

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loargys 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/wlewu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy Loargys składa się z podstawionego kobaltem rekombinowanego ludzkiego enzymu arginazy-1, wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli*, który jest kowalencyjnie związany z glikolem metoksypolietylenowym (ang. *methoxypolyethylene glycol*, mPEG).

Moc produktu leczniczego Loargys wskazuje ilość cząsteczki argininy w pegzylarginazie bez uwzględniania nośnika mPEG.

Każda fiolka o objętości 0,4 ml zawiera 2 mg pegzylarginazy (5 mg pegzylarginazy na ml).

Każda fiolka o objętości 1 ml zawiera 5 mg pegzylarginazy (5 mg pegzylarginazy na ml).

Siły działania tego produktu leczniczego nie należy porównywać z siłą działania innego pegylowanego lub niepegylowanego białka należącego do tej samej klasy terapeutycznej (patrz punkt 5.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/wlewu (wstrzyknięcie/wlew)

Płyn bezbarwny do lekko żółtawego lub lekko różowego, przejrzysty do lekko opalizującego.

pH: 7,0–7,6

Osmolalność: 250–305 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Loargys jest wskazany do stosowania w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Loargys jest przeznaczony do długotrwałego leczenia pacjentów z ARG1-D w połączeniu z indywidualnie dobranym leczeniem, takim jak ograniczanie białka w diecie,

suplementacja aminokwasami i leczenie farmakologiczne, w tym z użyciem zmiataczy azotu.

Produkt leczniczy Loargys należy podawać we wlewie dożylnym lub wstrzyknięciu podskórnym, w tej samej dawce. W badaniach klinicznych leczenie rozpoczęto w postaci podawania dożylnego, a następnie – najwcześniej po 8 tygodniach – zmieniono na podawanie podskórne (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Loargys wynosi 0,1 mg/kg mc. raz na tydzień. Aby osiągnąć cele terapeutyczne, dawkę można zwiększać lub zmniejszać o 0,05 mg/kg mc. W badaniach klinicznych ARG1-D nie badano dawek większych niż 0,2 mg/kg na tydzień.

Przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać wyjściowe stężenie argininy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia dawkę tygodniową należy dostosować na podstawie stężenia argininy w osoczu sprzed podania dawki leku, tak aby stężenie argininy w osoczu mieściło się w normie. Aby zmaksymalizować czas w obrębie normy, dawkę należy dostosować tak, aby docelowo stężenie argininy w osoczu sprzed podania dawki leku mieściło się w pobliżu górnej granicy normy (GGN) (patrz punkt 5. 1). Dostosowanie dawki powinno zwykle opierać się na dwóch kolejnych pomiarach, a pierwszą taką ocenę należy przeprowadzić po 4 tygodniach podawania leku. Po każdym dostosowaniu dawki mającym na celu ocenę wpływu zmiany dawki zaleca się kontrolowanie stężenia argininy w osoczu co tydzień, przez 2 tygodnie.

Po ustaleniu indywidualnego poziomu dawki zaleca się kontrolowanie stężenia argininy w osoczu zgodnie ze standardowymi klinicznymi wizytami kontrolnymi, w odstępach nie dłuższych niż 3–6 miesięcy.

U pacjentów, którym podaje się produkt leczniczy Loargys, należy stosować zwalidowane metody kontroli stężenia argininy, ponieważ standardowe metody nie są odpowiednie, aby kontrolować resztkową aktywność enzymatyczną pegzylarginazy po pobraniu próbek i mogą prowadzić do sztucznie zaniżonego stężenia argininy i nieprawidłowej modyfikacji dawki (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Loargys. Pacjentom nie należy podawać 2 dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki, a przerwa między dawkami powinna wynosić co najmniej 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Loargys u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Dane nie są dostępne.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przewiduje się, by zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Loargys (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Loargys u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dane nie są dostępne. Nie przewiduje się, by zaburzenia czynności nerek miały wpływ na zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Loargys (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych jest takie samo jak u dorosłych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Loargys

u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Loargys jest przeznaczony do wlewu dożylnego lub wstrzyknięcia podskórnego i powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

W stosownych przypadkach po co najmniej 8 tygodniach leczenia można rozważyć podanie podskórne w domu przez pacjenta lub opiekuna, po ustaleniu stabilnej dawki podtrzymującej i uznaniu, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest niskie (patrz punkt 4.4). Przed podaniem leku we własnym zakresie pacjent lub opiekun muszą zostać odpowiednio przeszkoleni.

Fiolka z produktem leczniczym Loargys jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Dawkę całkowitą i objętość produktu leczniczego Loargys do podania (oraz liczbę potrzebnych fiolek) należy określić na podstawie masy ciała pacjenta (kg) i poziomu dawki (mg/kg).

- Dawkę całkowitą należy obliczyć na podstawie pożądanego poziomu dawki w mg/kg, a masę ciała pacjenta zaokrąglić do liczby całkowitej.

$$\text{Dawka całkowita (mg)} = \text{Masa ciała pacjenta (kg)} \times \text{Poziom dawki (mg/kg mc.)}$$

- Objętość roztworu do podania należy obliczyć na podstawie obliczonej Dawki całkowitej i Mocy roztworu. Zaokrąglić obliczoną objętość do najbliższej 0,1 ml.

$$\text{Objętość produktu leczniczego Loargys (ml)} = \frac{\text{Dawka całkowita (mg)}}{\text{Moc roztworu (5 mg/ml)}}$$

- Liczbę potrzebnych fiolek należy obliczyć na podstawie obliczonej Objętości produktu leczniczego Loargys. Jedna fiołka produktu leczniczego Loargys zawiera 0,4 ml lub 1 ml roztworu.

Podanie dożylnie

- W przypadku wlewu dożylnego produkt leczniczy Loargys należy rozcieńczyć i podawać przez co najmniej 30 minut.
- Instrukcja dotycząca przygotowania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podanie podskórne

- Instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Loargys po podaniu dożylnym i podskórnym występowały reakcje nadwrażliwości (takie jak obrzęk twarzy, wysypka, zaczerwienienie twarzy, duszność). Reakcje występowały zazwyczaj po kilku pierwszych dawkach, jednak mogą wystąpić później w trakcie leczenia. Dodatkowe informacje znajdują się w punkcie 4.8.

Początkowe podawanie produktu leczniczego Loargys powinno odbywać się pod obserwacją lekarską.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Leczenie reakcji nadwrażliwości może obejmować czasowe przerwanie podawania, zmniejszenie szybkości wlewu lub włączenie leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. W ciężkich przypadkach konieczne może być przerwanie podawania i leczenie adrenaliną. U pacjentów, u których wcześniej wystąpiła reakcja nadwrażliwości związana ze stosowaniem pegzylarginazy, należy rozważyć premedykację z użyciem leku przeciwhistaminowego i (lub) kortykosteroidu.

W przypadku podawania leku w warunkach domowych przez osobę nienależącą do fachowego personelu medycznego pacjent powinien zostać poinformowany o wczesnych objawach ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech i niedociśnienie. Należy rozważyć przepisanie leku na leczenie potencjalnie ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Pacjentom należy również doradzić, co mają robić w przypadku wystąpienia objawów ciężkiej nadwrażliwości, w tym konieczności niezwłocznego zgłoszenia się po pomoc medyczną.

Kontrolowanie stężenia argininy w osoczu

Pegzylarginaza będzie zakłócać rutynową analizę laboratoryjną argininy, powodując błędne małe pomiary z powodu degradacji argininy po pobraniu. Należy poinformować laboratorium, że pacjent jest leczony produktem leczniczym, który metabolizuje argininę i zmniejsza stężenie argininy. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Loargys należy stosować alternatywne zatwierdzone procedury pobierania próbek w celu pomiaru argininy. Dotyczy to również próbek do pobierania krwi z oznaczeniem CE, zawierających inhibitor enzymu nor-NOHA.

Populacje niebadane w badaniach klinicznych

Brak jest danych z badań klinicznych dotyczących stosowania leku u pacjentów w średnim i podeszłym wieku z długotrwałymi zaburzeniami ruchowymi lub u pacjentów ze stężeniem argininy zbliżonym do 200 μM stosujących wyłącznie dietę ograniczającą spożycie białka. Ekstrapolacja wyników leczenia pokazanych w populacji objętej badaniem klinicznym jest niejasna (patrz punkt 5.1). W przypadku tych pacjentów stosunek korzyści do ryzyka należy ustalać indywidualnie.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w każdej dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Pegzylarginaza jest rekombinowanym enzymem ludzkim, w związku z czym nie oczekuje się interakcji z lekami zależnymi od cytochromu P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pegzylarginazy u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania pegzylarginazy w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pegzylarginaza przenika do mleka ludzkiego lub zwierzęcego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Loargys, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne żadne dane z badań u ludzi. W badaniach na zwierzętach pegzylarginaza wpływała na spermatogenezę i zmniejszała płodność u samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Loargys nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (13,6%) i nadwrażliwość (12,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocenę działań niepożądanych przeprowadzono na podstawie ekspozycji na lek 48 pacjentów chorujących na ARG1-D (8 osób dorosłych i 40 dzieci w wieku od 2 do 31 lat w czasie włączania do badania), przy czym leczenie trwało maksymalnie około 5 lat i objęło trzy badania kliniczne.

Działania niepożądane podzielono według klasyfikacji układów i narządów systemu MedDRA i częstości w Tabeli 1 poniżej. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Ze względu na niewielki rozmiar bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w populacji z ARG1-D (N = 48) nie można było wiarygodnie określić częstości występowania działań niepożądanych dla: „niezbyt często”, „rzadko” i „bardzo rzadko”.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości z objawami takimi jak: obrzęk twarzy, wysypka, zaczerwienienie twarzy i duszność.

W badaniach klinicznych, przy podawaniu dożylnym u 6 z 48 (12,5%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Loargys wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe zgodne z reakcją nadwrażliwości lub mogące mieć z nią związek. Reakcje występowały zazwyczaj po podaniu kilku pierwszych dawek. Reakcje te były łagodne lub umiarkowane i ustępowały samoistnie lub szybko po zastosowaniu standardowego leczenia. Żadna reakcja nie doprowadziła do przerwania leczenia. W badaniach klinicznych premedykację z użyciem niesedacyjnych leków przeciwhistaminowych rozpatrywano indywidualnie przed podaniem leku (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości, nawet z udziałem pacjentów, którym produkt leczniczy podawano podskórnie i którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwhistaminowe.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 6 z 44 (13,6%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Loargys po podaniu podskórnym. Objawy przedmiotowe i podmiotowe to: ból, rumień, obrzęk, podrażnienie i wysypka w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter łagodny i ustępowały samoistnie lub podczas standardowego leczenia bez przerwania dawkowania.

Immunogenność

Istnieje potencjał immunogenności na pegylowane białka terapeutyczne. Obserwowana częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) zależy w dużym stopniu od czułości i swoistości badania. We wszystkich badaniach klinicznych w ramach programu prac rozwojowych nad stosowaniem pegzylarginazy przeciw chorobie ARG1-D, 12 z 48 uczestników (25%) uzyskało pozytywny wynik testu na obecność ADA przeciw PEG i lub cząsteczce białkowej pegzylarginazy, przy czym większość wykryto wcześniej po podaniu pierwszej dawki. W trakcie programu rozwoju klinicznego nie był dostępny żaden test do wykrywania przeciwciał neutralizujących. ADA miały charakter przejściowy i zanikały w trakcie dalszego leczenia. Obecność ADA była związana z przejściowymi zmianami farmakokinetyki i farmakodynamiki produktu leczniczego Loargys u pacjentów z ARG1-D.

Dzieci i młodzież

Większość pacjentów leczonych pegzylarginazą w programie prac rozwojowych nad ARG1-D to dzieci i młodzież, spośród których 40 z 48 (88%) to dzieci (2–18 lat). Z tego względu profil bezpieczeństwa pegzylarginazy przedstawiony w punkcie dotyczącym bezpieczeństwa stosowania uznaje się za reprezentatywny dla dzieci i młodzieży w wieku powyżej 2 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Możliwym skutkiem przedawkowania może być nadmierne działanie farmakologiczne pegzylarginazy, skutkujące nieprawidłowo małym stężeniem argininy w osoczu (patrz punkt 5.3).

W onkologicznym badaniu fazy I u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, 1 uczestnik przypadkowo otrzymał 1,6 mg/kg mc. pegzylarginazy (16-krotna zalecana dawka początkowa wynosząca 0,1 mg/kg mc. u pacjentów z ARG1-D). U pacjenta wystąpiły nudności, wymioty, biegunka i zmęczenie, wobec których zastosowano leczenie wspomagające, dożylnie bez następstw.

Pacjentów, u których podejrzewa się przedawkowanie, należy bardzo uważnie kontrolować i wdrożyć ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy.
Kod ATC: A16AB24

Mechanizm działania

ARG1-D to dziedziczna choroba metaboliczna, charakteryzująca się niedoborem enzymu arginazy-1 i związana z trwałym wzrostem stężenia argininy w osoczu, co prowadzi do powstania objawów choroby i progresji objawów klinicznych.

Pegzylarginaza jest podstawionym kobaltem rekombinowanym ludzkim enzymem arginazą-1 sprzężonym z nośnikami mPEG o masie 5 kDa i stopniu podstawienia 6-12 moli mPEG na mol białka. Masa cząsteczkowa sprzężonego białka wynosi około 224-344 kDa. Nośnik mPEG zmniejsza klirens pegzylarginazy, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania, przy jednoczesnym zachowaniu funkcji enzymu. Pegzylarginaza ma zastąpić niedostateczną aktywność ludzkiego enzymu arginazy-1 u pacjentów z ARG1-D. Wykazano, że pegzylarginaza szybko i trwale zmniejsza stężenie argininy w osoczu i przekształca ją w mocznik i ornitynę.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne pegzylarginazy oceniano u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z ARG1-D z zastosowaniem różnych dawek podawanych zarówno dożylnie, jak i podskórnie.

Dożylne podawanie pegzylarginazy skutkowało wczesnym obniżeniem stężenia argininy w osoczu, przy medianie czasu do nadiru (najniższego stężenia argininy) wynoszącej 2–5 godzin. Należy się spodziewać, że arginina w osoczu osiągnie stan stacjonarny w 8. tygodniu lub przed upływem 8. tygodnia (zob. Rys. Rysunek). Nie oczekuje się, aby na czas osiągnięcia tych poziomów miała wpływ wyjściowa wartość argininy w osoczu lub droga podania.

Stężenie argininy w osoczu pozostawało pod kontrolą po zmianie z podawania dożylnego na podskórne w tej samej dawce, przy czym podanie podskórne doprowadziło do mniejszej liczby i krótszych epizodów hipoarginemii wywołanej pegzylarginazą.

W trakcie leczenia pegzylarginazą wykazano istotne zwiększenie stężenia ornityny w osoczu i zmniejszenie stężenia związków guanidyny w osoczu. Leczenie pegzylarginazą nie jest bezpośrednio ukierunkowane na podwyższenie stężenia amoniaku w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pegzylarginazy oceniano w wieloośrodkowym badaniu

prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, (CAEB1102-300A, „Study 300A”), w którym wzięło udział 32 dzieci i dorosłych w wieku od 2 do 29 lat w czasie włączenia do badania z ARG1-D. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania pegzylarginazy lub placebo dożylnie raz w tygodniu w dawce początkowej 0,1 mg/kg mc. i zwiększanej w zakresie od 0,05 mg do 0,2 mg/kg mc. Przez cały okres badania wszyscy uczestnicy mieli kontynuować stosowanie wcześniej przepisane schematu żywieniowego i zmiataczy amoniaku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył oceny zmniejszenia się – od wartości wyjściowej – stężenia argininy w osoczu u osób leczonych pegzylarginazą w porównaniu z grupą placebo w 24. tygodniu. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi oceniającymi mobilność funkcjonalną były: wskaźnik umiejętności motoryki dużej, część E (ang. *Gross Motor Function Measure Part E* GMFM-E – chodzenie, bieganie, skakanie) oraz 2-minutowy test marszu (ang. *2-minute walk test*, 2MWT). Ponadto jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano odsetek pacjentów uzyskujących stężenie argininy w osoczu poniżej wartości docelowej według wytycznych dotyczących leczenia (<200 µM) i w prawidłowym zakresie, a także wpływ na GMFM część D (GMFM-D, pozycja stojąca).

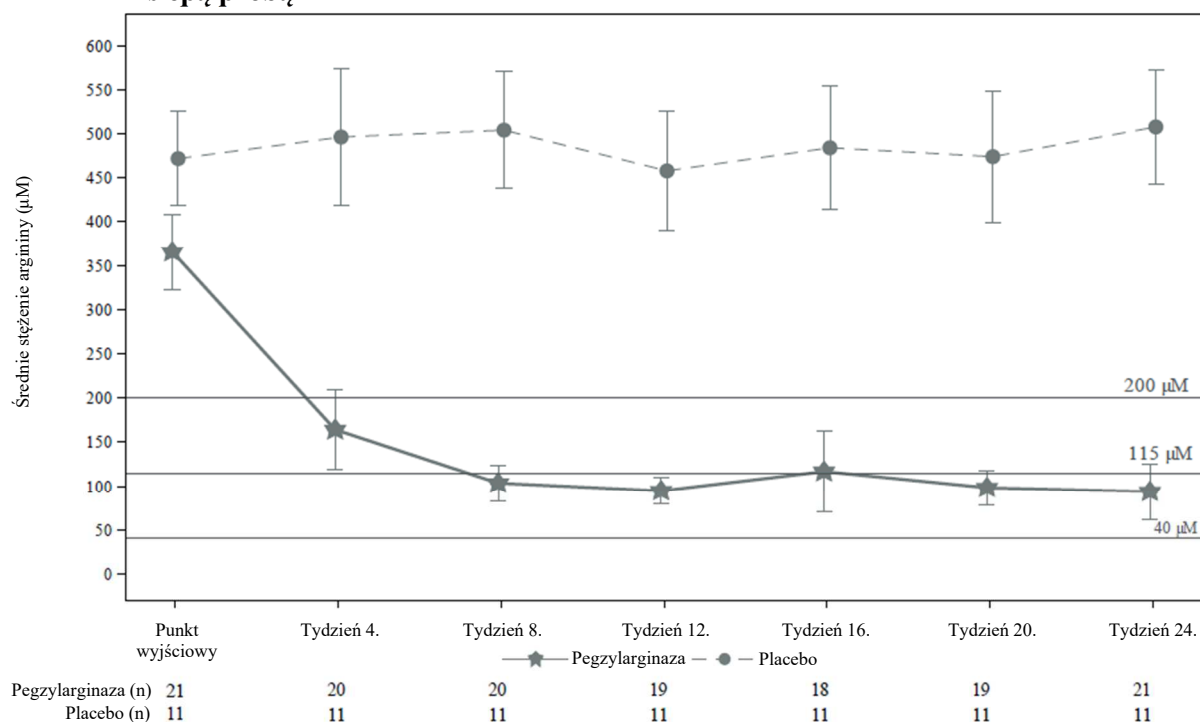
Leczenie pegzylarginazą spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie stężenia argininy w osoczu w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$) po 24 tygodniach leczenia (Tabela 2 i Rysunek 1). Stężenie argininy w osoczu poniżej zalecanej wartości docelowej i w prawidłowym zakresie uzyskano u 90,5% pacjentów leczonych pegzylarginazą w porównaniu do 0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (Tabela 2 i Rysunek 1).

Tabela 2: Analiza punktów końcowych stężenia argininy w osoczu w badaniu 300A prowadzonym w okresie podwójnie ślepej próby

	Pegzylarginaza (n=21)		Placebo (n=11)	
Pierwszorzędowy punkt końcowy: Zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia (przekształcona logarytmicznie)				
	Punkt wyjściowy	Tydzień 24.	Punkt wyjściowy	Tydzień 24.
n	21	21	11	11
Średnia geometryczna (µM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Szacowane zmniejszenie w 24. tygodniu w porównaniu z punktem wyjściowym (95% CI)	76,7% (-146,7%, 300,1%)		0,0% (-234,4%, 232,4%)	
Szacowane zmniejszenie pegzylarginazy w 24. tygodniu w porównaniu z placebo (95% CI) ^a	76,7% (67,1%, 83,5%)			
wartość p ^a	<0,0001			
Odsetek uczestników uzyskujących docelowe stężenie argininy w osoczu w 24. tygodniu				
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zalecane w wytycznych docelowe stężenie argininy (<200 µM)	19 (90,5%)			0 (0%)
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli prawidłowe docelowe stężenie (zdefiniowany jako <115 µM)	19 (90,5%)			0 (0%)

^a Na podstawie MMRM z wizytą, randomizowanym leczeniem w ramach badania oraz interakcją między wizytą a randomizowanym leczeniem w ramach badania jako wynikami oraz zarejestrowanym punktem wyjściowym uwzględnionym jako kowariantem. Typ domyślnej struktury kowariancji = nieustrukturyzowana. Szacowane % zmniejszenie w 24. tygodniu oparto na stosunku średniej geometrycznej i towarzyszącym mu 95% CI; Skróty: CI = przedział ufności; CV = współczynnik zmienności.

Rysunek 1 Podsumowanie średniej najmniejszych kwadratów (95% CI) stężeń argininy w czasie 168 godzin po podaniu dawki (μM) w czasie w badaniu 300A z podwójnie ślepą próbą



Uwagi: Zalecenie medyczne dla argininy w osoczu: $<200 \mu\text{M}$; prawidłowy zakres zdefiniowany jako $40\text{--}115 \mu\text{M}$ w badaniu klinicznym. W przypadku brakujących wartości w 24. tygodniu zastosowano technikę LOCF, w której brakujące dane zastępuje się ostatnim dostępnym pomiarem (ang. *last observation carried forward*, LOCF).

Leczenie pegylarginazą wykazało również liczbowe trendy poprawy mobilności w porównaniu z placebo po 24 tygodniach, oceniane na podstawie wyników GMFM-E, 2MWT i GMFM-D (Tabela 3).

W 24. tygodniu większa liczba pacjentów leczonych pegylarginazą spełniła zdefiniowane kryteria odpowiedzi dotyczące argininy, jak również w wielu obszarach mobilności. Ośmiu z 17 ocenianych pacjentów leczonych pegylarginazą spełniło kryteria odpowiedzi w ≥ 2 ocenach funkcji neuromotorycznych, w połączeniu z normalizacją stężenia argininy w osoczu, przy czym u 6 z tych pacjentów w żadnej z ocen nie wystąpiło pogorszenie. Bez leczenia pegylarginazą żaden pacjent nie spełnił kryteriów odpowiedzi klinicznej w odniesieniu do 2 lub więcej wyników klinicznych.

Tabela 3: Analiza drugorzędowych punktów końcowych mobilności w badaniu 300A prowadzonym w okresie podwójnie ślepej próby

	Pegzylarginaza (n=21)	Placebo (n=11)
GMFM pozycja E (zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia)		
n	20	11
Średnia (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Średnia najmniejszych kwadratów (LS)	4,2	-0,4
95% CI dla średniej LS	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Średnia różnica LS (Pegzylarginaza - Placebo) (95% CI)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia)		
n	19	10
Średnia (SD)	7,3 (30,64) metra	2,7 (19,66) metra
Średnia najmniejszych kwadratów (LS)	7,4	1,9
95% CI dla średniej LS	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Średnia różnica LS (Pegzylarginaza – Placebo) (95% CI)	5,5 (-15,6, 26,7)	
GMFM pozycja D (zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia)		
n	20	10
Średnia (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Średnia najmniejszych kwadratów (LS)	2,7	0,4
Średnia różnica LS (Pegzylarginaza - Placebo) (95% CI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Skróty: 2MWT = 2-minutowy test marszu; CI = przedział ufności; GMFM = wskaźnik umiejętności motoryki dużej; LS = najmniejsze kwadraty, MMRM = model mieszany dla powtarzanych pomiarów; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy.

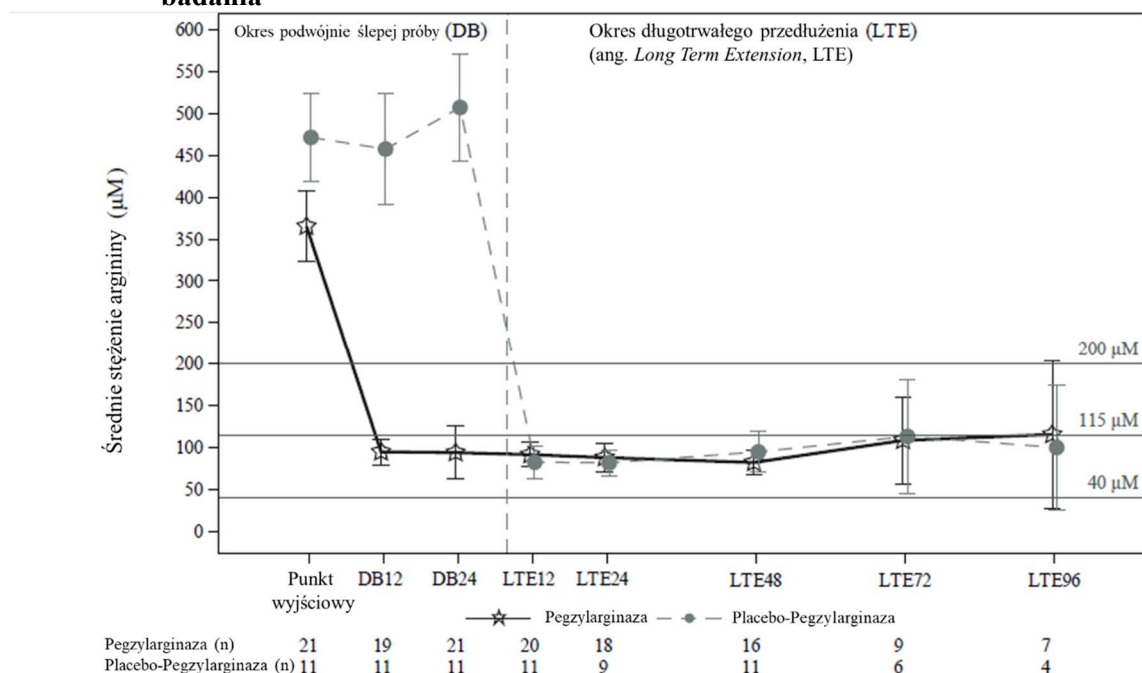
Uwaga: O ile nie zaznaczono inaczej, szacunki oparte na modelu (średnie LS, różnice, 95% CI i wartości p) są oparte na analizie MMRM z wizytą, randomizowanym leczeniem w ramach badania i interakcją między wizytą a randomizowanym leczeniem w ramach badania oraz punktem wyjściowym jako współzmiennymi. Typ domyślnej struktury kowariancji = nieustrukturyzowana.

Długotrwałe leczenie ARG1-D

Dzieci, młodzież i dorośli, którzy uczestniczyli w okresie podwójnie ślepej próby w badaniu 300A, kwalifikowali się do kontynuowania leczenia w okresie przedłużenia prowadzonego metodą otwartej próby z pegzylarginazą podawaną raz w tygodniu. W okresie przedłużenia badania wzięło udział trzydziestu jeden (n=20 pegzylarginaza i n=11 placebo) z 32 pacjentów. Osoby, które wcześniej otrzymywały pegzylarginazę, przestawiono na schemat podawania podskórnego najwcześniej po 8 tygodniach leczenia dożylnego. Mediana czasu trwania ekspozycji na pegzylarginazę w długookresowym badaniu przedłużonym, z wyłączeniem trwającego 24 tygodnie okresu badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, wynosiła 94 tygodni (zakres: od 62 do 152 tygodni).

Podczas przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby, u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali pegzylarginazę, wykazano trwałą poprawę stężenia argininy w osoczu, wyników GMFM- E i GMFM- D oraz 2MWT. Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy placebo i leczenia pegzylarginazą w okresie przedłużenia prowadzonego metodą otwartej próby również wykazywali podobne zmniejszenie średniego stężenia argininy w osoczu (Rysunek 2) w stosunku do wartości wyjściowej.

Rysunek 2 Podsumowanie średnich stężeń argininy w czasie 168 godzin po podaniu dawki (μM) w okresach badania 300A z podwójnie ślełą próbą i długotrwałego przedłużonego badania



Uwagi: Pokazany jest 95% przedział ufności średniej; zalecenie medyczne dla argininy w osoczu: $<200 \mu\text{M}$; prawidłowy zakres zdefiniowany jako $40\text{--}115 \mu\text{M}$ w badaniu klinicznym. W przypadku brakujących wartości w tygodniu 24 (DB24) wykorzystano ostatnią obserwację przeniesioną dalej (ang. *last observation carried-forward*, LOCF).

Skróty: DB = okres badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, LTE = okres długotrwałego badania przedłużonego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Loargys w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperargininemii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne (FK) pegzylarginazy oceniano po podaniu dożylnym i podskórnym u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z ARG1-D. Do określenia farmakokinetyki pegzylarginazy stosuje się farmakokinetyczną analizę populacyjną.

Następujące parametry FK w stanie stacjonarnym uzyskano przy użyciu ostatecznego modelu farmakokinetyki populacyjnej (Tabela 4). Ostateczny model farmakokinetyczny oparto na danych uzyskanych od 20 kobiet i 17 mężczyzn w wieku od 2 do 31 lat o masie ciała $12,2\text{--}76,7 \text{ kg}$. W badaniach klinicznych zakres dawkowania wynosił $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/kg mc}$. Symulowana dawka w modelu wynosiła $0,1 \text{ mg/kg mc}$ przez 5 tygodni.

Tabela 4: Parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym

	Pegzylarginaza	
	Dożylnie	Podskórnice
Ekspozycja w stanie stacjonarnym [C _{max} (μg/ml)]*	2,48 (19,9%)	0,579 (19,9%)
Ekspozycja w stanie stacjonarnym [AUC ₀₋₁₆₈ (h×μg/ml)]*	108 (18,3%)	61,3 (18,3%)
t _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0 - 46,0)

Skróty: AUC₀₋₁₆₈ = pole pod krzywą stężenia i czasu od czasu 0 do 168 godzin; C_{max} = maksymalne obserwowane stężenie; t_{1/2} = okres półtrwania; t_{max} = czas do maksymalnego stężenia

* Pokazane dane to średnia geometryczna i geometryczny współczynnik zmienności (%)

** Dane pokazane jako [mediana (zakres)]

[^] W przypadku podawania dożylnego wartość t_{max} odpowiada czasowi pierwszej zmierzonej próbki FK. W tych symulacjach pierwsza próbka FK została ustawiona na koniec wlewu (0,25 godziny po podaniu) dla wszystkich pacjentów bez zmienności.

Symulacje przeprowadzono dla pacjenta o masie ciała 31 kg.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym średnia bezwzględna biodostępność wynosiła 57%, a maksymalne stężenie osiągnęto po około 34 godzinach od podania. Ekspozycja na pegzylarginazę rośnie w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki, z liniowym charakterem parametrów FK, w zakresie dawek od 0,04 do 0,2 mg/kg mc. podawanych dożylnie i od 0,06 do 0,2 mg/kg mc. podawanych podskórnice. Po cotygodniowym dawkowaniu zaobserwowano nieznaczną kumulację.

Dystrybucja

Pegzylarginaza jest dystrybuowana głównie w układzie naczyniowym, a całkowita objętość dystrybucji wynosi około 47 ml/kg mc., co jest zbliżone do objętości surowicy ludzkiej. Farmakokinetykę najlepiej opisano za pomocą modelu populacyjnego FK, który obejmował dwa kompartmenty (centralny i obwodowy).

Eliminacja

Pegzylarginaza jest pegylowanym rekombinowanym enzymem ludzkim. Aby umożliwić podawanie raz w tygodniu, użyto PEG jako nośnik do wydłużenia okresu półtrwania pegzylarginazy w porównaniu z endogenną arginazą. Na podstawie populacyjnej analizy FK stwierdzono, że okres półtrwania pegzylarginazy wynosi około 50 godzin. Oczekuje się, że enzym będzie metabolizowany do małych peptydów i aminokwasów w szlakach katabolicznych. Pegzylarginaza wykorzystuje PEG o masie 5 kDa, który jest eliminowany poprzez filtrację kłębuszkową nerek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Szczególne grupy pacjentów

Po uwzględnieniu masy ciała nie stwierdzono, aby wiek i płeć były istotnymi współzmiennymi. Przeciwciała przeciwleukowe przeciw PEG uznano za istotną zmienną wpływającą na klirens, jednak działanie to zaobserwowano w przypadku dawek początkowych i oczekuje się, że nie wpłynie ono na ekspozycję w stanie stacjonarnym.

Zaburzenia czynności nerek

Pegzylarginazy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie można wykluczyć, że eliminacja PEG zmniejszy się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Pegzylarginazy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy spodziewać się zmian w klirensie tego enzymu, ponieważ pegzylarginaza jest metabolizowana przez szlaki kataboliczne.

Masa ciała

Ogólnie masa ciała miała minimalny wpływ (<20%) na ekspozycję na pegzylarginazę, gdy dawkowanie było oparte na masie ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia lub farmakologia zwierząt

W badaniach toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz w badaniach toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa z użyciem pegzylarginazy obserwowano zależną od dawki i niepożądaną utratę apetytu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała, przypisywane znacznemu i utrzymującemu się niedoborowi argininy poniżej prawidłowego zakresu u zdrowych zwierząt (myszy, szczury, króliki i małpy). Objawy te były odwracalne po przerwaniu podawania leku.

W długotrwałych badaniach z użyciem pegzylarginazy odnotowano toksyczny wpływ na rozrodczość samców u zdrowych młodych szczurów jednego gatunku. Główne działania niepożądane przy dawkach $\geq 0,3$ mg/kg obejmowały: zmniejszenie masy jąder, pęcherzyków nasiennych, najądrzy i gruczołu krokowego oraz zanik kanalików nasiennych. Zmiany masy narządów płciowych samców szczurów były odwracalne. Badanie histopatologiczne potwierdziło wyniki w jądrach i najądrzach, które nie były odwracalne w okresie rekonwalescencji wynoszącym 6 tygodni; warto jednak zauważyć, że prawidłowy cykl spermatogenezy wynosi 9 tygodni. Działania te mogą wynikać z nasilonej farmakologii u zdrowych zwierząt, u których stężenie argininy we krwi w punkcie wyjściowym było prawidłowe. Nie jest jednak jasne, czy ma to znaczenie dla ludzi.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Badania przeprowadzone z użyciem pegzylarginazy u szczurów i królików mających prawidłowe stężenie argininy we krwi wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość matek, związany z utrzymującym się spadkiem stężenia argininy w osoczu poniżej prawidłowego zakresu podczas ciąży. Działania toksyczne związane z długotrwałą nasiloną farmakologią u ciężarnych zwierząt obejmowały zmniejszenie masy ciała matki, zmniejszenie spożycia pokarmu oraz zmniejszenie średniej masy macicy w ciąży i związane z tym wtórne opóźnienie wzrostu płodu.

W badaniach toksykologicznych rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów z prawidłowym stężeniem argininy we krwi, potomstwo samców szczurów karmionych dawką 1 mg/kg pegzylarginazy (około 7-krotność narażenia człowieka na podstawie AUC) wykazywało niedobory prawdopodobnie spowodowane wtórnymi skutkami związanymi z nasiloną farmakologią u zwierząt z prawidłowym stężeniem argininy we krwi (patrz punkt 4.6).

Płodność

Podczas oceny płodności, przeprowadzonej u zdrowych zwierząt z prawidłowym stężeniem argininy we krwi, samce szczurów, którym podano dawkę 1 mg/kg, wykazały zmniejszenie wytwarzania i ruchliwości plemników. Ponadto u samic szczurów, które nie były wcześniej leczone, sparowanych z samcami leczonymi w dawce 1 mg/kg/dawkę przez 8 tygodni przed kryciem, działania związane z pegzylarginazą obejmowały znaczne ograniczenie miejsc zagnieżdżenia w macicy i zwiększoną utratę ciąży przed zagnieżdżeniem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Dipotasu fosforan
Glicerol
Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Loargys można przechowywać przez 2 godziny w temperaturze pokojowej do 25°C.

Po przygotowaniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 2 godziny w przypadku przechowywania w temperaturze pokojowej do 25°C lub do 4 godzin w przypadku przechowywania w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Jeśli produkt nie zostanie użyty w tych ramach czasowych, należy go wyrzucić. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty natychmiast po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z 0,4 ml lub 1 ml roztworu do wstrzykiwań/wlewu.

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań/wlewu w fiolce ze szkła typu I o pojemności 3 ml z korkiem pokrytym gumą chlorobutyłową powlekanym warstwą fluorotec, aluminiowym uszczelnieniem i odrywanym kapsłem koloru niebieskiego.

1 ml roztworu do wstrzykiwań/wlewu w fiolce ze szkła typu I o pojemności 5 ml z korkiem pokrytym gumą chlorobutyłową powlekanym warstwą teflonu, aluminiowym uszczelnieniem i odrywanym kapsłem koloru białego.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wstrząsać.

Produkt leczniczy Loargys jest przeznaczony do wlewu dożylnego lub wstrzyknięcia podskórnego i powinien być podawany przez fachowy personel medyczny. W stosownych przypadkach można rozważyć podanie podskórne w domu, wykonane przez pacjenta lub opiekuna (patrz punkt 4.2).

Przygotowywanie i podawanie produktu leczniczego Loargys musi odbywać się z zachowaniem techniki aseptycznej.

Instrukcja przygotowania

- Całkowitą objętość produktu leczniczego Loargys do podania (i liczbę potrzebnych fiolek) należy określić na podstawie masy ciała pacjenta i poziomu dawki (patrz punkt 4.2).
- Wyjąć fiolkę(-i) z lodówki, aby osiągnęła(-y) temperaturę pokojową.
- Przed podaniem fiolek należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Produkt leczniczy Loargys ma postać bezbarwnego do lekko żółtawego lub lekko różowego, przejrzystego do lekko opalizującego płynu, zasadniczo pozbawionego widocznych cząstek obcych. Fiolki, które nie odpowiadają temu wyglądowi, należy wyrzucić.
- Pobrać do strzykawki właściwą dawkę produktu. Warunki przechowywania produktu leczniczego opisano w punkcie 6.3.

Podanie dożylne

- Rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać właściwą objętość wlewu (maksymalne stężenie pegzylarginazy 0,5 mg/ml).
- Wlew dożylny podawać przez co najmniej 30 minut.
- Nie mieszać innych produktów leczniczych z produktem leczniczym Loargys ani nie podawać innych produktów leczniczych jednocześnie tą samą linią dożylną.

Podanie podskórne

- Nierozcieńczony roztwór podawać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch, boczną część uda lub w boczną bądź tylną część ramienia. Zmieniać miejsca wstrzyknięcia kolejnych dawek. Nie wstrzykiwać w tkankę bliznowatą lub obszary zaczerwienione, objęte stanem zapalnym lub opuchnięte.
- W przypadku wstrzyknięć w brzuch, unikać obszaru bezpośrednio otaczającego pępek.
- Jeżeli do podania pojedynczej dawki produktu leczniczego Loargys potrzebne jest więcej niż 1 wstrzyknięcie, miejsca wstrzyknięć powinny być oddalone od siebie o co najmniej 3 cm.

Niewykorzystaną część produktu leczniczego należy wyrzucić.

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Immedica Pharma AB
113 63 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO

OBROTU

EU/1/23/1774/001

EU/1/23/1774/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/12/2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 Karolina Północna
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Sztokholm
Szwecja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Loargys do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym rejestracyjnym zawartość i format programu szkoleniowego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program szkoleniowy ma na celu dostarczenie osobom nienależącym do fachowego personelu medycznego (pacjentom i opiekunom) instrukcji dotyczących właściwych technik podawania produktu służących wyeliminowaniu potencjalnego ryzyka wystąpienia błędów w leczeniu, jak również zminimalizowaniu potencjalnego ryzyka wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien dopilnować, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Loargys znajduje się w obrocie, wszyscy pacjenci lub opiekunowie, którzy mają podawać produkt leczniczy Loargys w postaci wstrzyknięcia podskórnego w warunkach domowych, otrzymali następujące materiały szkoleniowe:

- Instrukcja podawania wstrzyknięć dla pacjentów i opiekunów

Materiały szkoleniowe dla pacjentów i opiekunów powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- instrukcje dotyczące znaczenia właściwego obchodzenia się z produktem leczniczym Loargys, jego przygotowania i podawania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia błędów w leczeniu;
- szczegółowy opis przygotowania i podawania produktu leczniczego Loargys;
- opis przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich reakcji nadwrażliwości;
- opis zalecanego sposobu działania w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości;
- informacje na temat znaczenia zgłaszania działań niepożądanych, w tym wystąpienia nadwrażliwości i błędów w leczeniu.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Badanie skuteczności stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Post authorisation efficacy study</i> , PAES): W celu zebrania informacji na temat długoterminowej skuteczności/wyników klinicznych u pacjentów z niedoborem arginazy-1 (ARG1-D) leczonych pegzylarginazą, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie z udziałem pacjentów, na podstawie danych z rejestru, i przedłożyć jego wyniki.	Corocznie (wraz z coroczną ponowną oceną)
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania pegzylarginazy podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie z udziałem pacjentów z niedoborem arginazy-1 (ARG1-D), na podstawie danych z rejestru, i przedłożyć jego wyniki.	Corocznie (wraz z coroczną ponowną oceną)
W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pegzylarginazy w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci, podmiot odpowiedzialny będzie dostarczać coroczne aktualizacje wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pegzylarginazy.	Corocznie (wraz z coroczną ponowną oceną)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Loargys 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/wlewu
pegzylarginaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy mililitr roztworu zawiera 5 mg pegzylarginazy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sodu chlorek, potasu diwodorofosforan, dipotasu fosforan, glicerol, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań/wlewu

1 fiolka o pojemności 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 fiolka o pojemności 1 ml
5 mg/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA(DROGI) PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania podskórnego i dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Immedica Pharma AB
113 63 Sztokholm
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1774/001

EU/1/23/1774/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Loargys 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/wlewu
pegzylarginaza
podanie podskórne, podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie podskórne, podanie dożylne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

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

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Loargys 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/wlewu pegzylarginaza

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Loargys i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Loargys
3. Jak przyjmować lek Loargys
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Loargys
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Loargys i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną zawartą w leku Loargys jest pegzylarginaza, która jest zmodyfikowanym enzymem ludzkim wytwarzanym metodą rekombinacji DNA. Lek stosuje się w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również jako hiperargininemia, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

U pacjentów z ARG1-D występuje mała aktywność enzymu zwanego arginazą. Enzym ten pomaga kontrolować w organizmie stężenie argininy, aminokwasu potrzebnego organizmowi do wytwarzania białek. Jeśli stężenie argininy nie jest kontrolowane, może gromadzić się w organizmie i powodować objawy, takie jak trudności w kontrolowaniu mięśni.

Lek Loargys stosuje się w skojarzeniu z innymi metodami leczenia choroby. Należą do nich m.in.:

- dieta o małej zawartości białka;
- suplementy diety zawierające niezbędne aminokwasy;
- leki łagodzące inne objawy choroby, takie jak leki obniżające stężenie amoniaku w organizmie.

Jak działa lek Loargys

Pegzylarginaza, substancja czynna leku Loargys, działa w sposób podobny do działania naturalnego enzymu arginazy, którego brakuje lub który nie działa prawidłowo u pacjentów z ARG1-D. Działanie to obniża stężenie argininy we krwi i w ten sposób łagodzi objawy choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Loargys

Kiedy nie stosować leku Loargys

- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja alergiczna na pegzylarginazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Loargys może wywoływać reakcje alergiczne. Ich wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne po kilku pierwszych dawkach, ale może również wystąpić później w trakcie leczenia.

Jeśli to możliwe, natychmiast przerwać podawanie i postępować zgodnie z zaleceniem lekarza, w tym niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów ciężkiej reakcji alergicznej: pokrzywka, uogólniony świąd, uczucie ucisku w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu lub niskie ciśnienie krwi. Lekarz może zdecydować o włączeniu dodatkowego leczenia, aby zapobiec wystąpieniu lub konieczności leczenia reakcji alergicznej.

W trakcie leczenia lekarz przeprowadzi badania krwi, w celu sprawdzenia, jaka dawka leku Loargys jest odpowiednia dla pacjenta.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie wiadomo, czy lek Loargys jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek Loargys a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się stosowania leku Loargys u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią, przed przyjęciem leku powinna zwrócić się do lekarza po poradę. Lekarz pomoże podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o przerwaniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Loargys nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Loargys zawiera sód i potas

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w każdej dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak przyjmować lek Loargys

Lek Loargys będzie podawany przez personel medyczny. Lekarz zdecyduje o dawce leku Loargys podawanej pacjentowi.

Zalecana dawka początkowa leku Loargys wynosi 0,1 mg na kilogram masy ciała przyjmowana raz na tydzień. Lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę, aby utrzymać stężenie argininy we krwi pod kontrolą. Lekarz będzie regularnie przeprowadzać badania krwi, aby sprawdzić stężenie argininy we krwi i w razie konieczności zmienić dawkę leku.

Lek Loargys podaje się we wlewie dożylnym lub we wstrzyknięciu podskórnym, w zależności od decyzji lekarza.

Lekarz może podjąć decyzję o podawaniu leku Loargys w domu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Po przeszkoleniu przez lekarza lub pielęgniarkę pacjent może samodzielnie wstrzykiwać lek Loargys. Patrz instrukcje w punkcie 7 poniżej.

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie tak, jak to opisano w niniejszej ulotce dla pacjenta lub według zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Loargys

Lekarz dopilnuje, aby pacjent otrzymał odpowiednią ilość leku Loargys. W przypadku podania zbyt dużej dawki leku Loargys stężenie argininy we krwi może być za małe. Objawami tego mogą być: nudności, wymioty, biegunka i zmęczenie. Jeżeli pacjent lub lekarz podejrzewa, że przyjął więcej leku Loargys niż powinien, pacjenta należy bardzo dokładnie obserwować i w razie konieczności rozpocząć leczenie.

Pominięcie zastosowania leku Loargys

W przypadku pominięcia dawki leku Loargys należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu zaplanowania kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Przerwa między dawkami powinna wynosić co najmniej 4 dni.

Przerwanie stosowania leku Loargys

Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać stosowanie leku Loargys. W przypadku przerwania stosowania leku Loargys stężenie argininy we krwi prawdopodobnie ponownie wzrośnie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Objawami mogą być: ból, obrzęk, podrażnienie, zaczerwienienie i wysypka w miejscu wstrzyknięcia.
- Reakcja alergiczna (nadwrażliwość). Objawami mogą być: obrzęk twarzy, wysypka skórna, nagłe zaczerwienienie skóry i trudności z oddychaniem (duszność).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Loargys

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki lek Loargys można przechowywać przez 2 godziny w temperaturze pokojowej do 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Loargys

- Substancją czynną leku jest pegzylarginaza.
 - Każda fiolka o pojemności 0,4 ml zawiera 2 mg pegzylarginazy.
 - Każda fiolka o pojemności 1 ml zawiera 5 mg pegzylarginazy.
 - Pozostałe składniki to: sodu chlorek, potasu diwodorofosforan, dipotasu fosforan, glicerol, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwania.
- Lek Loargys zawiera sód i potas, patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Loargys i co zawiera opakowanie

Lek Loargys ma postać bezbarwnego do lekko żółtawego lub lekko różowego, przejrzystego do lekko opalizującego płynu, w przezroczystej szklanej fiolce.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z 0,4 ml lub 1 ml roztworu do wstrzykiwań/wlewu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Immedica Pharma AB
113 63 Sztokholm
Szwecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki .

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Niniejszą ulotkę i [zatwierdzone przez organy rejestracyjne materiały szkoleniowe dotyczące tego leku](#) można również uzyskać, skanując poniższy kod QR za pomocą smartfonu, lub na stronie internetowej <http://www.loargyspatient.eu>.



7. Instrukcja użycia

W poniższych krokach opisano sposób przygotowania i podawania leku Loargys w domu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. W przypadku samodzielnego wstrzykiwania leku lekarz lub pielęgniarka przeszkoli pacjenta w zakresie przygotowania i wstrzyknięcia leku Loargys.

Pacjent może rozpocząć samodzielne wstrzykiwanie tylko, jeśli odbył szkolenie i zrozumiał kroki z instrukcji użycia.

Lekarz zaleci odpowiednią dawkę i poinformuje pacjenta, jaką objętość (w ml) należy wstrzyknąć. Do uzyskania prawidłowej dawki może być potrzebna więcej niż jedna fiolka. Konieczne może też być podzielenie dawki całkowitej na więcej niż jedno wstrzyknięcie. Lekarz lub pielęgniarka powiedzą dokładnie, co jest dla pacjenta odpowiednie.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Do każdej dawki należy zawsze używać nowej fiolki.

Leku Loargys nie należy mieszać z innymi roztworami do wstrzykiwań lub wlewu.

Nie wstrząsać.

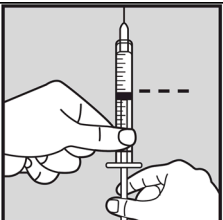
Przygotowanie:

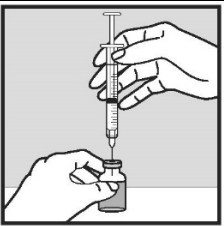
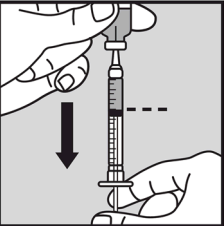
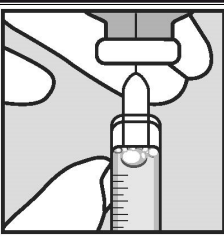
Pacjent powinien się upewnić, że ma wszystko, co jest potrzebne do wstrzyknięcia:

- fiolka (fiolki) leku Loargys
- strzykawka z podziałką
- 1 duża igła (np. o rozmiarze 18 G) na fiolkę, w celu pobrania dawki do strzykawki
- 1 mała igła (np. o rozmiarze 26-27 G) na każde wstrzyknięcie
- waciki nasączone alkoholem
- gaza
- plaster, jeżeli jest potrzebny
- pojemnik na ostre przedmioty

Sprawdzić nazwę i moc fiolki (fiolek), aby upewnić się, że zawiera ona (zawierają one) właściwy lek i że przygotowana jest odpowiednia liczba fiolek. Sprawdzić termin ważności podany na pudełku tekturowym. Nie stosować, jeżeli termin ważności produktu upłynął.
1. 15 do 30 minut przed planowanym wstrzyknięciem należy wyjąć nieotwartą fiolkę (nieotwarte fiolki) leku Loargys z lodówki, tak aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową. Nie stosować zewnętrznego źródła ciepła.
2. Umyć ręce.
3. Roztwór w fiolce powinien być bezbarwny do lekko żółtawego lub lekko różowego, przejrzysty do lekko opalizującego (perłowy). Nie stosować, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera widoczne cząstki.
4. Umieścić fiolkę na czystej, płaskiej powierzchni. Zdjąć plastikowy kapsel z fiolki.
5. Przetrzeć górną część fiolki wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia. Nie dotykać górnej części fiolki i nie pozwolić, aby po przetarciu dotknęła ona czegokolwiek innego.

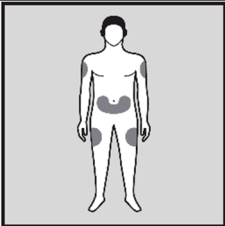
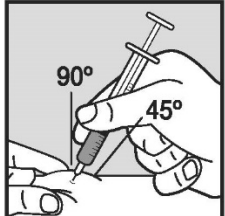
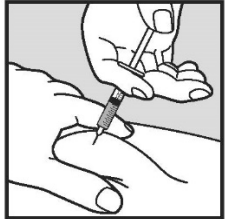
Pobieranie roztworu z fiolki:

1. Przymocować dużą igłę do strzykawki z podziałką. Ściągnąć osłonę z igły.	
2. Odciągnąć tłok strzykawki, tak aby pobrać powietrze do strzykawki z podziałką, w ilości równej objętości do pobrania z fiolki (w ml).	

3. Trzymać fiolkę na płaskiej powierzchni, powoli wprowadzić igłę przez gumową uszczelkę do fiolki. a) W przypadku pojedynczej lub pierwszej fiolki: Końcówka igły nie powinna dotknąć roztworu, aby uniknąć powstania piany. Przejść do kroku 4. b) W przypadku kolejnej fiolki (kolejnych fiolek): Obrócić fiolkę do góry dnem, upewnić się, że końcówka igły znajduje się w przestrzeni powietrznej nad roztworem, aby uniknąć powstania piany.	 
4. Powoli wcisnąć tłok, aby wstrzyknąć powietrze do fiolki.	
5. Trzymając igłę w fiolce, trzymać ją do góry dnem. Trzymając igłę w roztworze, powoli odciągać tłok do kreski odpowiadającej wymaganej objętości.	
6. Przed wyjęciem igły z fiolki należy sprawdzić, czy w roztworze znajdującym się w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza. Jeśli pojawią się pęcherzyki, należy nadal trzymać fiolkę do góry dnem z igłą skierowaną do góry. Delikatnie postukać palcem w cylinder strzykawki. Gdy wszystkie pęcherzyki powietrza znajdą się na górze, delikatnie wcisnąć tłok, aby wypchnąć pęcherzyki przez igłę.	
7. Sprawdzić objętość, którą należy podać (w ml), na podstawie oznaczeń na strzykawce, aby upewnić się, że pobrano odpowiednią ilość roztworu.	
8. Wyjąć igłę z fiolki, nałożyć z powrotem nasadkę igły i wyrzucić ją do pojemnika na ostre przedmioty.	
9. Może być konieczne użycie kilku fiolek, aby pobrać całą objętość (w ml). W tym celu należy powtórzyć kroki 1-8 dla każdej fiolki potrzebnej do uzyskania całkowitej dawki (w ml) lub zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. Należy zawsze postępować zgodnie z instrukcjami otrzymanymi od lekarza lub pielęgniarki. Należy pamiętać, że dla każdej nowej fiolki należy również użyć nowej igły.	
10. Umieścić małą igłę na ampułko-strzykawce, nie zdejmować nasadki igły. Upewnić się, że igła jest mocno osadzona. <u>Uwaga:</u> Jeśli roztwór nie ma być użyty natychmiast, należy zabezpieczyć ampułko-strzykawkę przed światłem. Po przygotowaniu lek Loargys można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) do 2 godzin przed podaniem. Po tym czasie przygotowanego leku Loargys nie można już używać i należy go wyrzucić.	

Podanie dawki:

1. Zdjąć osłonę z igły. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną do góry, postukać palcem w cylinder strzykawki, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Upewnić się, że objętość zawarta w strzykawce jest prawidłowa. Objętość jednego wstrzyknięcia nie powinna być większa niż 1 ml. W przypadku większej objętości należy wykonać kilka wstrzyknięć w różne miejsca.
--

2. Wybrać miejsce wstrzyknięcia (brzuch, boczna część uda lub boczna bądź tylna część ramienia). Zmieniać miejsca wstrzyknięcia kolejnych dawek. Nie wstrzykiwać w tkankę bliznowatą lub obszary zaczerwienione, objęte stanem zapalnym lub opuchnięte. W przypadku wstrzyknięć w brzuch, unikać obszaru bezpośrednio otaczającego pępek. Jeżeli do podania pojedynczej dawki leku Loargys potrzebne jest więcej niż 1 wstrzyknięcie, miejsca wstrzyknięć powinny być oddalone od siebie o co najmniej 3 cm.	
3. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić skórę do wyschnięcia.	
4. Delikatnie uchwycić skórę kciukiem i palcem wskazującym w wybranym miejscu wstrzyknięcia.	
5. Strzykawkę trzymać jak ołówek lub rzutkę do gry. Wprowadzić igłę w uniesioną skórę pod kątem od 45° do 90°.	
6. Cały czas ściskając skórę, powoli wciskać tłok, aż do wstrzyknięcia żądanej objętości. Przypomnienie: Jeśli konieczne jest wstrzyknięcie większej objętości niż 1 ml leku Loargys, należy zmienić miejsce wstrzyknięcia i upewnić się, że nowe miejsce wstrzyknięcia znajduje się w odległości większej niż 3 cm. Powoli dociskać tłok do momentu wstrzyknięcia wymaganej objętości. Powtarzać aż do wstrzyknięcia całkowitej dawki (w ml). Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze stosować nową małą igłę.	
7. Wyjąć strzykawkę, wyciągając ją prosto. Puścić skórę i delikatnie przez kilka sekund docisnąć gazik do miejsca wstrzyknięcia. W razie konieczności nakleić plaster.	
8. Zużyta strzykawka, igły i osłonki wyrzucić do pojemnika na ostre przedmioty. Zużyte fiolki, nawet jeśli nie są puste, należy wyrzucić zgodnie z miejscowymi wytycznymi.	

Zanotować datę wstrzyknięcia i wszystkie miejsca, w których dokonano wstrzyknięć. Ułatwi to znalezienie nowego miejsca do następnego wstrzyknięcia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek Loargys jest przeznaczony do wlewu dożylnego lub wstrzyknięcia podskórnego. Przygotowywanie i podanie leku Loargys musi odbywać się z zachowaniem techniki aseptycznej.

Nie wstrząsać.

Instrukcja przygotowania

- Całkowitą objętość leku Loargys do podania (i liczbę potrzebnych fiolek) należy określić na podstawie masy ciała pacjenta i poziomu dawki.

- Wyjąć fiolkę(-i) z lodówki, aby osiągnęła/(ęły) temperaturę pokojową.
- Przed podaniem fiolkę należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia.
 - Lek Loargys ma postać bezbarwnego do lekko żółtawego lub lekko różowego, przejrzystego do lekko opalizującego płynu, zasadniczo bez widocznych cząstek obcych.
 - Należy wyrzucić fiolki, które nie odpowiadają temu wyglądowi.
- Pobrać do strzykawki właściwą dawkę produktu.
- Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przygotowanej dawki przez 2 godziny w przypadku przechowywania w temperaturze pokojowej do 25°C lub do 4 godzin w przypadku przechowywania w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Jeśli produkt nie zostanie użyty w tych ramach czasowych, należy go wyrzucić. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rekonstytucji.

Podanie dożylnie

- Rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać właściwą objętość wlewu (maksymalne stężenie pegzylarginazy 0,5 mg/ml).
- Wlew dożylny podawać przez co najmniej 30 minut.
- Nie mieszać innych leków z lekiem Loargys ani nie podawać innych leków jednocześnie tą samą linią dożylną.

Podanie podskórne

- Nierozcieńczony roztwór podawać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch, boczną część uda lub w boczną bądź tylną część ramienia. Zmieniać miejsca wstrzyknięcia kolejnych dawek.
- Nie wstrzykiwać w tkankę bliznowatą lub obszary zaczerwienione, objęte stanem zapalnym lub opuchnięte.
- W przypadku wstrzyknięć w brzuch, unikać obszaru bezpośrednio otaczającego pępek.
- Jeżeli do podania pojedynczej dawki leku Loargys potrzebne jest więcej niż 1 wstrzyknięcie, miejsca wstrzyknięć powinny być oddalone od siebie o co najmniej 3 cm.

Niewykorzystaną część leku należy wyrzucić.

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.