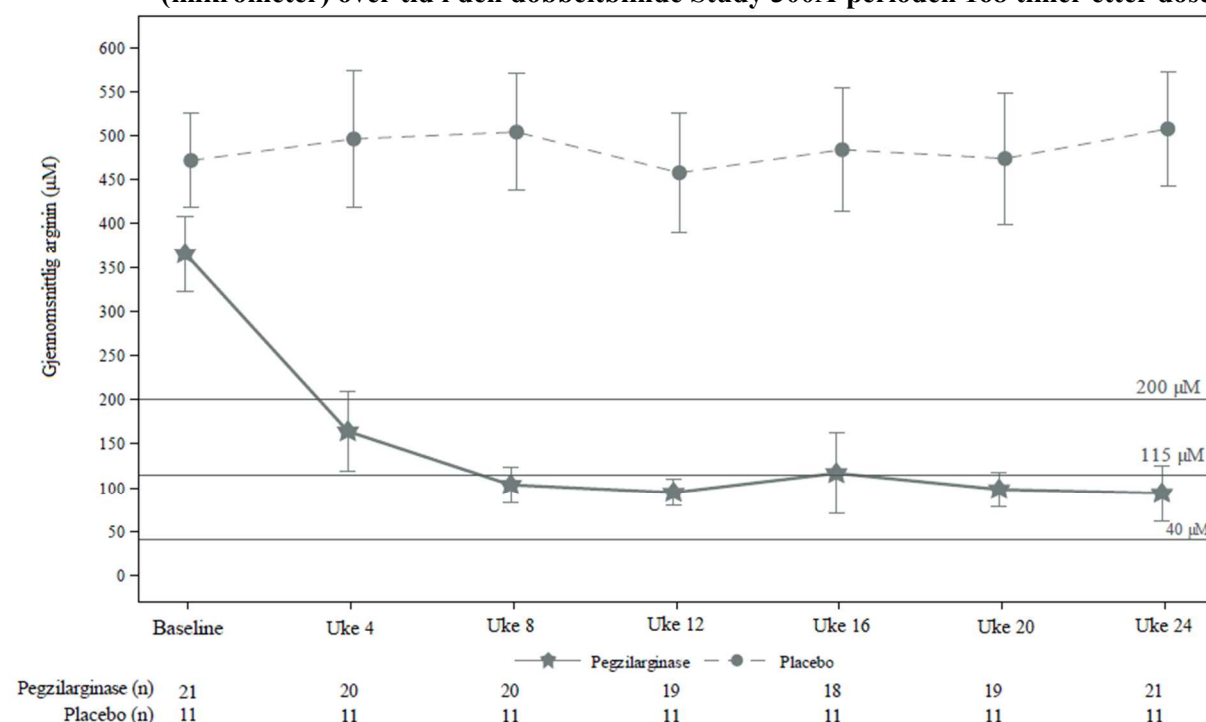
Behandling med pegzilarginase førte til en statistisk signifikant reduksjon av arginin i plasma sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$) etter 24 uker med behandling (tabell 2 og figur 1). Argininverdier i plasma under retningslinjens anbefalte mål og innenfor normalområdet, ble oppnådd hos 90,5 % av pegzilarginasebehandlede pasienter sammenlignet med 0 % av pasientene i placebodelen (tabell 2 og figur 1).

Tabell 2: Analyse av endepunkter for arginin i plasma i løpet av den dobbeltblinde Study 300A-perioden

	Pegzilarginase (n = 21)		Placebo (n = 11)	
Primært endepunkt: endring fra baseline til uke 24 (logg-transformert)				
	Baseline	Uke 24	Baseline	Uke 24
n	21	21	11	11
Geometrisk gjennomsnitt (µm) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Estimert reduksjon sammenlignet med baseline ved uke 24 (95 % KI)	76,7 % (−146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (−234,4 %, 232,4 %)	
Pegzilarginase, estimert reduksjon i forhold til placebo ved uke 24 (95 % KI) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-verdi ^a	< 0,0001			
Andel pasienter som oppnådde målverdier for arginin i plasma ved uke 24				
Andel pasienter som oppnådde retningslinjens anbefalte målverdier for arginin (< 200 µm)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Andel pasienter som oppnådde normale målverdier for arginin (definert som ≤ 115 µm)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^a Basert på en MMRM med kontroll, randomisert studiebehandling og interaksjon mellom kontroll og randomisert studiebehandling som effekter, og loggført baselineverdi inkludert som kovariat. Standard strukturtype av kovarians = ustrukturert. Estimert % reduksjon ved uke 24 ble basert på geometrisk gjennomsnittsratio og medfølgende 95 % KI. Forkortelser: KI = konfidensintervall. CV = variasjonskoeffisient.

Figur 1 Sammen drag av minste kvadrats gjennomsnittlige (95 % KI) argininverdier (mikrometer) over tid i den dobbeltblinde Study 300A-perioden 168 timer etter dose



Merknader: Anbefaling fra medisinsk retningslinje for arginin i plasma: < 200 mikrometer. Normalt område er definert som 40–115 mikrometer i klinisk studie. Fremskrivning fra siste observasjon (LOCF) ble brukt for manglende verdier ved uke 24.

Behandling med pegzilarginase førte også til numeriske trender av forbedring i mobilitet i forhold til placebo etter 24 uker som vurdert av GMFM-E-, 2MWT- og GMFM-D-ytelse (tabell 3).

Ved uke 24 oppfylte flere pasienter som ble behandlet med pegzilarginase, de definerte

responskriteriene for arginin og over flere mobilitetsdomener. 8 av 17 evaluerbare pasienter som ble behandlet med pegzilarginase, oppfylte kriteriene for respons i vurderinger av ≥ 2 nevrologisk funksjon i forbindelse med normalisering av argininverdier i plasma, hvorav 6 av responderne ikke hadde forverring i noen vurderinger. Uten behandling med pegzilarginase oppfylte ingen pasienter kriteriene for klinisk respons på 2 eller flere kliniske utfall.

Tabell 3: Analyse av sekundære mobilitetsendepunkter fra den dobbeltblinde Study 300A-perioden

	Pegzilarginase (n = 21)	Placebo (n = 11)
GMFM del E (endring fra baseline til uke 24)		
n	20	11
Gjennomsnitt (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
LS gjennomsnitt	4,2	-0,4
95 % KI for LS gjennomsnitt	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
LS gjennomsnittsforskjell (pegzilarginase – placebo) (95 % KI)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (endring fra baseline til uke 24)		
n	19	10
Gjennomsnitt (SD)	7,3 (30,64) meter	2,7 (19,66) meter
LS gjennomsnitt	7,4	1,9
95 % KI for LS gjennomsnitt	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
LS gjennomsnittsforskjell (pegzilarginase – placebo) (95 % KI)	5,5 (-15,6, 26,7)	
GMFM del D (endring fra baseline til uke 24)		
n	20	10
Gjennomsnitt (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
LS gjennomsnitt	2,7	0,4
LS gjennomsnittsforskjell (pegzilarginase – placebo) (95 % KI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Forkortelser: 2MWT = 2-minutters gåtest. KI = konfidensintervall. GMFM = Gross Motor Function Measure. LS = least squares (minste kvadraters). MMRM = mixed model repeated measures (blandet modell for gjentatte målinger). SD = standardavvik. SE = standardfeil.

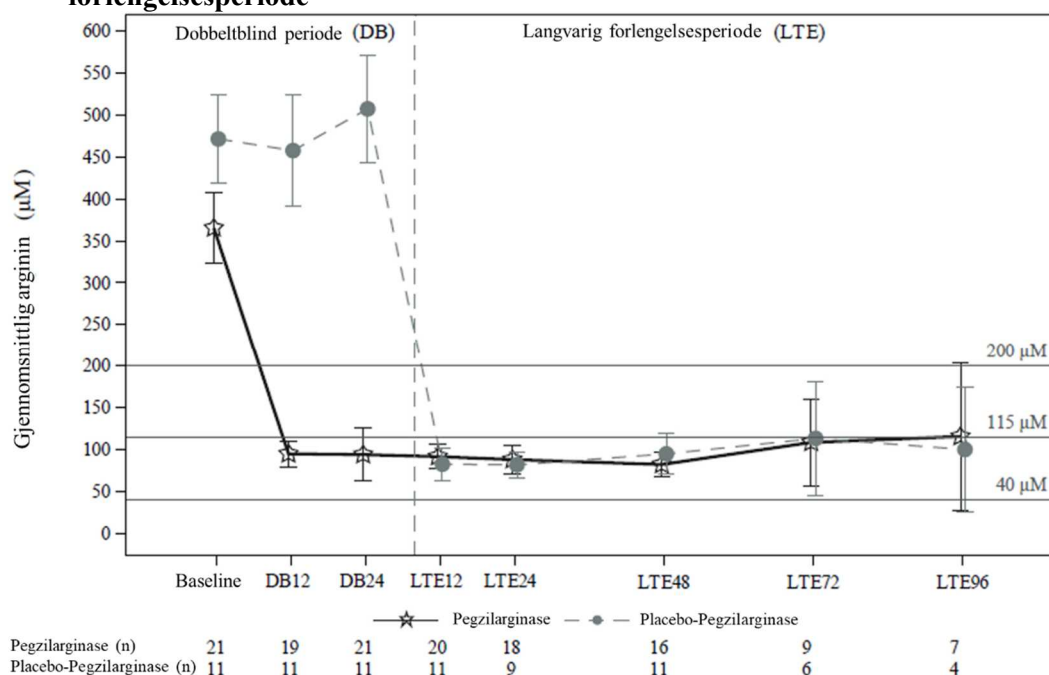
Merknad: Modellbaserte estimater (LS gjennomsnitt, forskjeller, 95 % KI-er og p-verdier) er basert på en MMRM-analyse med kontroll, randomisert studiebehandling og interaksjon mellom kontroll og randomisert studiebehandling og verdier ved baseline som kovariater, med mindre annet er registrert. Standard strukturtype av kovarians = ustrukturert.

Langvarig behandling av ARG1-D

Pediatrike og voksne pasienter som deltok i den dobbeltblinde perioden av Study 300A, var kvalifiserte til å fortsette behandling i en åpen forlengelsesperiode med behandling med pegzilarginase én gang i uken. 31 (n = 20 med pegzilarginase og n = 11 med placebo) av 32 pasienter deltok i forlengelsesperioden. Pasienter som hadde fått pegzilarginase, ble overført til subkutan administrasjon etter tidligst 8 uker med intravenøs behandling. Median varighet av eksponering for pegzilarginase i perioden for langvarig behandling med unntak av den dobbeltblinde perioden på 24 uker var 94 uker (område: 62 til 152 uker).

Pasienter som hadde fått pegzilarginase, viste vedvarende bedringer av argininverdier i plasma, GMFM-E- og GMFM-D-skåringer og 2MWT i løpet av den åpne forlengelsesperioden. Pasienter som først ble randomisert til placebo, og som ble behandlet med pegzilarginase i den åpne forlengelsesperioden, viste også lignende reduksjoner fra baseline av gjennomsnittlige argininverdier i plasma (figur 2).

Figur 2 Sammenheng av gjennomsnittlige argininverdier (mikrometer) over tid i den dobbeltblinde Study 300A-perioden 168 timer etter dose og langvarig forlengelsesperiode



Merknader: 95 % konfidensintervall av gjennomsnitt vises. Anbefaling fra medisinsk retningslinje for arginin i plasma: < 200 mikromol, normalt område er definert som 40–115 mikromol i klinisk studie. Fremskrivning fra siste observasjon (LOCF) ble brukt for manglende verdier ved uke 24 (DB24).

Forkortelser: DB = dobbeltblind periode, LTE = langvarig forlengelsesperiode

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Loargys i en eller flere undergrupper av den pediatrik populasjonen ved behandling av hyperargininemi (pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på «særskilt grunnlag». Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til pegzilarginase ble evaluert etter intravenøs og subkutan administrasjon hos voksne og pediatrik pasienter med ARG1-D. Farmakokinetisk analyse av populasjonen har blitt brukt til å karakterisere farmakokinetikken til pegzilarginase.

Følgende farmakokinetiske parametere ved steady state ble hentet ved bruk av endelig farmakokinetisk modell for populasjon (tabell 4). Endelig farmakokinetisk modell ble basert på data hentet fra 20 kvinnelige og 17 mannlige pasienter fra 2–31 år med kroppsvekt fra 12,2–76,7 kg. Doseområdet i de kliniske studiene var 0,015–0,2 mg/kg. Simulert dose i modellen var 0,1 mg/kg i 5 uker.

Tabell 4: Farmakokinetiske parametere ved steady state

	Pegzilarginase	
	Intravenøst	Subkutant
Eksposering ved steady state [C _{maks} (mikrog/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Eksposering ved steady state [AUC ₀₋₁₆₈ (t×mikrog/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t _{maks} (t)**	0,25 [^]	34 (22,0–46,0)

Forkortelser: AUC₀₋₁₆₈ = området under konsentrasjon-tid-kurven fra tiden 0 til 168 timer. C_{maks} = maksimal observert konsentrasjon. t_{1/2} = halveringstid. t_{maks} = tid til maksimal konsentrasjon

* Dataene som vises, er geometrisk gjennomsnitt og geometrisk variasjonskoeffisient (%)

** Dataene vises som [median (område)]

[^] For intravenøs dose samsvarer t_{maks} med tid til første målte farmakokinetiske dose. I disse simuleringene ble den første farmakokinetiske prøven angitt ved slutten av infusjonen (0,25 t etter dose) for alle pasienter uten variabilitet.

Simuleringer ble utført for en pasient med kroppsvekt på 31 kg.

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon var gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet 57 %, og maksimal konsentrasjon ble oppnådd omtrent 34 timer etter dose. Eksposering for pegzilarginase øker omtrent doseproporsjonalt med lineær farmakokinetikk over et doseområde på 0,04 til 0,2 mg/kg intravenøst og 0,06 til 0,2 mg/kg subkutant. Ubetydelig akkumulering ble observert etter ukentlig dosering.

Distribusjon

Pegzilarginase distribueres hovedsakelig i kretsløpssystemet med totalt distribusjonsvolum på omtrent 47 ml/kg, noe som er lik serumvolum hos mennesker. Farmakokinetikken ble best beskrevet med en farmakokinetisk modell for populasjon som omfattet to seksjoner (sentral og perifer).

Eliminasjon

Pegzilarginase er et pegylert, rekombinant humant enzym. PEG har blitt brukt som en bærer, for å forlenge halveringstiden av pegzilarginase sammenlignet med endogen arginase for å muliggjøre administrasjon én gang i uken. Pegzilarginase har en halveringstid på omtrent 50 timer basert på farmakokinetisk analyse av populasjonen. Det forventes at enzymet metaboliseres til små peptider og aminosyrer via katabolske baner. Pegzilarginase bruker 5 kDa PEG som elimineres via glomerulær filtrasjon i nyrene hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn ble ikke funnet å være signifikante kovariater når det ble tatt hensyn til kroppsvekten. Anti-PEG ADA-er ble ansett som en viktig kovariat på clearance. Denne effekten ble imidlertid observert med de første dosene, og det forventes at eksponering ved steady state ikke blir påvirket.

Nedsatt nyrefunksjon

Pegzilarginase har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det kan ikke utelukkes at eliminering av PEG er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Pegzilarginase har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Endringer i clearance av enzymet er forventet ettersom pegzilarginase metaboliseres via katabolske baner.

Kroppsvekt

Kroppsvekt hadde generelt en minimal innvirkning (< 20 %) på eksponeringen for pegzilarginase når dosering baseres på vekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi og/eller farmakologi hos dyr

Doseavhengig og kraftig appetittløshet og redusert kroppsvekt som skyldes markert og vedvarende argininmangel under normalområdet hos normale dyr (mus, rotter, kaniner og aper), ble observert i toksikologiske studier med enkeltdose og gjentatt dose samt utviklings- og reproduksjonstoksisitetsstudier med pegzilarginase. Disse funnene var reversible etter seponering av dose.

Reproduksjonstoksisitet hos hanner ble registrert hos én art, friske unge rotter, i de langsiktige studiene med pegzilarginase. De viktigste uønskede funnene ved dosenivåer $\geq 0,3$ mg/kg omfattet redusert vekt av testikler, sædblærer, bitestikler og prostata. Atrofi ble observert i seminiferøse tubuli. Funnene i organvekt hos hannrotter var reversible. Histopatologi bekreftet funn i testikler og bitestikler, noe som ikke var reversibelt i restitusjonsperioden på 6 uker. Det er imidlertid verdt å merke at den normale spermsyklusen er 9 uker. Disse effektene kan skyldes overdreven farmakologi hos normale dyr med normale sirkulerende argininverdier ved baseline. Relevansen for mennesker er imidlertid uklar.

Reproduksjons- og utviklingstoksikologi

Studier utført med pegzilarginase hos rotter og kaniner med normale sirkulerende argininverdier, viste maternal reproduksjonstoksisitet som er forbundet med vedvarende reduksjon av argininkonsentrasjoner i plasma under normalområdet i løpet av drektighet. Toksisiteter forbundet med forlenget overdreven farmakologi hos drektige dyr, var redusert maternal kroppsvekt, matinntak og gjennomsnittlig drektig livmorvekt og assosiert sekundær vekstretardasjon hos fosteret.

I pre- og postnatale utviklingstoksikologiske studier hos rotter med normale sirkulerende argininverdier viste hannrotteavkom av diegivende dyr dosert med 1 mg/kg pegzilarginase (omtrent 7 ganger human eksponering basert på AUC), mangler muligens på grunn av sekundære effekter relatert til overdreven farmakologi hos dyr med normale sirkulerende argininverdier (se pkt. 4.6).

Fertilitet

I løpet av fertilitetsvurderinger utført hos normale dyr med normale sirkulerende argininverdier, viste hannrotter dosert med 1 mg/kg, redusert spermproduksjon og motilitet. Hos naive hunnrotter paret med hanner behandlet med 1 mg/kg/dose i 8 uker før parring, omfattet pegzilarginase-relaterte effekter også en signifikant reduksjon av uterine implantasjonssteder og økt pre-implantasjonstap.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Dikaliumfosfat
Glyserol
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Loargys kan oppbevares i 2 timer ved romtemperatur opptil 25 °C etter at det er tatt ut av kjøleskapet.

Etter klargjøring

Kjemisk og fysisk stabilitet har blitt vist i 2 timer ved oppbevaring i romtemperatur på opptil 25 °C eller opptil 4 timer ved oppbevaring i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Hvis legemidlet ikke brukes innen disse tidsrammene, må det kasseres. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart etter klargjøring.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter klargjøring/fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning inneholder 1 hetteglass med 0,4 eller 1 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

0,4 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i et 3 ml hetteglass av type 1-glass med Fluorotec-belagt klorbutylgummipropp, aluminiumsforsegling og en blå «flip-off»-hette.

1 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i et 5 ml hetteglass av type 1-glass med teflonbelagt klorbutylgummipropp, aluminiumsforsegling og en hvit «flip-off»-hette.

Pakningsstørrelse av 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal ikke ristes.

Loargys skal brukes til intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon og skal administreres av helsepersonell. Subkutan hjemmeadministrasjon av pasient eller omsorgsperson kan vurderes ved behov (se pkt. 4.2).

Bruk aseptisk teknikk ved klargjøring og administrasjon av Loargys.

Klargjøringsinstruksjoner

- Fastsett totalvolumet av Loargys som skal administreres (og antall hetteglass som er nødvendig), basert på pasientens vekt og dosenivå (se pkt. 4.2).
- Ta hetteglasset/hetteglassene ut av kjøleskapet for å oppnå romtemperatur.
- Undersøk hetteglasset visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Loargys er en fargeløs til svakt gul eller svakt rosa, klar til svakt opaliserende væske, hovedsakelig fri for synlige partikler. Kasser alle hetteglass som ikke samsvarer med dette utseendet.

- Trekk tiltenkt dose inn i sprøyten. Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser.

For intravenøs administrasjon

- Fortynn injeksjonsvæske, oppløsning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) for å oppnå ønsket infusjonsvolum (maksimal pegzilarginasekonsentrasjon er 0,5 mg/ml).
- Administrer den intravenøse infusjonen i løpet av minst 30 minutter.
- Ikke bland andre legemidler med Loargys eller infunder andre legemidler samtidig via den samme intravenøse tilgangsslangen.

For subkutan administrasjon

- Administrer den ufortynnede oppløsningen som subkutan injeksjon i abdomenet, den laterale delen av låret eller siden eller baksiden av overarmene. Roter på injeksjonssteder mellom doser. Ikke injiser i arrvev eller områder som er røde, betente eller hovne.
- Unngå området rett rundt navlen ved injeksjon i abdomen.
- Hvis det er nødvendig med mer enn 1 injeksjon for én dose Loargys, skal injeksjonsstedene være minst 3 cm fra hverandre.

Kasser ikke-anvendt del av legemidlet.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/12/2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Sverige

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Loargys må innehaver av markedsføringstillatelsen i hver medlemsstat godta

innholdet og formatet i utdanningsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter av programmet, som avtalt med den nasjonale kompetente myndigheten.

Hovedmålene med programmet er å gi informasjon til personer som ikke er helsepersonell (pasienter og omsorgspersoner) om riktige administrasjonsteknikker for å håndtere den potensielle risikoen for legemiddelfeil samt minimere den potensielle risikoen for alvorlig overfølsomhetsreaksjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen i hver medlemsstat der Loargys er markedsført, skal sørge for at alle pasienter/omsorgspersoner som er forventet å administrere Loargys som en subkutan injeksjon hjemme, har tilgang til/forsynes med følgende opplæringsmateriell:

- Injeksjonsveiledning for pasienter og omsorgspersoner.

Opplæringsmaterialet for pasienter og omsorgspersoner skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Instruksjoner om viktigheten av riktig håndtering, klargjøring og administrasjon av Loargys for å redusere risikoen for legemiddelfeil.
- En detaljert beskrivelse av hvordan Loargys klargjøres og administreres.
- En beskrivelse av tegn og symptomer på alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.
- En beskrivelse av anbefalt fremgangsmåte hvis tegn og symptomer på overfølsomhet oppstår.
- Informasjon om viktigheten av å melde bivirkninger, inkludert overfølsomhet og legemiddelfeil.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: Innehaver av markedsføringstillatelsen skal utføre og sende inn resultatene av en studie hos pasienter, basert på data fra et register, for å samle inn informasjon om langvarig effekt / kliniske utfall hos pasienter med arginase 1-mangel (ARG1-D) behandlet med pegzilarginase.	Årlig (med årlig revurdering)
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal utføre og sende inn resultatene av en studie hos pasienter med arginase 1-mangel (ARG1-D), basert på data fra et register, for å karakterisere den langvarige effekten av pegzilarginase ytterligere.	Årlig (med årlig revurdering)
Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gi årlige oppdateringer om all ny informasjon vedrørende sikkerheten og effekten av pegzilarginase for å påse tilstrekkelig overvåking av sikkerhet og effekt av pegzilarginase i behandlingen av arginase 1-mangel (ARG1-D) hos voksne, ungdom og barn.	Årlig (med årlig revurdering)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Loargys 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
pegzilarginase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg pegzilarginase.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, dikaliumfosfat, glyserol, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass av 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 hetteglass av 1 ml
5 mg/1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan eller intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Loargys 5 mg/ml injeksjon/infusjon
pegzilarginase
S.C., I.V. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Subkutan bruk, intravenøs bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Loargys 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning pegzilarginase

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Loargys er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Loargys
3. Hvordan du får Loargys
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Loargys
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Loargys er og hva det brukes mot

Loargys inneholder virkestoffet pegzilarginase. Det er et modifisert humant enzym som produseres via rekombinant DNA-teknologi. Legemidlet brukes til å behandle arginase 1-mangel (ARG1-D), også kjent som hyperargininemi, hos voksne, ungdom og barn som er 2 år og eldre.

Pasienter med ARG1-D har lave verdier av et enzym som kaller arginase. Dette enzymet hjelper kroppen med å kontrollere verdien av arginin, en aminosyre som kroppen trenger for å lage proteiner. Hvis arginin ikke kontrolleres, kan det bygge seg opp i kroppen og forårsake symptomer, for eksempel problemer med muskelkontroll.

Loargys brukes i kombinasjon med andre måter å behandle sykdommen på. Dette kan omfatte:

- et kosthold med lavt proteininnhold
- kosttilskudd med viktige aminosyrer
- legemidler for å behandle andre symptomer på sykdommen, for eksempel legemidler som reduserer ammoniakkverdiene i kroppen

Slik virker Loargys

Pegzilarginase, virkestoffet i Loargys, virker på samme måte som det naturlige enzymet arginase som mangler eller ikke fungerer som det skal hos pasienter med ARG1-D. Dette reduserer argininverdiene i blodet og reduserer dermed sykdomssymptomer.

2. Hva du må vite før du får Loargys

Du skal ikke få Loargys

- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon overfor pegzilarginase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Loargys kan forårsake allergiske reaksjoner. Dette forekommer mest sannsynlig etter de første få

dosene, men kan også oppstå senere i behandlingen.

Hvis det er mulig, skal du avbryte administrasjonen umiddelbart og følge legens råd, inkludert å oppsøke øyeblikkelig hjelp hvis du opplever noen av følgende symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon: elveblest, generalisert kløe, tilsnøring i brystet, pustevansker eller lavt blodtrykk. Legen kan bestemme at du trenger ytterligere medisinsk behandling for å enten forebygge eller behandle en allergisk reaksjon.

Legen tar blodprøver under behandlingen for å kontrollere hvilken dose av Loargys som er riktig for deg.

Barn og ungdom

Legemidlet skal ikke brukes hos barn under 2 år, ettersom det ikke er kjent om Loargys er sikker og effektiv i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Loargys

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Loargys anbefales ikke til bruk dersom du er gravid.

Det er ikke kjent om legemidlet skilles ut i morsmelk. Dersom du ammer, må du be legen om råd før du bruker dette legemidlet. Legen hjelper deg med å bestemme om du skal slutte å amme eller avbryte behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Loargys har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Loargys inneholder natrium og kalium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt». Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som «kaliumfritt».

3. Hvordan du får Loargys

Du får Loargys av helsepersonell. Legen bestemmer hvilken mengde av Loargys du skal få.

Anbefalt startdose av Loargys er 0,1 mg per kilogram kroppsvekt én gang i uken. Lege kan øke eller redusere dosen for å ha kontroll på argininverdiene i blodet. Legen tar blodprøver regelmessig for å kontrollere argininverdiene i blodet og endrer dosen ved behov.

Loargys gis som en infusjon (drypp) direkte i blodåren eller som en injeksjon under huden i henhold til det legen mener er hensiktsmessig.

Legen kan bestemme at du kan få Loargys hjemme, som en injeksjon under huden. Når du har fått opplæring av lege eller sykepleier, kan du injisere Loargys på egen hånd. Se instruksjonene nedenfor i avsnitt 7.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dersom du får for mye av Loargys

Legen sørger for at du får riktig mengde av Loargys. Hvis du har fått for mye av Loargys, kan argininverdiene i blodet bli for lave. Symptomer kan omfatte kvalme, oppkast, diaré og tretthet. Hvis du eller lege mistenker at du har fått for mye av Loargys, skal du overvåkes nøye og få nødvendig behandling.

Dersom du har glemt å ta Loargys

Dersom du har glemt en dose av Loargys, må du snakke med lege for å planlegge den neste dosen så snart som mulig. Du skal ikke få dobbel dose som erstatning for en glemt dose, og det skal gå minst 4 dager mellom dosene.

Dersom du avbryter behandling med Loargys

Lege bestemmer om du skal avbryte behandling med Loargys. Hvis du avbryter behandling med Loargys, er det sannsynlig at argininverdiene i blodet øker igjen.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- Reaksjon på injeksjonsstedet. Symptomer kan omfatte smerter, hevelse, irritasjon, rødhet og utslett rundt injeksjonsstedet.
- Allergisk reaksjon (overfølsomhet). Symptomer kan omfatte hevelse i ansiktet, hudutslett, plutselig rødhet i hud (rødme) og pustevansker (dyspné).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Loargys

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Loargys kan oppbevares i 2 timer ved romtemperatur opptil 25 °C etter at det er tatt ut av kjøleskapet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Loargys

- Virkestoff er pegzilarginase.
- Hvert 0,4 ml hetteglass inneholder 2 mg pegzilarginase.
- Hvert 1 ml hetteglass inneholder 5 mg pegzilarginase.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, dikaliumfosfat, glyserol, saltsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.
Loargys inneholder natrium og kalium, se avsnitt 2.

Hvordan Loargys ser ut og innholdet i pakningen

Loargys er en fargeløs til svakt gul eller svakt rosa, klar til svakt opaliserende væske, i et hetteglass av klarglass.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass med enten 0,4 eller 1 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Du kan også finne dette pakningsvedlegget og opplæringsmateriale godkjent av myndighetene for dette legemidlet, ved å skanne QR-koden nedenfor med en smarttelefon eller ved å besøke nettstedet <http://www.loargyspatient.eu>



7. Bruksanvisning

Trinnene nedenfor beskriver hvordan Loargys klargjøres og gis hjemme, som en injeksjon under huden. Hvis du injiserer dette legemidlet på egen hånd, skal lege eller sykepleier gi deg opplæring i hvordan Loargys klargjøres og injiseres.

Ikke injiser dette legemidlet på egen hånd med mindre du har fått opplæring og forstår trinnene.

Lege forskriver riktig dose og sier hvilket volum (i ml) som skal injiseres. Du kan trenge mer enn ett hetteglass for å få riktig dose, og du må kanskje dele opp den totale dosen i mer enn én injeksjon. Lege eller sykepleier forteller deg nøyaktig hva som er riktig for deg.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk. Bruk alltid nytt/nye hetteglass for hver dose. Loargys skal ikke blandes med andre oppløsninger for injeksjon eller infusjon.

Skal ikke ristes.

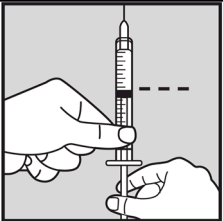
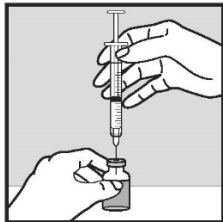
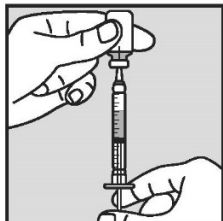
Klargjøring:

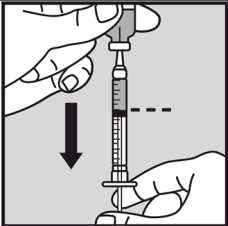
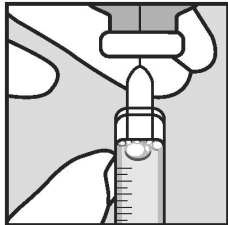
Sørg for at du har alt du trenger til injeksjonen(e):

- Loargys-hetteglass
- en sprøyte med delestreker
- 1 stor nål (f.eks. 18 gauge) per hetteglass for å trekke ut dosen
- 1 liten nål (f.eks. 26–27 gauge) per injeksjon
- injeksjonstørk
- gasbind
- plaster hvis det er nødvendig
- kanylebøtte

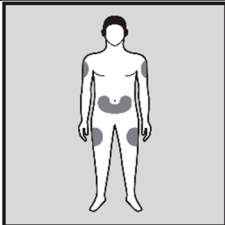
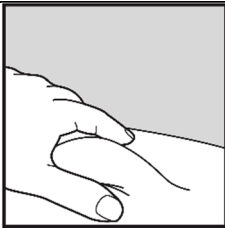
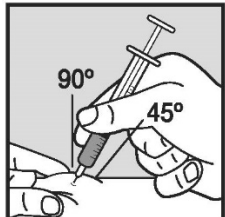
1. Kontroller navnet og styrken på hetteglasset/hetteglassene for å sørge for at de(t) inneholder riktig legemiddel, og at du har riktig antall hetteglass for hånden. Kontroller utløpsdatoen på esken. Ikke bruk produktet hvis det er utløpt.
2. Ta de(t) uåpnede Loargys-hetteglasset/hetteglassene ut av kjøleskapet 15 til 30 minutter før den planlagte injeksjonen for at oppløsningen skal nå romtemperatur. Ikke bruk ekstern varme.
3. Vask hendene.
4. Oppløsningen i hetteglasset skal være fargeløs til svakt gul eller svakt rosa, klar til svakt opaliserende (perlelignende). Ikke bruk oppløsningen hvis den er uklar eller inneholder synlige partikler.
5. Sett hetteglasset på en ren, flat overflate. Fjern «flip-off»-hetten av plast fra hetteglasset.
6. Tørk over toppen av hetteglasset med et injeksjonstørk, og la det lufttørke. Ikke berør toppen av hetteglasset eller la noe annet komme i kontakt med det når det er tørket.

Slik trekker du ut oppløsning fra hetteglasset:

1. Fest en stor nål til sprøyten med delestreker. Fjern nålehetten.	
2. Trekk stampelet tilbake for å trekke inn luft i sprøyten med delestreker tilsvarende volumet som skal trekkes ut av hetteglasset (i ml).	
3. Ha hetteglasset på en flat overflate, og før nålen sakte gjennom gummi-forseglingen og inn i hetteglasset. a) For ett eller det første hetteglasset: Nålespissen skal ikke komme i kontakt med oppløsningen for å unngå skumdannelse. Fortsett til trinn 4. b) For etterfølgende hetteglass: Snu hetteglasset opp-ned og sikre at nålespissen er i luftrommet over oppløsningen for å unngå skumdannelse.	 
4. Skyv stampelet sakte for å injisere luften i hetteglasset.	

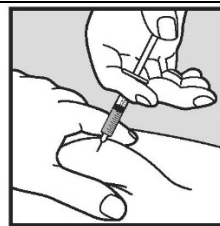
5. Ha nålen i hetteglasset, og hold det opp-ned. Med nålen i oppløsningen trekker du stempelet sakte mot merket tilsvarende volumet du trenger.	
6. Før du fjerner nålen fra hetteglasset, må du se etter luftbobler i oppløsningen i sprøyten. Hvis du ser bobler, må du fortsette å holde hetteglasset opp-ned med nålen pekende oppover. Dunk fingeren forsiktig mot sprøytesylindere. Når alle luftboblene er i toppen, skyver du forsiktig på stempelet for å skyve ut boblene gjennom nålen.	
7. Kontroller volumet som skal gis (i ml), mot delestrekene på sprøyten for å sikre at du har trukket ut riktig mengde oppløsning.	
8. Trekk nålen ut av hetteglasset, sett nålehetten på igjen, og kast den i kanylebøtten.	
9. Du må kanskje bruke flere hetteglass for å trekke ut hele volumet (i ml). For å gjøre dette må du gjenta trinnene 1–8 ovenfor for hvert hetteglass som kreves for å oppnå den totale dosen (i ml), eller som du har blitt vist av legen eller sykepleieren. Følg alltid instruksene som du har fått av legen eller sykepleieren. Merk at for hvert nytt hetteglass, må du også bruke en ny nål.	
10. Sett en liten nål på den fylte sprøyten. Ikke ta av nålehetten. Kontroller at nålen sitter godt. Merk: Hvis oppløsningen ikke skal brukes umiddelbart, må du beskytte sprøyten mot lys. Etter klargjøring kan Loargys oppbevares i romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 2 timer før administrasjon. Etter denne tiden skal klargjort Loargys ikke brukes og må kastes.	

Slik gir du dosen:

1. Fjern nålehetten. Hold sprøyten med nålen pekende opp, og dunk fingeren mot sprøytesylindere for å fjerne alle luftbobler. Kontroller visuelt at volumet i sprøyten er riktig. Volumet per injeksjon skal ikke overskride 1 ml. Hvis det gjør det, skal flere injeksjoner injiseres på forskjellige steder.	
2. Velg et injeksjonssted (magen, siden av låret eller siden eller baksiden av overarmene). Roter på injeksjonssteder mellom doser. Ikke injiser i arrvev eller områder som er røde, betente eller hovne. Unngå området rett rundt navlen ved injeksjon i abdomen. Hvis det er nødvendig med mer enn 1 injeksjon for én dose Loargys, skal injeksjonsstedene være minst 3 cm fra hverandre.	
3. Rengjør injeksjonsstedet med et injeksjonstørk, og la huden tørke.	
4. Klyp huden på valgt injeksjonssted forsiktig mellom tommelen og pekefingeren.	
5. Hold sprøyten som en blyant eller dartpil. Før nålen inn i den hevede huden i en vinkel på 45 til 90°.	

6. Mens du fortsetter å klype huden, skal du skyve stempelet sakte inn til du har injisert ønsket volum.

Husk: Hvis du må injisere et volum på mer enn 1 ml av Loargys, må du bytte injeksjonssted og sørge for at det nye injeksjonsstedet er mer enn 3 cm unna. Skyv stempelet sakte ned til du har injisert ønsket volum. Gjenta til du har injisert den totale dosen (i ml). Bruk alltid en ny, liten nål for hver injeksjon.



7. Fjern sprøyten ved å trekke den rett ut. Slipp huden og press gasbind mot injeksjonsstedet i noen få sekunder. Ta på plaster ved behov.

8. Kast brukt sprøyte, nåler og hetter i kanylebøtten. Brukte hetteglass skal kastes i henhold til lokale retningslinjer selv om de ikke er tomme.

Skriv ned injeksjonsdatoen og alle stedene du injiserte. Dette bidrar til at du bruker et annet injeksjonssted for neste injeksjon.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Loargys skal brukes til intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon. Bruk aseptisk teknikk ved klargjøring og administrasjon av Loargys.

Skal ikke ristes.

Klargjøringsinstruksjoner

- Fastsett totalvolumet av Loargys som skal administreres (og antall hetteglass som er nødvendig), basert på pasientens vekt og dosenivå.
- Ta hetteglasset/hetteglassene ut av kjøleskapet for å oppnå romtemperatur.
- Undersøk hetteglasset visuelt for partikler og misfarging før administrasjon.
 - Loargys er en fargeløs til svakt gul eller svakt rosa, klar til svakt opaliserende væske, hovedsakelig fri for synlige partikler.
 - Kasser alle hetteglass som ikke samsvarer med dette utseendet.
- Trekk tiltenkt dose inn i sprøyten.
- Kjemisk og fysisk stabilitet for den klargjorte dosen har blitt vist i 2 timer ved oppbevaring i romtemperatur på opptil 25 °C eller opptil 4 timer ved oppbevaring i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Hvis legemidlet ikke brukes innen disse tidsrammene, må det kasseres. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering.

For intravenøs administrasjon

- Fortynn med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå ønsket infusjonsvolum (maksimal pegzilarginasekonsentrasjon er 0,5 mg/ml).
- Administrer den intravenøse infusjonen i løpet av minst 30 minutter.
- Ikke bland andre legemidler med Loargys eller infunder andre legemidler samtidig via den samme intravenøse tilgangsslangen.

For subkutan administrasjon

- Administrer den fortynnede oppløsningen som subkutan injeksjon i abdomenet, den laterale delen av låret eller siden eller baksiden av overarmene. Roter på injeksjonssteder mellom doser.
- Ikke injiser i arrvev eller områder som er røde, betente eller hovne.
- Unngå området rett rundt navlen ved injeksjon i abdomen.
- Hvis det er nødvendig med mer enn 1 injeksjon for én dose Loargys, skal injeksjonsstedene være minst 3 cm fra hverandre.

Kasser ikke-anvendt del av legemidlet.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.