

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Loargys 5 mg/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O Loargys consiste numa enzima de arginase 1 humana recombinante, substituída por cobalto, produzida em células de *Escherichia coli*, que é covalentemente conjugada com metoxipolietilenoglicol (mPEG).

A dosagem de Loargys indica a quantidade da fração arginase de pegzilarginase sem considerar o suporte de mPEG.

Cada frasco para injetáveis de 0,4 ml contém 2 mg de pegzilarginase (5 mg de pegzilarginase por ml).
Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 5 mg de pegzilarginase (5 mg de pegzilarginase por ml).

A potência deste medicamento não deve ser comparada com a de outra proteína peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica (ver secção 5.1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável/para perfusão (injeção/perfusão)

Líquido incolor a ligeiramente amarelo ou ligeiramente rosado, límpido a ligeiramente opalescente.

pH: 7,0-7,6

Osmolalidade: 250-305 mOsm/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Loargys é indicado para o tratamento da deficiência de arginase 1 (ARG1-D), também conhecida como hiperargininemia, em adultos, adolescentes e crianças com 2 ou mais anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças metabólicas hereditárias.

Posologia

O Loargys destina-se ao tratamento crónico de doentes com ARG1-D em conjunto com o tratamento individualizado da doença, tais como restrição dietética de proteínas, suplementos de aminoácidos e tratamento farmacológico incluindo sequestradores de azoto.

O Loargys deve ser administrado por perfusão intravenosa ou injeção subcutânea, utilizando a mesma dose. Nos ensaios clínicos, o tratamento foi iniciado como administração intravenosa com subsequente transição para a administração subcutânea após 8 semanas, no mínimo (ver secção 5.1).

A dose inicial recomendada de Loargys é de 0,1 mg/kg por semana. A dose pode ser aumentada ou diminuída em incrementos de 0,05 mg/kg para atingir os objetivos terapêuticos. As doses superiores a 0,2 mg/kg por semana não foram estudadas em ensaios clínicos com ARG1-D.

Antes de iniciar o tratamento, deve ser obtida uma concentração plasmática de arginina de base. Após iniciar o tratamento, a dose semanal deve ser ajustada com base nas concentrações plasmáticas de arginina pré-dose para manter a arginina plasmática dentro do intervalo normal. A fim de maximizar o tempo dentro do intervalo normal, os ajustes das doses devem ter por objetivo alcançar um nível pré-dose de arginina plasmática próximo do limite superior do normal (ULN) (ver secção 5.1). Normalmente, o ajustamento da dose deve basear-se em duas medições consecutivas e, em primeiro lugar, tal avaliação deve ser realizada após 4 semanas de administração. Recomenda-se a monitorização semanal dos níveis plasmáticos de arginina durante 2 semanas após qualquer ajuste posológico para avaliar o impacto da alteração posológica.

Uma vez estabelecido o nível posológico individualizado, recomenda-se que a monitorização da concentração plasmática de arginina seja realizada de acordo com as consultas de monitorização clínica padrão, sem intervalos superiores a 3-6 meses.

Os métodos validados para monitorizar os níveis de arginina devem ser utilizados em doentes tratados com o Loargys, uma vez que os métodos padrão não são adequados para controlar a atividade enzimática residual da pegzilarginase após a amostragem e podem levar a níveis de arginina artificialmente baixos e ajustamentos de dose incorretos (ver secção 4.4).

Dose esquecida

Em caso de esquecimento de uma dose, deve administrar-se o Loargys o mais rapidamente possível. Os doentes não devem receber 2 doses para compensar a dose em falta e deve guardar-se um período mínimo de 4 dias entre as doses.

Populações especiais

População idosa

A segurança e a eficácia do Loargys em doentes com mais de 65 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Insuficiência hepática

Não se prevê que a insuficiência hepática afete o regime de dosagem de Loargys recomendado (ver secção 5.2).

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia do Loargys em doentes com insuficiência renal não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não se prevê que a insuficiência renal afete o regime de dosagem de Loargys recomendado (ver secção 5.2).

População pediátrica

A posologia na população pediátrica com 2 ou mais anos de idade é a mesma que nos adultos. A segurança e a eficácia do Loargys em crianças com menos de 2 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O Loargys destina-se a perfusão intravenosa ou injeção subcutânea e deve ser administrado por um profissional de saúde.

Se adequado, a administração subcutânea no domicílio pelo doente ou prestador de cuidados pode ser considerada após pelo menos 8 semanas de tratamento, uma vez estabelecida uma dose de manutenção estável e o risco de reações de hipersensibilidade for avaliado como baixo (ver secção 4.4). Antes da autoadministração, o doente ou o prestador de cuidados de saúde devem receber formação adequada.

O frasco para injetáveis de Loargys é de utilização única.

Determinar a dose e o volume totais de Loargys a administrar (e o número de frascos necessários) com base no peso (kg) e no nível de dose do doente (mg/kg).

- Calcular a dose total com base no nível de dose desejado em mg/kg e no peso do doente arredondado para um número inteiro.

Dose total (mg) = Peso do doente (kg) x Nível de dose (mg/kg)

- Calcular o volume da solução a administrar com base no cálculo da dose total e da concentração da solução. Arredondar o volume calculado para o valor mais próximo de 0,1 ml.

Volume de Loargys (ml) =
$$\frac{\text{Dose total (mg)}}{\text{Dosagem da solução (5 mg/ml)}}$$

- Calcular o número de frascos necessários com base no volume calculado de Loargys. Um frasco para injetáveis de Loargys contém 0,4 ml ou 1 ml de solução.

Para administração intravenosa

- Para perfusão intravenosa, o Loargys deve ser diluído e perfundido durante, pelo menos, 30 minutos.
- Para instruções sobre a preparação e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Para administração subcutânea

- Para instruções sobre a preparação e administração do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações de hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade (como inchaço facial, erupção na pele, rubor) em indivíduos tratados com o Loargys. De um modo geral, as reações ocorreram com as primeiras doses, ver secção 4.8 para mais informações.

As administrações iniciais do Loargys devem ser realizadas sob observação médica e onde possam ser prestados cuidados médicos adequados para reações de hipersensibilidade.

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade, deve aplicar-se tratamento médico apropriado e monitorizar o doente até à resolução dos sinais e sintomas. O tratamento das reações de hipersensibilidade pode incluir a interrupção temporária da perfusão, a redução da velocidade da perfusão e/ou o tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides. Deve considerar-se a pré-medicação com um anti-histamínico e/ou corticosteroide em doentes que desenvolveram anteriormente uma reação de hipersensibilidade relacionada com o tratamento com pegzilarginase.

No caso de administração domiciliária por um não profissional de saúde, o doente deve ser informado dos sinais precoces de reações de hipersensibilidade graves, tais como urticária, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, respiração ruidosa e hipotensão. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade grave, o doente deve ser aconselhado a interromper imediatamente a administração e a contactar o seu prestador de cuidados de saúde ou o serviço de emergência. Deve ser considerada a prescrição de medicação para o tratamento de uma potencial reação de hipersensibilidade grave.

Monitorização da arginina plasmática

A pegzilarginase irá interferir com a análise laboratorial de rotina da arginina, resultando em medições baixas erradas devido à degradação pós-colheita da arginina. O laboratório de ensaio deve ser informado de que o doente é tratado com um medicamento que metaboliza e reduz os níveis de arginina. Devem ser utilizados procedimentos de amostragem validados alternativos para medir a arginina em doentes tratados com o Loargys. Isto inclui tubos de colheita de sangue com marcação CE que contêm o bloqueador enzimático nor-NOHA.

Populações não estudadas em ensaios clínicos

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos em doentes de meia idade e idosos com insuficiência motorizada de longa data ou em doentes com níveis de arginina próximos de 200 µM apenas com restrição dietética de proteínas. A extrapolação dos efeitos do tratamento, conforme demonstrado na população do ensaio clínico, não é clara (ver secção 5.1). A relação benefício-risco deve ser determinada caso a caso nestes doentes.

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente «isento de potássio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. A pegzilarginase é uma enzima humana recombinante, pelo que não se prevêem interações medicamentosas mediadas com citocromio P450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de pegzilarginase em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A pegzilarginase não é recomendada durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se a pegzilarginase é excretada no leite humano ou animal.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Qualquer decisão pela descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Loargys deve ser tomada tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos. Em estudos em animais, a pegzilarginase produziu efeitos na espermatogénese e reduziu a fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Loargys sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente notificada em doentes nos ensaios clínicos foi hipersensibilidade (12,5 %).

Lista tabelada de reações adversas

A avaliação das reações adversas baseou-se na exposição em 48 doentes com ARG1-D (8 adultos e 40 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 31 anos), com uma duração do tratamento de até aproximadamente 4 anos em 3 ensaios clínicos (ver secção 5.1).

As reações adversas são enumeradas pela classe de órgãos do sistema MedDRA e por frequência no quadro 1 infra. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Devido à pequena dimensão da base de dados da população ARG1-D de segurança do medicamento (N = 48), não foi possível estimar de forma fiável a frequência de reações adversas para casos raros, raros e muito raros.

Quadro 1. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Comum
-------------------------------------	-------------------------	--------------

Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	
Perturbações gerais e alterações do local de administração		Reação no local da injeção

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com sintomas, incluindo inchaço, erupção cutânea e rubor faciais. Em ensaios clínicos, quando administrados por via intravenosa, 6 dos 48 doentes (12,5 %) tratados com Loargys apresentaram sinais e sintomas consistentes com, ou que podem estar relacionados com uma reação de hipersensibilidade. De um modo geral, as reações ocorreram com as primeiras doses. As reações foram ligeiras ou moderadas e resolveram-se espontaneamente ou rapidamente após o tratamento com cuidados médicos padrão. Nenhuma das reações levou à descontinuação do tratamento. Nos ensaios clínicos, a pré-medicação com anti-histamínicos não sedativos foi considerada numa base individual antes da administração (ver secção 4.4).

Reações no local da injeção

Foram notificadas reações no local da injeção em 8,8 % (3/34) dos doentes tratados com Loargys após administração subcutânea. Os sinais e sintomas incluíram eritema, inchaço e erupção cutânea no local da injeção. As reações no local da injeção foram de gravidade ligeira e resolveram-se espontaneamente ou com cuidados médicos padrão sem interrupção da dose.

Imunogenicidade

Existe potencial de imunogenicidade às proteínas terapêuticas peguiladas. A incidência observada de anticorpos antifármaco (AAF) é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Em todos os ensaios clínicos no programa de desenvolvimento da ARG1-D pegzilarginase, 12 dos 48 participantes (25 %) apresentaram resultados positivos nos testes de ADA contra PEG e/ou a fração proteica da pegzilarginase, com a maioria detetada precocemente após a primeira dose. Não esteve disponível nenhum ensaio para a deteção de anticorpos neutralizantes durante o programa de desenvolvimento clínico. Os ADA foram de natureza transitória e resolveram-se durante o tratamento continuado. A presença de ADA esteve associada a alterações transitórias na farmacocinética (FC) e farmacodinâmica (FD) de Loargys em doentes com ARG1-D.

População pediátrica

A maioria dos doentes tratados com pegzilarginase no programa de desenvolvimento ARG1-D eram doentes pediátricos, sendo 88 % (40/48) crianças (2-18 anos). Por conseguinte, o perfil de segurança da pegzilarginase apresentado na secção de segurança é considerado representativo para a população pediátrica com mais de 2 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os efeitos potenciais de uma sobredosagem seriam provavelmente um efeito farmacológico exagerado da pegzilarginase, resultando em níveis anormalmente baixos de arginina plasmática (ver secção 5.3).

Num ensaio oncológico de fase 1 em indivíduos com tumores sólidos avançados, 1 indivíduo recebeu inadvertidamente 1,6 mg/kg de pegzilarginase (16 × a dose inicial recomendada de 0,1 mg/kg em doentes com ARG1-D). O indivíduo desenvolveu náuseas, vômitos, diarreia e fadiga, e foi tratado com sucesso com cuidados de suporte intravenosos sem sequelas.

Os doentes suspeitos de receberem uma sobredosagem devem ser cuidadosamente monitorizados e devem ser iniciadas medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e do metabolismo, enzimas.
Código ATC: A16AB24

Mecanismo de ação

A ARG1-D é uma doença metabólica hereditária caracterizada pela deficiência da enzima arginina 1 e associada à elevação persistente da arginina plasmática que conduz a manifestações da doença e progressão dos sintomas clínicos.

A pegzilarginase é uma enzima recombinante da arginase humana 1, substituída por cobalto, conjugada com 5 kDa mPEG portadores num grau de substituição de 6-12 moles de mPEG por mole de proteína. A massa molecular da proteína conjugada é de aproximadamente 224-344 kDa. O transportador mPEG reduz a depuração da pegzilarginase, o que resulta numa semivida prolongada, mantendo as funções da enzima. A pegzilarginase destina-se a substituir a atividade enzimática deficiente de arginase humana 1 em doentes com ARG1-D. A pegzilarginase demonstrou reduzir rápida e sustentavelmente a arginina plasmática e convertê-la em ureia e ornitina.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos de FD da pegzilarginase foram avaliados em adultos e indivíduos pediátricos com ARG1-D numa gama de doses administradas por via intravenosa e subcutânea.

A administração intravenosa de pegzilarginase resultou em reduções precoces dos níveis plasmáticos de arginina com tempo médio a nadir (nível mais baixo de arginina) de 2-5 horas. Prevê-se que a arginina plasmática atinja o seu estado estacionário na ou antes da Semana 8 (ver Figura 1). Não se espera que o tempo necessário para atingir estes níveis seja influenciado pelo valor de base da arginina plasmática ou pela via de administração.

Os níveis plasmáticos de arginina mantiveram-se controlados após a transição da administração intravenosa para a administração subcutânea na mesma dose, e a administração subcutânea levou a menos e mais curtos episódios de hipoarginemia induzida pela pegzilarginase.

Os aumentos significativos correspondentes nos níveis plasmáticos de ornitina e os decréscimos nos níveis plasmáticos de guanidino composto foram demonstrados com o tratamento com pegzilarginase. O tratamento com pegzilarginase não visa diretamente níveis plasmáticos elevados de amoníaco.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia da pegzilarginase foram avaliadas num ensaio multicêntrico, com dupla ocultação e controlado por placebo (CAEB1102-300A, «Estudo 300A») que incluiu 32 indivíduos pediátricos e adultos com idades compreendidas entre 2 e 29 anos com ARG1-D. Os participantes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receber pegzilarginase ou placebo por via intravenosa uma vez por semana numa dose inicial de 0,1 mg/kg e titulados num intervalo de 0,05 mg a 0,2 mg/kg.

Todos os indivíduos deviam continuar com o regime alimentar previamente prescrito e sequestradores de amónia durante todo o período de ensaio.

O parâmetro de avaliação final primário avaliou a redução da arginina plasmática relativamente ao valor basal nos indivíduos tratados com pegzilarginase, em comparação com o placebo, à semana 24. Os principais parâmetros de avaliação secundários que avaliaram a mobilidade funcional foram a Gross Motor Function Measure Part E (MBFM-E, caminhada, corrida, saltos) e o teste de caminhada de 2 minutos (2MWT). Além disso, a proporção de indivíduos que atingiram níveis plasmáticos de arginina abaixo do alvo de acordo com as diretrizes de tratamento ($< 200 \mu\text{M}$) e dentro do intervalo normal, bem como o efeito na MBFM Parte D (MBFM-D, em pé), foram avaliados como parâmetros de avaliação secundários.

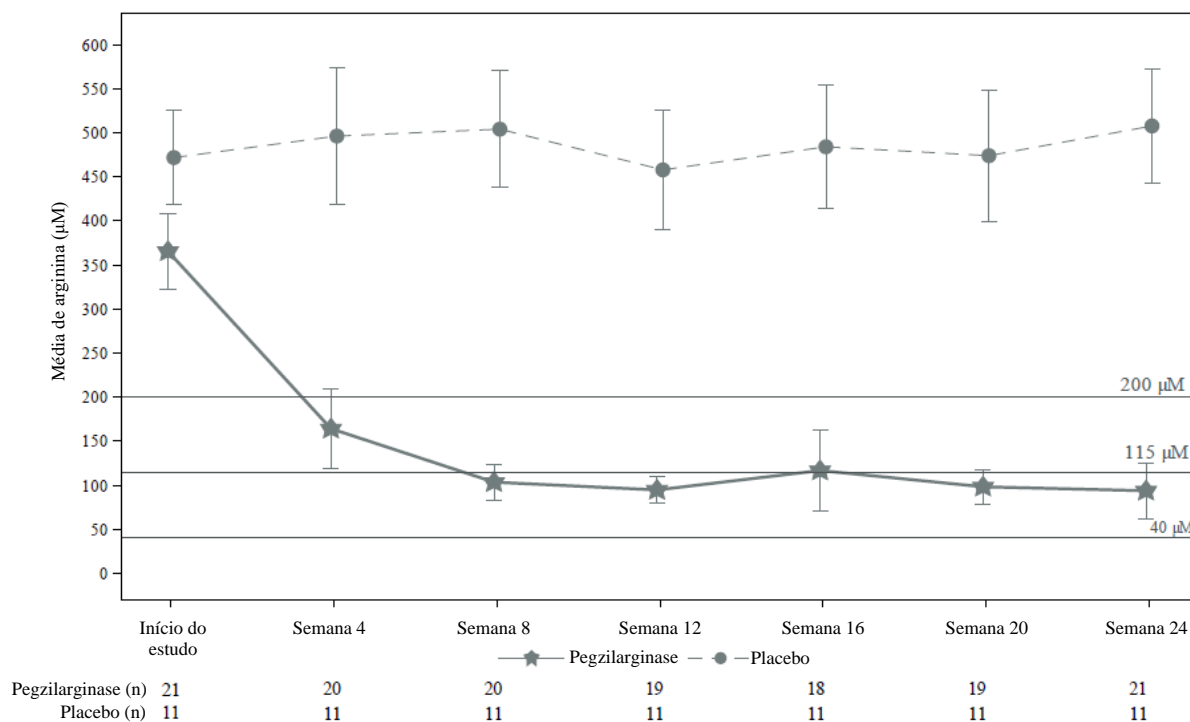
O tratamento com pegzilarginase resultou numa redução estatisticamente significativa da arginina plasmática em comparação com o placebo ($p < 0,0001$) após 24 semanas de tratamento (Quadro 2 e Figura 1). Os níveis plasmáticos de arginina abaixo do objetivo recomendado e dentro do intervalo normal foram alcançados em 90,5 % dos indivíduos tratados com pegzilarginase em comparação com 0 % dos indivíduos no grupo de placebo (Quadro 2 e Figura 1).

Quadro 2: Análise de parâmetros de avaliação da arginina plasmática durante o Estudo 300A Período de dupla ocultação

	Pegzilarginase (n=21)		Placebo (n=11)	
Parâmetro de avaliação final principal: Variação da versão de base para a semana 24 (transformação logarítmica)				
	Início do estudo	24ª semana	Início do estudo	24ª semana
n	21	21	11	11
Média geométrica (μM) (CV) ^c	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Redução estimada na semana 24 em comparação com o cenário de base (IC 95 %)	76,7 % (-146,7%, 300,1%)		0,0 % (-234,4%, 232,4%)	
Redução estimada da pegzilarginase na Semana 24 em relação ao placebo (IC 95 %) ^a	76,7% (67,1%, 83,5%)			
Valor de p ^a	< 0,0001			
Percentagem de participantes que atingiram os níveis-alvo de arginina plasmática na semana 24				
Percentagem de indivíduos que atingiram os níveis-alvo de arginina recomendados pela norma orientadora ($< 200 \mu\text{M}$)	19 (90,5%)		0 (0%)	
Percentagem de indivíduos que atingiram os níveis-alvo de arginina normais (definidos como $< 115 \mu\text{M}$)	19 (90,5%)		0 (0%)	

^a Com base numa MRMM com consulta, tratamento de ensaio aleatorizado e interação entre a visita e o tratamento de ensaio aleatorizado como efeitos e valor inicial registado como covariável. Tipo de estrutura de covariância predefinida = não estruturado. A redução percentual estimada para a semana 24 baseou-se na média geométrica e no IC de 95 % que a acompanha; Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; CV = coeficiente de variação.

Figura 1 Resumo da média dos mínimos quadrados (IC de 95 %) dos níveis de arginina (μM) após dose de 168 horas ao longo do tempo no período de dupla ocultação do Estudo 300A



Notas: Recomendação de orientação médica para a arginina plasmática: $<200 \mu\text{M}$; Intervalo normal definido como $40\text{--}115 \mu\text{M}$ no ensaio clínico. A última observação transitada (LOCF) foi utilizada para os valores em falta na semana 24.

O tratamento com pegzilarginase também resultou em tendências numéricas de melhoria da mobilidade em relação ao placebo após 24 semanas, tal como avaliado pelo desempenho de MBFM-E, 2MWT e MBFM-D (quadro 3).

Na semana 24, mais indivíduos tratados com pegzilarginase cumpriram os critérios de resposta definidos para a arginina e nos vários domínios de mobilidade. Oito dos 17 indivíduos avaliáveis tratados com pegzilarginase cumpriram os critérios de resposta em ≥ 2 avaliações da função neuromotora em conjunto com a normalização dos níveis plasmáticos de arginina, com 6 dos doentes sem agravamento em quaisquer avaliações. Sem tratamento com pegzilarginase, nenhum dos participantes preenchia os critérios de resposta clínica com 2 ou mais resultados clínicos.

Quadro 3: Análise dos parâmetros de mobilidade secundária do período de dupla ocultação do Estudo 300A

	Pegzilarginase (n=21)	Placebo (n=11)
Item MBFM E (Alteração desde o início do estudo até à semana 24)		
n	20	11
Média (DP)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Média de MQ	4,2	-0,4
IC 95 % para a Média de MQ	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Diferença Média MQ (Pegzilarginase – Placebo) (IC 95 %)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (Alteração desde o início do estudo até à semana 24)		
n	19	10
Média (DP)	7,3 (30,64) metros	2,7 (19,66) metros
Média de MQ	7,4	1,9
IC 95 % para a Média de MQ	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Diferença Média MQ (Pegzilarginase – Placebo) (IC 95 %)	5,5 (-15,6, 26,7)	
Item MBFM D (Alteração desde o início do estudo até à semana 24)		
n	20	10
Média (DP)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Média de MQ	2,7	0,4
Diferença Média MQ (Pegzilarginase – Placebo) (IC 95 %)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Abreviaturas: 2MWT = teste de marcha de 2 minutos; CI = intervalo de confiança; MBFM = Medida bruta da função motora; MQ = mínimos quadrados, MRMM = medidas repetidas em modelo misto; DP = desvio-padrão; EP = erro-padrão.

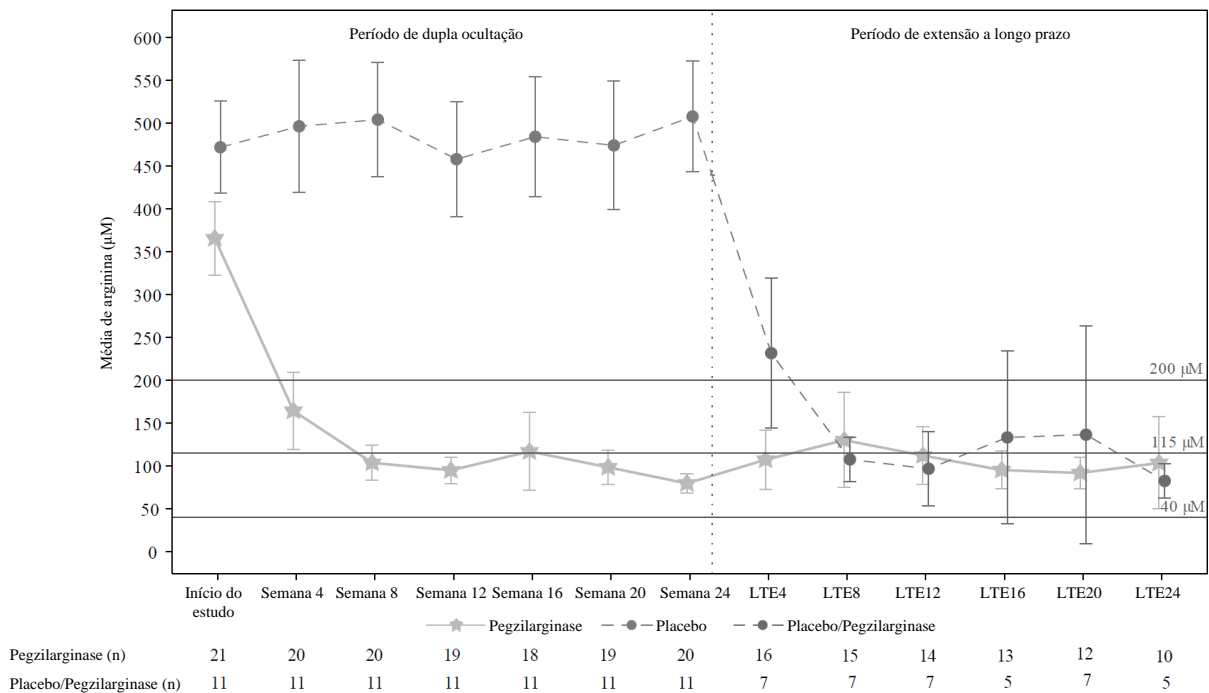
Nota: Salvo indicação em contrário, as estimativas baseadas em modelos (médias MQ, diferenças, IC de 95 % e valores-p) baseiam-se numa análise de MRMM com consulta, tratamento de ensaio aleatorizado e interação entre a consulta e o tratamento de ensaio aleatorizado e o valor basal como covariáveis. Tipo de estrutura de covariância predefinida = não estruturado.

Tratamento a longo prazo na ARG1-D

Os indivíduos pediátricos e adultos que participaram no período de dupla ocultação do Estudo 300A foram elegíveis para continuar o tratamento num período de extensão em regime aberto com um tratamento semanal com pegzilarginase. Trinta e um (n = 20 pegzilarginase e n = 11 placebo) dos 32 participantes entraram no período de prorrogação. Os indivíduos que receberam pegzilarginase anteriormente foram submetidos a transição para administração subcutânea no mínimo após 8 semanas de tratamento intravenoso. A duração mediana da exposição à pegzilarginase foi de 31 semanas (intervalo: 1 a 102 semanas).

Durante a extensão em regime aberto, os indivíduos que receberam pegzilarginase demonstraram melhorias sustentadas nos níveis plasmáticos de arginina, nas pontuações MBFM-E e MBFM-D e no 2MWT. Os sujeitos aleatorizados inicialmente a placebo e tratados com pegzilarginase no período de extensão do regime aberto também mostraram reduções semelhantes em relação à base de referência nos níveis médios de arginina plasmática (figura 2).

Figura 2. Resumo da média dos níveis de arginina (μM) após dose de 168 horas ao longo do tempo nos períodos de dupla ocultação e de extensão a longo prazo do estudo 300A



Notas: É apresentado um intervalo de confiança da média de 95 %; Recomendação de norma clínica orientadora para a arginina plasmática: $<200 \mu\text{M}$; Intervalo normal definido como $40\text{--}115 \mu\text{M}$ no ensaio clínico.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Loargys em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hiperargininemia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas (FC) da pegzilarginase foram avaliadas após a administração intravenosa e subcutânea em adultos e indivíduos pediátricos com ARG1-D. A análise farmacocinética da população foi utilizada para caracterizar a farmacocinética da pegzilarginase.

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário foram obtidos utilizando o modelo farmacocinético da população final (Quadro 4). O modelo farmacocinético final baseou-se nos dados obtidos de 20 indivíduos do sexo feminino e 17 masculino, com idades compreendidas entre os 2 e os 31 anos, com pesos corporais de 12,2-76,7 kg. Nos ensaios clínicos, o intervalo de doses foi de 0,015-0,2 mg/kg. A dose simulada no modelo foi de 0,1 mg/kg durante 5 semanas.

Quadro 4: Parâmetros farmacocinéticos em estado estacionário

	Pegzilarginase	
	A administração intravenosa	Subcutânea
Exposição em estado estacionário [C _{max} (µg/ml)] *	2,48 (19,9%)	0,579 (19,9%)
Exposição em estado estacionário [AUC ₀₋₁₆₈ (h*µg/ml)]*	108 (18,3%)	61,3 (18,3%)
T _{máx} (h) * *	0,25 [^]	34 (22,0 - 46,0)

Abreviaturas: AUC₀₋₁₆₈=área sob a curva concentração-tempo do tempo 0 a 168 horas; C_{máx}=concentração máxima observada; t_{1/2}=semivida; T_{máx}=tempo até à concentração máxima

* Os dados apresentados são a média geométrica e o coeficiente geométrico de variação (%)

* * Dados apresentados como [mediana (intervalo)]

Para a dosagem intravenosa, o T_{max} corresponde ao tempo da primeira amostra FC medida. Nestas simulações, a primeira amostra FC foi fixada no final da perfusão (0,25 horas após a dose) para todos os sujeitos sem variabilidade.

Foram realizadas simulações para um doente com um peso corporal de 31 kg.

Absorção

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta média foi de 57 % e a concentração máxima foi atingida aproximadamente 34 horas após a dose. A exposição à pegzilarginase aumenta de uma forma aproximadamente proporcional à dose com FC linear num intervalo de dose de 0,04 a 0,2 mg/kg por via intravenosa e de 0,06 a 0,2 mg/kg por via subcutânea. Foi observada uma acumulação negligenciável após a administração semanal.

Distribuição

A pegzilarginase distribui-se principalmente no sistema vascular, com um volume total de distribuição de cerca de 47 ml/kg, o que é semelhante ao volume de soro humano. A farmacocinética foi mais bem descrita com um modelo população-FC que incluía dois compartimentos (central e periférico).

Eliminação

A pegzilarginase é uma enzima humana recombinante peguilante. Para permitir a administração uma vez por semana, o PEG foi utilizado como agente de transporte para prolongar a semivida da pegzilarginase em comparação com a arginase endógena. Com base na análise farmacocinética da população; a pegzilarginase tem uma semivida de aproximadamente 50 horas. Prevê-se que a enzima seja metabolizada em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas. A pegzilarginase utiliza um PEG de 5 kDa, que é eliminado através de filtração glomerular renal em doentes com função renal normal.

Populações especiais

A idade e o sexo não foram considerados covariáveis significativas quando se teve em consideração o peso corporal. Os ADA anti-PEG foram considerados uma covariável importante na depuração. No entanto, este efeito foi observado com doses iniciais e espera-se que a exposição no estado estacionário não seja afetada.

Insuficiência renal

A pegzilarginase não foi estudada em doentes com insuficiência renal. Não se pode excluir que a eliminação do PEG seja reduzida em doentes com função renal diminuída.

Insuficiência hepática

A pegzilarginase não foi estudado em doentes com insuficiência hepática. Esperam-se alterações na eliminação da enzima, uma vez que a pegzilarginase é metabolizada por vias catabólicas.

Peso corporal

Globalmente, o peso corporal teve um impacto mínimo (< 20 %) na exposição à pegzilarginase, quando a dosagem é baseada no peso.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal e/ou farmacologia

Em estudos toxicológicos de dose única e de dose repetida, bem como em estudos de toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento com pegzilarginase, observaram-se perdas de apetite e reduções adversas do ganho de peso corporal atribuídas à depleção acentuada e sustentada da arginina abaixo da gama normal em animais normais (ratinhos, ratos, coelhos e macacos). Estes resultados foram reversíveis após a interrupção da administração.

Nos estudos a longo prazo com pegzilarginase, foram observadas toxicidades reprodutivas masculinas numa única espécie, ratos jovens saudáveis. Os principais achados adversos em níveis de dose $\geq 0,3$ mg/kg incluíram a diminuição do peso dos testículos, das vesículas seminais, dos epidídimos e da próstata, tendo sido observada atrofia nos túbulos seminíferos. Os resultados do peso dos órgãos do rato do sexo masculino foram reversíveis. A histopatologia confirmou os resultados nos testículos e nos epidídimos, que não foram reversíveis no período de recuperação de 6 semanas; no entanto, é importante notar que o ciclo normal de esperma é de 9 semanas. Estes efeitos podem dever-se a uma farmacologia exagerada em animais normais com níveis normais de arginina em circulação no cenário de base. No entanto, a relevância para os seres humanos não é clara.

Toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento

Os estudos realizados com pegzilarginase em ratos e coelhos com níveis normais de arginina em circulação demonstraram toxicidade reprodutiva materna que está associada a decréscimos sustentados nas concentrações plasmáticas de arginina abaixo do intervalo normal durante a gestação. As toxicidades associadas à farmacologia exagerada prolongada em animais gestantes foram o decréscimo do peso corporal materno, do consumo alimentar e do peso uterino médio grávido, bem como o atraso do crescimento fetal secundário associado.

Em estudos toxicológicos do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos com níveis normais de arginina em circulação, a descendência masculina de ratos de animais em lactação tratados com 1 mg/kg de pegzilarginase (aproximadamente 7 vezes a exposição humana com base na AUC) revelou défices possivelmente devidos a efeitos secundários relacionados com farmacologia exagerada em animais com níveis normais de arginina em circulação (ver secção 4.6).

Fertilidade

Durante as avaliações da fertilidade realizadas em animais normais com níveis normais de arginina circulante, ratos machos que receberam uma dose de 1 mg/kg apresentaram uma diminuição da produção e motilidade dos espermatozoides. Além disso, em ratos fêmeas virgens emparelhadas com machos tratados com 1 mg/kg/dose durante 8 semanas antes do acasalamento, os efeitos relacionados com a pegzilarginase incluíram uma redução significativa nos locais de implantação uterina e um aumento da perda pré-implantação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloreto de sódio
Di-hidrogenofosfato de potássio
Fosfato dipotássico
Glicerina
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Antes da abertura

2 anos.

Uma vez retirado do frigorífico, Loargys pode ser conservado durante 2 horas à temperatura ambiente até 25 °C.

Após a preparação

Foi demonstrada estabilidade química e física durante 2 horas quando o medicamento é conservado à temperatura ambiente até 25 °C ou até 4 horas se é conservado refrigerado a 2 °C a 8 °C. Se o medicamento não for utilizado dentro destes períodos de tempo, deve ser eliminado. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a preparação.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para as condições de armazenamento após preparação/diluição do medicamento, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis com 0,4 ml ou 1 ml de solução injetável ou para perfusão.

0,4 ml de solução injetável/para perfusão num frasco para injetáveis de vidro tipo 1 de 3 ml com tampa de borracha de clorobutilo revestida com Fluorotec, selo de alumínio e cápsula azul de fecho destacável.

1 ml de solução injetável/para perfusão num frasco para injetáveis de 5 ml de vidro de tipo 1 com uma rolha de borracha de clorobutilo revestida com Teflon, selo de alumínio e cápsula branca de fecho destacável.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não agitar.

O Loargys destina-se a perfusão intravenosa ou injeção subcutânea e deve ser administrado por um profissional de saúde. Se apropriado, pode ser considerada a administração subcutânea no domicílio pelo doente ou prestador de cuidados (ver secção 4.2).

Utilize a técnica asséptica na preparação e administração de Loargys.

Instruções de preparação

- Determine o volume total de Loargys a administrar (e o número de frascos necessários) com base no peso e no nível de dose do doente (ver secção 4.2).
- Retire o(s) frasco(s) para injetáveis do frigorífico para atingir a temperatura ambiente.
- Inspeccione visualmente o frasco para deteção de partículas e descoloração antes da administração. Loargys é um líquido incolor a ligeiramente amarelo ou ligeiramente rosado, límpido a ligeiramente opalescente, essencialmente isento de partículas estranhas visíveis. Elimine o(s) frasco(s) para injetáveis que não sejam consistentes com esta aparência.
- Retire a dose pretendida para a seringa. Ver secção 6.3 para condições de conservação.

Para administração intravenosa

- Dilua com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável para obter o volume desejado de perfusão (concentração máxima de pegzilarginase de 0,5 mg/ml).
- Administre a perfusão intravenosa durante, pelo menos, 30 minutos.
- Não misture outros medicamentos com Loargys nem injete outros medicamentos concomitantemente através da mesma linha de acesso intravenosa.

Para administração subcutânea

- Administre a solução não diluída por injeção subcutânea no abdómen, na parte lateral da coxa ou na face lateral ou posterior dos braços. Alterne os locais de injeção entre as doses. Não injete em tecido cicatricial ou em áreas que estejam avermelhadas, inflamadas ou inchadas.
- Se injetar no abdómen, evite a área que rodeia o umbigo.
- Se for necessária mais do que 1 injeção para uma dose única de Loargys, os locais de injeção devem estar separados entre si por, pelo menos, 3 cm.

Elimine a porção não utilizada do medicamento.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Immedica Pharma AB
113 63 Estocolmo
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1774/001

EU/1/23/1774/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 Carolina do Norte
Estados Unidos

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Suécia

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Estocolmo
Suécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Loargys em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) deve acordar sobre o conteúdo e o formato do programa informativo, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a autoridade nacional competente.

O programa informativo destina-se a fornecer instruções aos não profissionais de saúde (doentes e prestadores de cuidados) sobre técnicas de administração adequadas para abordar o potencial risco de erros de medicação, bem como para minimizar o potencial risco de reação de hipersensibilidade grave.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde o Loargys é comercializado, todos os doentes ou prestadores de cuidados que se prevê que administrem Loargys sob a forma de injeção subcutânea em ambiente doméstico recebam o seguinte material informativo:

- Guia de injeção para doentes e prestadores de cuidados

Este material informativo, destinado a doentes e prestadores de cuidados, deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Instruções sobre a importância do manuseamento, preparação e administração adequados de Loargys para reduzir o risco de erros de medicação.
- Uma descrição pormenorizada sobre a preparação e administração do Loargys.
- Uma descrição dos sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade graves.
- Uma descrição do curso de ação recomendado caso ocorram sinais e sintomas de hipersensibilidade.
- Informações sobre a importância da notificação de efeitos secundários, incluindo hipersensibilidade e erros de medicação.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data-limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): A fim de recolher informações sobre a eficácia a longo prazo/resultados clínicos em doentes com deficiência de arginina 1 (ARG1-D) tratados com pegzilarginase, o titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo em doentes, com base nos dados de um registo.	Anualmente (com reavaliação anual)
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): A fim de caracterizar melhor a segurança a longo prazo da pegzilarginase, o titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo em doentes com deficiência de arginina 1 (ARG1-D) com base nos dados de um registo.	Anualmente (com reavaliação anual)
A fim de caracterizar melhor a eficácia e a segurança a longo prazo da pegzilarginase, o titular da AIM deve apresentar os resultados finais do estudo CAEB1102-300A, um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo sobre a eficácia e a segurança da pegzilarginase em adultos, adolescentes e crianças com deficiência de arginina 1 (ARG1-D).	31 de março de 2024
A fim de caracterizar melhor a eficácia e a segurança a longo prazo da pegzilarginase, o titular da AIM deve apresentar os resultados finais do estudo CAEB1102-102A, um estudo de extensão em regime aberto para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia a longo prazo da pegzilarginase em adultos, adolescentes e crianças com deficiência de arginase 1 (ARG1-D).	31 de março de 2024
A fim de assegurar a monitorização adequada da segurança e eficácia da pegzilarginase no tratamento da deficiência de arginase 1 (ARG1-D) em adultos, adolescentes e crianças, o titular da AIM deve fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e eficácia da pegzilarginase.	Anualmente (com reavaliação anual)

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Loargys 5 mg/ml solução injetável ou para perfusão
pegzilarginase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução contém 5 mg de pegzilarginase.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de potássio, fosfato dipotássico, glicerol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável ou para perfusão

1 frasco para injetáveis de 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 frasco para injetáveis de 1 ml
5 mg/1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso subcutâneo ou intravenoso.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Immedica Pharma AB
113 63 Estocolmo
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Loargys 5 mg/ml injeção/perfusão
pegzilarginase
Utilização SC, IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização subcutânea, via intravenosa

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Loargys 5 mg/ml solução injetável ou para perfusão pegzilarginase

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Loargys e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Loargys
3. Como é administrado Loargys
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Loargys
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Loargys e para que é utilizado

Loargys contém a substância ativa pegzilarginase, que é uma enzima humana modificada produzida por tecnologia de DNArecombinante. O medicamento é utilizado para tratar a deficiência de arginase 1 (ARG1-D), também conhecida como hiperargininemia, em adultos, adolescentes e crianças com 2 ou mais anos de idade.

Os doentes com ARG1-D têm níveis baixos de uma enzima chamada arginina. Esta enzima ajuda o organismo a controlar os níveis de arginina, um aminoácido de que o seu organismo necessita para produzir proteínas. Se a arginina não for controlada, pode acumular-se no organismo e causar sintomas, tais como problemas com o controlo muscular.

Loargys é utilizado em associação com outras formas de tratamento da doença. Estes podem incluir:

- uma dieta pobre em proteínas;
- suplementos alimentares com aminoácidos essenciais;
- medicamentos para gerir outros sintomas da doença, tais como medicamentos que reduzem os níveis de amoníaco no seu organismo.

Como funciona Loargys

A pegzilarginase, a substância ativa de Loargys, atua de forma semelhante à enzima natural arginase, que está ausente ou não funciona adequadamente nos doentes com ARG1-D. Isto reduz os níveis de arginina no sangue, reduzindo assim os sintomas da doença.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Loargys

Não lhe pode ser administrado Loargys

- se teve uma reação alérgica grave à pegzilarginase ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Loargys pode causar reações alérgicas. É mais provável que tal ocorra após as primeiras doses. Pare imediatamente a injeção e contacte o seu prestador de cuidados de saúde ou o serviço de urgência se sentir algum dos seguintes sintomas de uma reação alérgica grave: urticária, comichão generalizada, aperto no peito, dificuldade em respirar ou tensão arterial baixa. O seu médico pode decidir que necessita de tratamento médico adicional para prevenir ou tratar uma reação alérgica.

Durante o tratamento, o seu médico irá fazer análises ao sangue para verificar qual a dose de Loargys que lhe é adequada.

Crianças e adolescentes

O medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade, pois desconhece-se se o Loargys é seguro e eficaz neste grupo etário.

Outros medicamentos e Loargys

Informe o seu médico se estiver a tomar, se tiver tomado recentemente, ou se é possível que venha a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Loargys não é recomendado para utilização em caso de gravidez.

Desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno. Se está a amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá ajudá-lo a decidir se deve parar de amamentar ou interromper o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Loargys sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Loargys contém sódio e potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio». Este medicamento contém potássio, menos do que 1 mmol (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente «isento de potássio».

3. Como é administrado Loargys

Loargys ser-lhe-á entregue por um profissional de saúde. O seu médico decidirá qual a quantidade de Loargys que lhe será administrada.

A dose inicial recomendada de Loargys é de 0,1 mg por quilograma do seu peso corporal, tomada uma vez por semana. A dose pode ser aumentada ou reduzida pelo seu médico para manter os seus níveis de arginina no sangue sob controlo. O seu médico irá fazer análises regulares ao sangue para verificar os seus níveis sanguíneos de arginina e alterar a sua dose, se necessário.

Loargys é administrado sob a forma de perfusão (administração gota a gota) diretamente na sua veia ou sob a forma de injeção sob a pele, conforme considerado adequado pelo seu médico.

O seu médico poderá decidir que Loargys lhe pode ser administrado em casa, sob a forma de uma injeção sob a pele. Depois de receber formação do médico ou enfermeiro, pode injetar-se Loargys a si próprio; ver instruções na secção 7 abaixo.

Utilize sempre este medicamento exatamente como descrito no presente folheto ou como lhe disseram o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se lhe for administrado mais Loargys do que deveria

O seu médico certificar-se-á de que recebe a quantidade certa de Loargys. Se lhe tiver sido administrado demasiado Loargys, o seu nível de arginina no sangue poderá tornar-se demasiado baixo. Os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, diarreia e cansaço. Se suspeitar, ou o seu médico suspeitar, de que lhe foi administrado mais Loargys do que deveria, deverá ser cuidadosamente monitorizado e receber o tratamento necessário.

Caso se tenha esquecido de utilizar Loargys

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Loargys, contacte o seu médico para marcar a dose seguinte logo que possível. Não deve receber uma dose dupla para compensar uma dose esquecida e deve haver pelo menos 4 dias entre as doses.

Se parar de utilizar Loargys

O seu médico decidirá se deve parar de utilizar Loargys. Se parar de utilizar Loargys, é provável que o seu nível de arginina sanguínea aumente novamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Reação alérgica (hipersensibilidade) Os sintomas podem incluir inchaço do rosto, erupção cutânea e vermelhidão súbita da pele (rubor).

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Reação no local da injeção. Os sintomas podem incluir inchaço, vermelhidão e erupção cutânea em redor do local da injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Loargys

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez retirado do frigorífico, Loargys pode ser conservado durante 2 horas à temperatura ambiente até 25 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Loargys

- A substância ativa é a pegzilarginase.
- Cada frasco para injetáveis de 0,4 ml contém 2 mg de pegzilarginase.
- Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 5 mg de pegzilarginase.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de potássio, fosfato dipotássico, glicerol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Loargys contém sódio e potássio, ver secção 2.

Qual o aspeto de Loargys e conteúdo da embalagem

Loargys é um líquido incolor a ligeiramente amarelo ou ligeiramente rosa, transparente a ligeiramente opalescente (pérola), num frasco para injetáveis de vidro transparente.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis com 0,4 ml ou 1 ml de solução injetável ou para perfusão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Immedica Pharma AB
113 63 Estocolmo
Suécia

Fabricante

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

Podem encontrar as informações também ao digitalizar o código QR abaixo com um *smartphone* ou através do sítio Web <http://www.loargypatient.eu>



7. Instruções de utilização

Os passos abaixo descrevem a preparação e administração de Loargys em casa, sob a forma de injeção subcutânea (sob a pele). Se injetar este medicamento a si próprio, receberá formação sobre como preparar e injetar Loargys pelo seu médico ou enfermeiro.

Não injete este medicamento a si próprio se não tiver recebido formação e compreendido os passos.

O seu médico irá prescrever a dose correta e indicar-lhe o volume (em ml) a injetar. Poderá necessitar de mais do que um frasco para injetáveis para obter a dose correta e poderá ter de dividir a dose total em mais do que uma injeção. O seu médico ou enfermeiro dir-lhe-ão exatamente o que é adequado para si.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização, utilize sempre novos frascos para injetáveis para cada dose.

Loargys não deve ser misturado com outras soluções injetáveis ou para perfusão.

Não agitar.

Preparação:

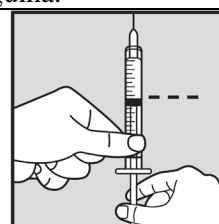
Certifique-se de que tem tudo o que precisa para a(s) injeção(ões):


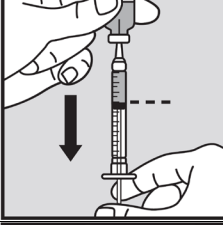
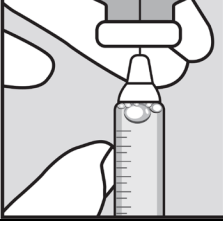
- Frasco para injetáveis de Loargys
- Uma seringa graduada
- 1 agulha grande (p. ex., calibre 18) por frasco para injetáveis, para retirar a dose
- 1 agulha pequena (p. ex., calibre 26-27) por injeção
- Toalhetes de álcool
- Compressa de gaze
- Pensos, se necessário
- Contentor para material cortante

1. Verifique o nome e a dosagem da embalagem para se certificar de que contém o medicamento correto. Verifique o prazo de validade na embalagem exterior. Não utilize se o medicamento tiver expirado.
2. Retire o(s) frasco(s) para injetáveis de Loargys não aberto(s) do frigorífico 15 a 30 minutos antes da injeção prevista, para permitir que a solução atinja a temperatura ambiente. Não utilize calor externo.
3. Lave as mãos.
4. A solução no frasco para injetáveis deve ser incolor a ligeiramente amarela ou ligeiramente rosa, transparente a ligeiramente opalescente (pérola). Não utilizar se a solução estiver turva ou contiver partículas visíveis.
5. Coloque o frasco numa superfície plana e limpa. Retirar a tampa de fecho destacável de plástico do frasco para injetáveis.
6. Limpe a parte superior do frasco para injetáveis com um algodão embebido em álcool e deixe secar ao ar. Não toque no topo do frasco para injetáveis nem o deixe tocar noutra coisa depois de limpo.

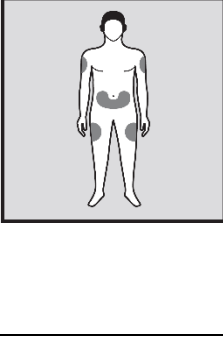
Retirada da solução do frasco para injetáveis:


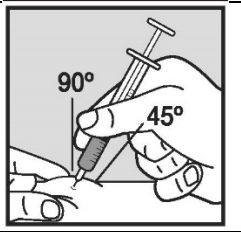
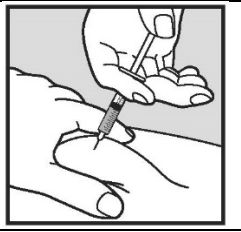
1. Coloque uma agulha grande na seringa graduada vazia. Retire a tampa da agulha.
2. Puxe o êmbolo para trás para introduzir ar na seringa graduada, em quantidade igual à dose (em ml).



<p>3. Mantenha o frasco para injetáveis sobre uma superfície plana e insira lentamente a agulha através da cápsula de borracha no frasco para injetáveis. Evite que a ponta da agulha toque na solução.</p>	
<p>4. Empurre lentamente o êmbolo para injetar completamente o ar no frasco para injetáveis.</p>	
<p>5. Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e inverta o frasco. Com a agulha na solução, puxe lentamente o êmbolo até à marca igual à dose.</p>	
<p>6. Antes de retirar a agulha do frasco para injetáveis, verifique se a solução na seringa contém bolhas de ar. Se existirem bolhas, mantenha o frasco para injetáveis invertido com a agulha a apontar para cima. Toque suavemente no corpo da seringa com o dedo. Quando todas as bolhas de ar estiverem no topo, empurre suavemente o êmbolo para empurrar as bolhas através da agulha.</p>	
<p>7. Verifique novamente se a dose corresponde (em ml) às marcações na seringa. Repita o processo, se necessário. Poderá ter de utilizar vários frascos para injetáveis para retirar o volume completo.</p>	
<p>8. Retire a seringa e a agulha do frasco para injetáveis e volte a colocar a tampa da agulha.</p>	
<p>9. Retire a agulha da seringa e elimine-a no recipiente para objetos cortantes.</p>	

Administração da dose:

<p>1. Coloque uma pequena agulha na seringa cheia. Não retire a tampa da agulha. Certifique-se de que a agulha está justa.</p> <p><u>Nota:</u> Se a solução não for utilizada imediatamente, a tampa da seringa deve ser cuidadosamente colocada na ponta da seringa. Não toque na ponta da seringa ou no interior da tampa. Proteja a seringa da luz.</p> <p>Após a preparação, Loargys pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25 °C) durante um período máximo de 2 horas antes da administração. Após este período, Loargys preparado deixa de poder ser utilizado e deve ser eliminado.</p>	
<p>2. Retire a tampa da agulha. Segure a seringa com a agulha virada para cima e toque no corpo da seringa com o dedo para remover eventuais bolhas de ar.</p> <p>Controle visualmente se o volume contido na seringa está correto. O volume por injeção não deve exceder 1 ml. Se for o caso, devem ser administradas várias injeções em locais diferentes.</p>	
<p>3. Escolha um local de injeção (abdómen, parte lateral da coxa, ou face lateral ou posterior dos braços). Alterne os locais de injeção entre as doses.</p> <p>Não injete em tecido cicatricial ou em áreas que estejam avermelhadas, inflamadas ou inchadas. Se injetar no abdómen, evite a área que rodeia o umbigo.</p> <p>Se for necessária mais do que 1 injeção para uma dose única de Loargys, os locais de injeção devem estar separados entre si por, pelo menos, 3 cm.</p>	
<p>4. Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool e deixe a pele secar.</p>	

5. Pegue suavemente na pele do local de injeção escolhido entre o polegar e o dedo índice.	
6. Segure na seringa como um lápis ou uma seta. Eleve a pele e insira a agulha a um ângulo de 45° a 90°.	
7. Enquanto continua a pegar na pele, empurre lentamente o êmbolo até a seringa ficar vazia.	
8. Retire a seringa puxando-a a direito. Liberte a pele e pressione suavemente uma compressa de gaze sobre o local de injeção durante alguns segundos. Aplique um penso, se necessário.	
9. Coloque a seringa, as agulhas e as tampas usadas no recipiente para objetos cortantes. Os frascos para injetáveis utilizados, mesmo que não estejam vazios, devem ser eliminados de acordo com as diretrizes locais.	
Lembrete: Se necessitar de mais do que uma injeção para a dose total prescrita, os locais de injeção devem estar separados entre si por pelo menos 3 cm, repetir o procedimento acima conforme necessário. Utilize sempre uma nova agulha pequena para cada injeção.	

Anote a data da injeção e todos os locais onde injetou. Isto ajuda-o a selecionar um local de injeção diferente para a injeção seguinte.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Loargys destina-se a perfusão intravenosa ou injeção subcutânea.
Utilize a técnica asséptica na preparação e administração de Loargys.

Não agite.

Instruções de preparação

- Determine o volume total de Loargys a administrar (e o número de frascos necessários) com base no peso e no nível de dose do doente.
- Retire o(s) frasco(s) para injetáveis do frigorífico para atingir a temperatura ambiente.
- Inspeção visualmente o frasco para deteção de partículas e descoloração antes da administração.
 - Loargys é um líquido incolor a ligeiramente amarelo ou ligeiramente rosado, límpido a ligeiramente opalescente, essencialmente isento de partículas estranhas visíveis.
 - Elimine o(s) frasco(s) para injetáveis que não sejam consistentes com esta aparência.
- Retire a dose pretendida para a seringa.
- A estabilidade química e física para a dose preparada foi demonstrada durante 2 horas, quando conservada à temperatura ambiente até 25 °C, ou até 4 horas, se conservada refrigerada a 2 °C a 8 °C. Se o medicamento não for utilizado dentro destes períodos de tempo, deve ser eliminado.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição.

Para administração intravenosa

- Dilua com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável para obter o volume desejado de perfusão (concentração máxima de pegzilarginase de 0,5 mg/ml).
- Administre a perfusão intravenosa durante, pelo menos, 30 minutos.
- Não misture outros medicamentos com Loargys nem infuse outros medicamentos concomitantemente através da mesma linha de acesso intravenosa.

Para administração subcutânea

- Administre a solução não diluída por injeção subcutânea no abdómen, na parte lateral da coxa ou na face lateral ou posterior dos braços. Alterne os locais de injeção entre as doses.
- Não injete em tecido cicatricial ou em áreas que estejam avermelhadas, inflamadas ou inchadas.
- Se injetar no abdómen, evite a área que rodeia o umbigo.
- Se for necessária mais do que 1 injeção para uma dose única de Loargys, os locais de injeção devem estar separados entre si por, pelo menos, 3 cm.

Elimine a porção não utilizada do medicamento.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADOS(AS) PELA
AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.