

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Loargys 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Loargys består av ett koboltsubstituerat, rekombinant humant arginas 1-enzym som framställs i *Escherichia coli*-celler och som är kovalent konjugerat till metoxipolyetylenglykol (mPEG).

Styrkan på Loargys visar mängden arginas i pegzilarginas utan hänsyn till mPEG-bäraren.

Varje 0,4 ml injektionsflaska innehåller 2 mg pegzilarginas (5 mg pegzilarginas per ml).

Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 5 mg pegzilarginas (5 mg pegzilarginas per ml).

Läkemedlets styrka ska inte jämföras med styrkan hos ett annat pegylerat eller icke-peglyerat protein i samma terapeutiska klass (se avsnitt 5.1).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (injektions-/infusionsvätska)

Färglös till lätt gulaktig eller lätt rosa, klar till lätt opalescent vätska.

pH: 7,0–7,6

Osmolalitet: 250–305 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Loargys är avsett för behandling av arginas 1-brist (ARG1-D), även känt som hyperargininemi, hos vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med ärftliga metaboliska sjukdomar.

Dosering

Loargys är avsett för kronisk behandling av patienter med ARG1-D i kombination med individualiserad sjukdomsbehandling såsom proteinbegränsad kost, aminosyratillskott och farmakologisk behandling inklusive kvävebindande läkemedel.

Loargys ska administreras genom intravenös infusion eller subkutan injektion med samma dos. I kliniska prövningar inleddes behandlingen som intravenös administrering med efterföljande övergång till subkutan administrering tidigast efter 8 veckor (se avsnitt 5.1).

Den rekommenderade inledande dosen av Loargys är 0,1 mg/kg en gång per vecka. Dosen kan ökas eller minskas i steg om 0,05 mg/kg för att uppnå terapeutiska mål. Doser över 0,2 mg/kg per vecka har inte studerats i kliniska prövningar med ARG1-D.

Innan behandlingen inleds ska en baslinjekoncentration av arginin i plasma fastställas. Efter att behandlingen inletts bör veckodosen justeras baserat på koncentrationer av plasmaarginin före dosering, för att hålla plasmaarginin inom det normala intervallet. För att maximera tiden inom det normala intervallet, ska dosjusteringar syfta till att uppnå en nivå av arginin i plasma före dosering nära den övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 5.1). Dosjusteringen ska normalt baseras på två på varandra följande mätningar, och den första bedömningen ska göras efter 4 veckors administrering. Det rekommenderas att argininnivåerna i plasma övervakas varje vecka under 2 veckor efter en dosjustering för att bedöma effekten av dosändringen.

När den individualiserade dosnivån har fastställts rekommenderas det att övervakningen av koncentrationen av plasmaarginin utförs vid uppföljningsbesök, med högst 3–6 månaders mellanrum.

Validerade metoder för att övervaka argininnivåer ska användas hos patienter som behandlas med Loargys, eftersom standardmetoderna inte är tillräckliga för att kontrollera den kvarvarande enzymaktiviteten hos pegzilarginas efter provtagning och kan leda till falska låga argininnivåer och felaktiga dosjusteringar (se avsnitt 4.4).

Missad dos

Om en dos missas, administrera Loargys så snart som möjligt. Patienterna ska inte få 2 doser för att kompensera för den missade dosen och ska ha minst 4 dagar mellan doserna.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Loargys säkerhet och effekt hos patienter som är äldre än 65 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka den rekommenderade doseringen för Loargys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för Loargys hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Nedsatt njurfunktion förväntas inte påverka den rekommenderade doseringen för Loargys (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Doseringen i den pediatrika populationen i åldern 2 år och äldre är densamma som för vuxna. Säkerhet och effekt för Loargys hos barn under 2 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Loargys är avsett för intravenös infusion eller subkutan injektion och ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Om så är lämpligt kan subkutan administrering i hemmet av patienten eller vårdgivaren övervägas

efter minst 8 veckors behandling, när en stabil underhållsdos har fastställts och risken för överkänslighetsreaktioner bedömts vara låg (se avsnitt 4.4). Före självadministrering ska patienten eller vårdgivaren utbildas på lämpligt sätt.

Injektionsflaskan med Loargys är endast avsedd för engångsbruk.

Bestäm den totala dos och volym Loargys som ska administreras (och antalet injektionsflaskor som behövs) baserat på patientens vikt (kg) och dosnivå (mg/kg).

- Beräkna den totala dosen baserat på den önskade dosnivån i mg/kg och patientens vikt avrundad till heltal.

$$\text{Total dos (mg)} = \text{patientens vikt (kg)} \times \text{dosnivå (mg/kg)}$$

- Beräkna volymen av lösning som ska administreras baserat på den beräknade totala dosen och lösningens styrka. Avrunda den beräknade mängden till närmaste 0,1 ml.

$$\text{Volym av Loargys (ml)} = \frac{\text{Total dos (mg)}}{\text{Lösningens styrka (5 mg/ml)}}$$

- Beräkna det antal injektionsflaskor som behövs baserat på den beräknade volymen av Loargys. En injektionsflaska med Loargys innehåller 0,4 ml eller 1 ml lösning.

För intravenös administrering

- För intravenös infusion måste Loargys spädas och administreras under minst 30 minuter.
- Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

För subkutan administrering

- Anvisningar om beredning och administrering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner (såsom svullnad i ansiktet, hudutslag, rodnad och dyspné) har förekommit hos patienter som behandlats med intravenöst och subkutan administrerad Loargys. Reaktionen inträffade i allmänhet vid de första doserna, men kan också uppkomma senare under behandlingen. Se avsnitt 4.8 för ytterligare information.

De inledande administreringarna av Loargys ska utföras under medicinsk övervakning.

Om en överkänslighetsreaktion uppträder ska lämplig medicinsk behandling tillhandahållas och patienten övervakas tills tecken och symtom har försvunnit. Hanteringen av överkänslighetsreaktioner kan innefatta att administreringen tillfälligt avbryts eller infusionshastigheten sänks och/eller behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider. I allvarliga fall kan administreringen behöva avbrytas och adrenalinbehandling sättas in. Premedicinering med ett antihistamin och/eller en

kortikosteroid ska övervägas för patienter som tidigare har utvecklat en överkänslighetsreaktion i samband med pegzilarginasbehandling.

Vid administrering i hemmet av andra personer än sjukvårdspersonal ska patienten informeras om tidiga tecken på allvarliga överkänslighetsreaktioner, t.ex. nässelutslag, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning och hypotoni. Förskrivning av läkemedel för behandling av en potentiellt allvarlig överkänslighetsreaktion ska övervägas. Patienten ska också få instruktioner om vad som ska göras om symtom på allvarlig överkänslighet uppstår, däribland att omedelbart uppsöka medicinsk vård.

Laboratorieanalys av arginin i plasma

Pegzilarginas inverkar störande på den rutinmässiga laboratorieanalysen av arginin, vilket leder till felaktiga låga mätningar på grund av nedbrytningen av arginin efter provtagningen. Testlaboratoriet bör informeras om att patienten behandlas med ett läkemedel som metaboliserar och minskar argininnivåerna. Alternativa validerade provtagningsförfaranden för att mäta arginin måste användas för patienter som behandlas med Loargys. Där ingår CE-märkta blodsamlingsrör som innehåller enzyblockeraren nor-NOHA.

Populationer som inte studerats i kliniska prövningar

Inga data från kliniska prövningar finns tillgängliga för medelålders och äldre patienter med långvarig nedsatt motorik, eller för patienter med argininnivåer nära 200 µM enbart på grund av proteinbegränsad kost. Det råder oklarhet om extrapolering av behandlingseffekter som visats i den kliniska prövningspopulationen (se avsnitt 5.1). Nytt-risförhållandet måste fastställas individuellt för dessa patienter.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Pegzilarginas är ett rekombinant humant enzym och därför förväntas inga cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av pegzilarginas hos gravida kvinnor.

Djurförsök har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Pegzilarginas rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om pegzilarginas utsöndras i bröstmjolk hos människa eller djur.

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller avsluta/avstå från behandlingen med Loargys, med beaktande av såväl fördelarna med

amning för barnet som fördelarna med behandling för modern.

Fertilitet

Inga data från människa finns tillgängliga. I djurstudier gav pegzilarginas effekter på spermatogenesisen och minskade fertiliteten hos honorna (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Loargys har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den oftast rapporterade biverkningen hos patienter i kliniska prövningar var reaktioner på injektionsstället (13,6 procent) och överkänslighet (12,5 procent).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Bedömningen av biverkningar baserades på exponering hos 48 ARG1-D-patienter (8 vuxna och 40 barn, i åldrarna 2–31 år vid inskrivning i studien) med en behandlingstid på upp till cirka 5 år i de 3 kliniska studierna.

Biverkningar redovisas enligt MedDRA-systemklass och per frekvens i tabell 1 nedan. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

På grund av den lilla storleken på dataunderlaget för läkemedelssäkerhet för ARG1-D-populationen (N = 48) kunde biverkningsfrekvensen för mindre vanliga, sällsynta och mycket sällsynta biverkningar inte beräknas på ett tillförlitligt sätt.

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektionsstället

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner med symtom såsom svullnad i ansiktet, hudutslag, rodnad och dyspné har rapporterats.

Vid intravenös administrering i kliniska prövningar upplevde 6 av 48 (12,5 procent) patienter som behandlades med Loargys tecken och symtom som antingen överensstämde med eller kunde ha samband med en överkänslighetsreaktion. Reaktionerna inträffade i allmänhet i samband med de första doserna. De var lindriga eller måttliga och försvann spontant eller snabbt efter behandling med medicinsk standardvård. Ingen av reaktionerna ledde till att behandlingen avbröts. I de kliniska studierna övervägdes premedicinering med icke-sederande antihistaminer på individuell basis före administrering (se avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter marknadsintroduktionen, även hos patienter som behandlats med subkutan administrering och som fått premedicinering med antihistaminer.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället rapporterades hos 13,6 procent (6/44) av de Loargys-behandlade patienterna efter subkutan administrering. Tecken och symtom inkluderade smärta, erytem, svullnad, irritation och utslag vid injektionsstället. Reaktionerna på injektionsstället var lindriga och försvann spontant eller med medicinsk standardvård utan dosavbrott.

Immunogenicitet

Det finns en potentiell risk för immunogenicitet mot pegylerade terapeutiska proteiner. Den observerade incidensen av anti-läkemedelsantikroppar (ADAs) är starkt beroende av analysens känslighet och specificitet. I samtliga kliniska prövningar i utvecklingsprogrammet för pegzilarginas ARG1-D testade 12 av 48 patienter (25 procent) positivt för ADAs mot PEG och/eller proteindelen av pegzilarginas, där de flesta upptäcktes tidigt efter den första dosen. Det fanns ingen analys tillgänglig för att upptäcka neutraliserande antikroppar under det kliniska utvecklingsprogrammet. Anti-läkemedelsantikropparna var av övergående karaktär och försvann under fortsatt behandling. Förekomsten av ADAs var förknippad med övergående förändringar i Loargys farmakokinetik och farmakodynamik hos patienter med ARG1-D.

Pediatrisk population

De flesta patienter som behandlades med pegzilarginas i ARG1-D-utvecklingsprogrammet var pediatrika patienter där 88 procent (40/48) var barn (2–18 år gamla). Säkerhetsprofilen för pegzilarginas som presenteras i avsnittet om säkerhet anses därför vara representativ för den pediatrika populationen över 2 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Potentiella effekter av en överdos skulle sannolikt vara en överdriven farmakologisk effekt av pegzilarginas som leder till onormalt låga argininnivåer i plasma (se avsnitt 5.3).

I en onkologisk fas 1-prövning på patienter med avancerade solida tumörer fick en studiedeltagare av misstag 1,6 mg/kg pegzilarginas ($16 \times$ den rekommenderade initialdosen på 0,1 mg/kg hos ARG1-D-patienter). Studiedeltagaren drabbades av illamående, kräkningar, diarré och trötthet och behandlades framgångsrikt med intravenös stödjande vård utan följdverkningar.

Patienter som misstänks ha fått en överdos ska övervakas noga och allmänna understödjande åtgärder ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer.
ATC-kod: A16AB24

Verkningsmekanism

ARG1-D är en ärftlig metabolisk sjukdom som kännetecknas av brist på arginas 1-enzymet och

förknippas med en ihållande höjning av plasmaarginin som leder till sjukdomsmanifestationer och progression av kliniska symtom.

Pegzilarginas är ett koboltsubstituerat rekombinant humant arginas 1-enzym konjugerat med 5 kDa mPEG-bärare vid en substitutionsgrad på 6–12 mol mPEG per mol protein. Det konjugerade proteinets molekylära massa är cirka 224–344 kDa. mPEG-bäraren minskar clearance av pegzilarginas, vilket leder till en förlängd halveringstid samtidigt som enzymets funktioner bibehålls. Pegzilarginas är avsett att ersätta den bristfälliga humana arginas-1-enzymaktiviteten hos patienter med ARG1-D. Pegzilarginas har visat sig snabbt och långsiktigt minska arginin i plasma och omvandla det till urea och ornitin.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiska effekten av pegzilarginas har utvärderats hos vuxna och pediatrika studiedeltagare med ARG1-D i en rad doser som administreras både intravenöst och subkutant.

Intravenös administrering av pegzilarginas resulterade i tidig minskning av argininnivåerna i plasma med mediantid till nadir (lägsta argininnivå) på 2–5 timmar. Det förväntas att arginin i plasma når steady state vid eller före vecka 8 (se figur 1). Den tid som krävs för att nå dessa nivåer förväntas inte påverkas av baslinjen för plasmaarginin eller administreringsvägen.

Nivåerna av plasmaarginin var fortfarande under kontroll efter byte från intravenös till subkutan administrering vid samma dos, och subkutan administrering ledde till färre och kortare episoder av pegzilarginas-inducerad hypoargininemi.

Motsvarande signifikanta öknings av plasmanivåerna av ornitin och minskningar av nivåerna av guanidinföreningar i plasma påvisades vid behandling med pegzilarginas. Behandling med pegzilarginas är inte direkt inriktad på förhöjda ammoniaknivåer i plasma.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av pegzilarginas bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (CAEB1102-300A, ”Studie 300A”) som omfattade 32 pediatrika patienter och vuxna studiedeltagare, i åldrarna 2–29 år vid inskrivning i studien, med ARG1-D. Studiedeltagarna randomiserades 2:1 till att få pegzilarginas eller placebo intravenöst en gång i veckan vid en initial dos på 0,1 mg/kg och titrerades inom ett intervall på 0,05 mg till 0,2 mg/kg. Samtliga studiedeltagare skulle fortsätta med tidigare ordinerade kostbehandlingar och kvävebindande läkemedel under hela prövningstiden.

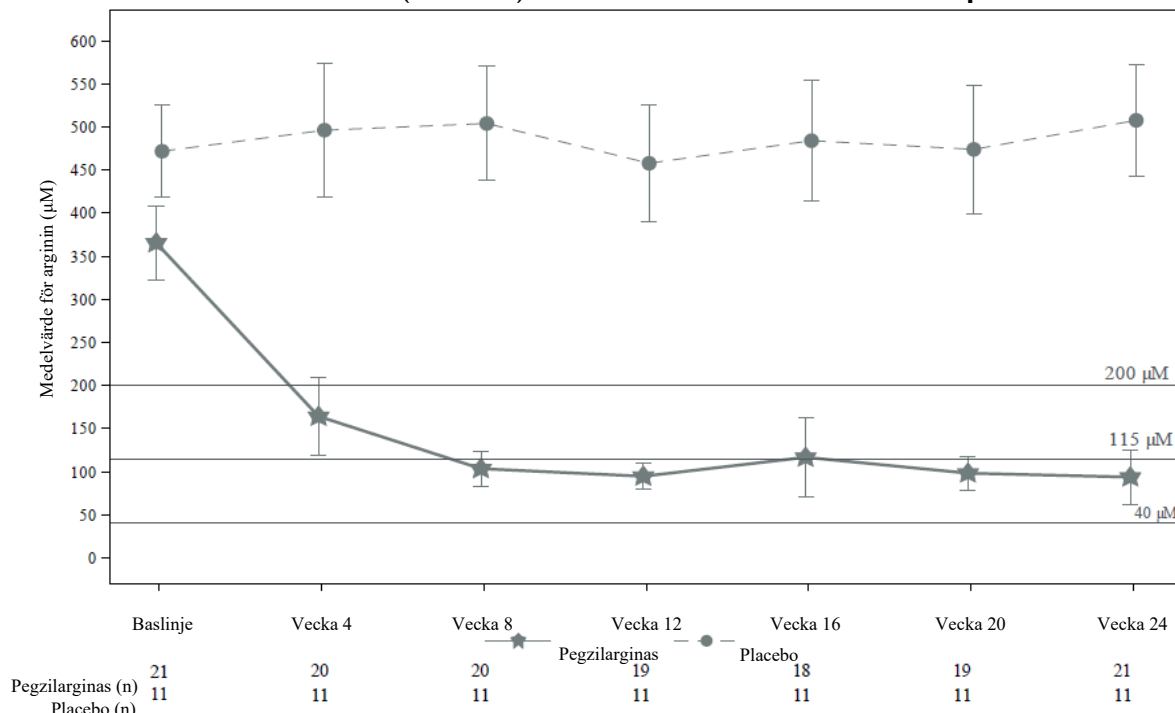
Det primära effektmåttet bedömde minskningen från baslinjen av plasmaarginin hos studiedeltagare som behandlades med pegzilarginas jämfört med placebo vid vecka 24. De viktigaste sekundära effektmåten som bedömde den funktionella rörligheten var grovmotorikmåttet del E (GMFM-E, promenad, löpning, hoppning) och 2 minuters gångtest (2MWT). Dessutom utvärderades andelen patienter som uppnådde plasmaargininnivåer under målvärdet enligt behandlingsriktlinjer ($< 200 \mu\text{M}$) och inom normalintervallet, liksom effekten på GMFM-del D (GMFM-D, stående) som sekundära effektmått.

Behandling med pegzilarginas resulterade i en statistiskt signifikant minskning av plasmaarginin jämfört med placebo ($p < 0,0001$) efter 24 veckors behandling (tabell 2 och figur 1). Plasmaargininnivåer under det rekommenderade målet och inom normalt intervall uppnåddes hos 90,5 procent av de patienter som behandlades med pegzilarginas jämfört med 0 procent av studiedeltagarna i placeboarmen (tabell 2 och figur 1).

Tabell 2: Analys av effektmått för plasmaarginin under studie 300A, dubbelblind period

	Pegzilarginas (n=21)		Placebo (n=11)	
Primärt effektmått: Förändring från baslinje till vecka 24 (logaritmtransformerad)				
	Baslinje	Vecka 24	Baslinje	Vecka 24
n	21	21	11	11
Geometriskt medelvärde (µM) (VK)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Beräknad minskning vecka 24 jämfört med baslinjen (95- procentigt KI)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Pegzilarginas vecka 24, uppskattad minskning jämfört med placebo (95 % KI) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-värde ^a	< 0,0001			
Andel patienter som uppnådde målnivåer av plasmaarginin vid vecka 24				
Andel patienter som uppnått rekommenderade målnivåer av arginin enligt riktlinje (< 200 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Andel patienter som uppnådde normala målnivåer av arginin (definierat som ≤ 115 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^a Baserat på en blandad modell med upprepade mätningar (MMRM) med besök, randomiserad prövningsbehandling och interaktion mellan besök och randomiserad studiebehandling som effekter och loggat baslinjevärde inkluderad som kovariat. Standardtyp av kovariansstruktur = ostrukturerad. Den uppskattade procentuella minskningen vid vecka 24 baserades på det geometriska medeltalet och åtföljande 95-procentiga KI. Förkortningar: KI = konfidensintervall, VK = variationskoefficient.

Figur 1 Sammanfattning av minsta kvadratmedelvärde (95 % KI) för argininnivåer 168 timmar efter dos (mikroM) över tid i studie 300A dubbelblind period

Noteringar: Medicinsk vägledande rekommendation för plasmaarginin: < 200 µM; Normalt intervall definierat som 40–115 µM i den kliniska prövningen. *Last observation carried forward* (LOCF) användes för saknade värden vid vecka 24.

Behandling med pegzilarginas resulterade också i numeriska trender för förbättrad rörlighet i förhållande till placebo efter 24 veckor enligt bedömning av GMFM-E, 2MWT- och GMFM-D-resultat (tabell 3).

Vid vecka 24 uppfyllde fler patienter som behandlades med pegzilarginas de definierade svarskriterierna för arginin och i flera olika rörlighetsområden. Av 17 bedömningsbara patienter som behandlades med pegzilarginas uppfyllde åtta svarskriterierna vid ≥ 2 bedömningar av neuromotorisk funktion i kombination med normalisering av argininnivåerna i plasma. För sex av de patienter som svarade på behandlingen observerades ingen försämring i någon bedömning. Utan behandling med pegzilarginas uppfyllde inga patienter de kliniska svarskriterierna vid två eller fler kliniska utfall.

Tabell 3: Analys av sekundära effektmått för rörlighet från studie 300A, dubbelblind period

	Pegzilarginas (n=21)	Placebo (n=11)
GMFM-punkt E (förändring från baslinjen till vecka 24)		
n	20	11
Medelvärde (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
LS-medelvärde	4,2	-0,4
95-procentigt KI för LS-medelvärde	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Skillnad i LS-medelvärde (pegzilarginas – placebo) (95 % KI)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (ändring från baslinjen till vecka 24)		
n	19	10
Medelvärde (SD)	7,3 (30,64) meter	2,7 (19,66) meter
LS-medelvärde	7,4	1,9
95-procentigt KI för LS-medelvärde	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Skillnad LS-medelvärde (pegzilarginas – placebo) (95 % KI)	5,5 (-15,6, 26,7)	
GMFM post D (förändring från baslinjen till vecka 24)		
n	20	10
Medelvärde (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
LS-medelvärde	2,7	0,4
Skillnad LS-medelvärde (pegzilarginas – placebo) (95 % KI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Förkortningar: 2MWT=2-minuters gångtest, KI=konfidensintervall, GMFM=grovmotorikmått, LS=minstakvadratmetoden, MMRM=blandad modell med upprepade mätningar, SD=standardavvikelse, SE=standardfel.

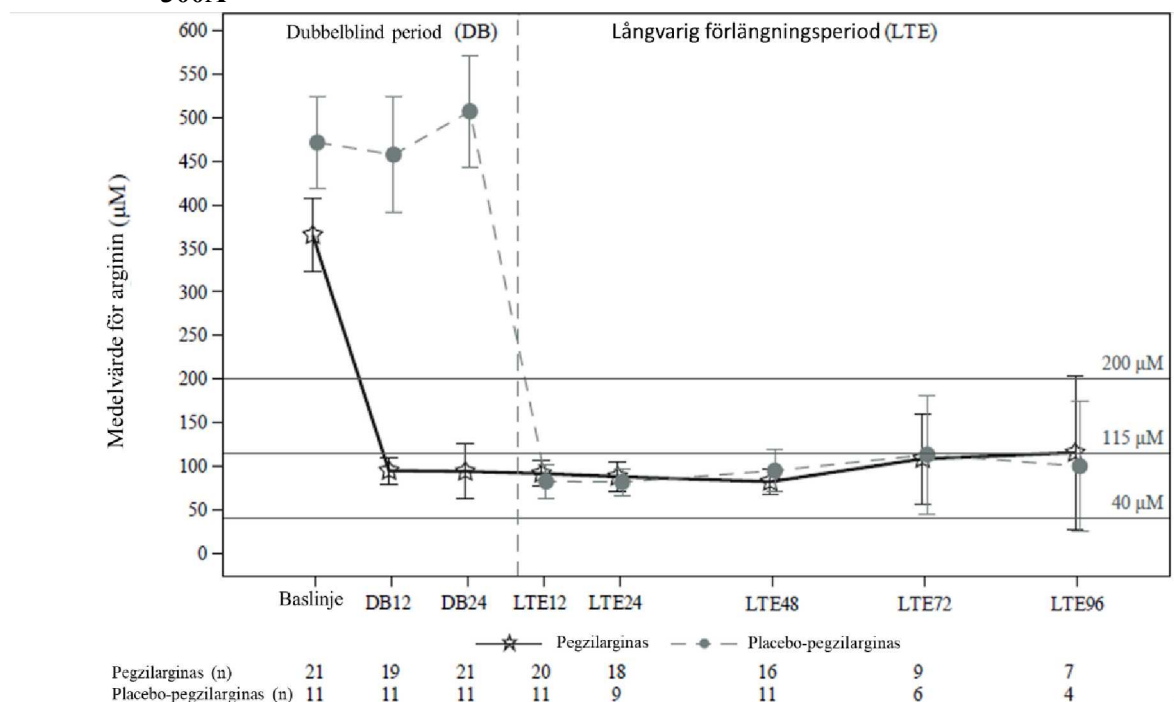
Obs! Såvida inget annat anges bygger modellbaserade uppskattningar (LS-medelvärden, skillnader, 95 % KI och p-värden) på en MMRM-analys med besök, randomiserad prövningsbehandling, och interaktion mellan besök och randomiserad prövningsbehandling och baslinjevärde som kovariater. Standardtyp av kovariansstruktur = ostrukturerad.

Långvarig behandling vid ARG1-D

Pediatrika och vuxna patienter som deltog i den dubbelblinda perioden av studie 300A kunde fortsätta behandlingen under en öppen förlängningsperiod med pegzilarginasbehandling en gång i veckan. Av de 32 studiedeltagarna medverkade 31 (n = 20 pegzilarginas och n = 11 placebo) under förlängningsperioden. Studiedeltagare som tidigare fick pegzilarginas överfördes till subkutan administrering tidigast efter 8 veckors intravenös behandling. Mediandurationen för exponering för pegzilarginas under den långvariga förlängningsperioden, undantaget den 24 veckor långa dubbelblinda perioden, var 94 veckor (intervall: 62 till 152 veckor).

Under den öppna förlängningen uppvisade studiedeltagare som tidigare fått pegzilarginas kvarstående förbättringar av argininnivåerna i plasma, GMFM-E- och GMFM-D-värden och 2MWT. De studiedeltagare som initialt randomiserades till placebo och behandlades med pegzilarginas under den öppna förlängningsperioden uppvisade också liknande minskningar av de genomsnittliga plasmanivåerna av arginin från baslinjen (figur 2).

Figur 2 Sammanfattning av genomsnittliga argininnivåer 168 timmar efter dosering (mikroM) över tid under dubbelblinda och långvariga förlängningsperioder i studie 300A



Noteringar: 95 % konfidensintervall för medelvärdet visas; medicinskt vägledande rekommendation för arginin i plasma: <200 µM; Normalt intervall definierat som 40–115 µM i den kliniska prövningen. *Last observation carried forward* (LOCF) användes för saknade värden vid vecka 24 (DB24).

Förkortningar: DB = dubbelblind period, LTE = långvarig förlängningsperiod.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har skjutit upp skyldigheten att lämna in resultaten av studier med Loargys i en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen vid behandling av hyperarginemi (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pegzilarginas farmakokinetiska egenskaper utvärderades efter intravenös och subkutan administrering till vuxna och pediatrika patienter med ARG1-D. Populationsfarmakokinetisk analys har använts för att karakterisera farmakokinetiken för pegzilarginas.

Följande farmakokinetiska parametrar vid steady state härleddes med hjälp av den slutliga farmakokinetiska populationsmodellen (tabell 4). Den slutliga farmakokinetiska modellen baserades på data från 20 kvinnliga och 17 manliga studiedeltagare i åldern 2–31 år med en kroppsvikt på 12,2–76,7 kg. I de kliniska studierna var dosintervallet 0,015–0,2 mg/kg. Den simulerade dosen i modellen var 0,1 mg/kg i 5 veckor.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrar vid jämvikt (steady state)

	Pegzilarginas	
	Intravenös	Subkutan användning
Exponering vid steady state [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Exponering vid steady state [AUC ₀₋₁₆₈ (h×µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0–46,0)

Förkortningar: AUC₀₋₁₆₈ = området under koncentrationstidskurvan från tiden 0 till 168 timmar, C_{max}= maximal observerad koncentration; t_{1/2}= halveringstid; t_{max}= tid till maximal koncentration

*De data som visas är geometriskt medelvärde och geometrisk variationskoefficient (%)

**Data visas som [median (intervall)]

[^] För intravenös dosering motsvarar t_{max} tiden för det första uppmätta farmakokinetiska provet. I dessa simuleringar bestämdes det första farmakokinetiska provet till slutet av infusionen (0,25 timmar efter dosen) för alla studiedeltagare utan variabilitet.

Simuleringar utfördes för en patient med en kroppsvikt på 31 kg.

Absorption

Efter subkutan administrering var den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten 57 procent och den maximala koncentrationen uppnåddes cirka 34 timmar efter dosen. Exponeringen för pegzilarginas ökar på ett ungefär dosproportionellt sätt med linjär farmakokinetik i ett dosintervall på 0,04 till 0,2 mg/kg intravenöst och 0,06 till 0,2 mg/kg subkutan. Försumbar ackumulering observerades efter veckovis dosering.

Distribution

Pegzilarginas distribueras huvudsakligen i kärlsystemet, med en total distributionsvolym på cirka 47 ml/kg, vilket motsvarar den humana serumvolymen. Farmakokinetiken beskrevs bäst med en populationsfarmakokinetisk modell som omfattade två kompartment (en central och en perifer).

Eliminering

Pegzilarginas är ett pegylerat rekombinant humant enzym. För att möjliggöra administrering en gång i veckan har PEG använts som bärare för att förlänga halveringstiden för pegzilarginas jämfört med endogent arginas. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys har pegzilarginas en halveringstid på cirka 50 timmar. Enzymet förväntas metaboliseras till små peptider och aminosyror genom kataboliska vägar. Pegzilarginas använder en PEG på 5 kDa som elimineras via renal glomerulär filtration hos patienter med normal njurfunktion.

Särskilda populationer

Ålder och kön befanns inte vara signifikanta kovariater när kroppsvikten tagits med i beräkningen. Anti-läkemedelsantikroppar (ADAs) mot PEG ansågs vara en viktig kovariat med avseende på clearance. Denna effekt observerades dock vid initiala doser och den förväntas inte påverka exponeringen vid jämvikt (steady state).

Nedsatt njurfunktion

Pegzilarginas har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det kan inte uteslutas att elimineringen av PEG minskar hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Pegzilarginas har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Förändringar i clearance av enzymet förväntas eftersom pegzilarginas metaboliseras via katabola vägar.

Kroppsvikt

Totalt sett hade kroppsvikten en minimal påverkan (< 20 procent) på exponeringen för pegzilarginas när doseringen är viktbaserad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurtoxikologi och/eller djurfarmakologi

Dosberoende och negativ aptitförlust och minskningar av kroppsviktsökningen till följd av markerad och ihållande argininminskning under det normala intervallet hos normala djur (möss, råttor, kaniner och apor) observerades i toxikologiska studier med enkeldosering och upprepad dosering samt i studier av utvecklingstoxicitet och reproduktionstoxicitet med pegzilarginas. Dessa fynd var reversibla efter avbruten dosering.

I de långsiktiga studierna med pegzilarginas noterades reproduktionstoxicitet hos handjur i en enda art, friska unga råttor. De huvudsakliga biverkningarna vid dosnivåer $\geq 0,3$ mg/kg, innefattade sänkt vikt av testiklar, sädesblåsor, bitestiklar och prostata. Atrofi observerades i sädeskanalerna. Fynden rörande organvikten hos hanråttor var reversibla. Histopatologi bekräftade fynd i testiklar och bitestiklar som inte var reversibla under återhämtningsperioden på 6 veckor. Det är dock värt att notera att den normala spermiocykeln är 9 veckor. Dessa effekter kan bero på överdriven farmakologi hos normala djur med normala cirkulerande argininnivåer vid baslinjen. Relevansen för människor är dock oklar.

Reproduktions- och utvecklingstoxikologi

Studier som utförts med pegzilarginas på råttor och kaniner med normala cirkulerande argininnivåer visade att reproduktionstoxicitet hos mödrar är förknippad med ihållande minskningar av koncentrationer av plasmaarginin under det normala intervallet under dräktighetsperioden. Toxiciteterna i samband med den långvariga överdrivna farmakologin hos dräktiga djur bestod av minskning av moderns kroppsvikt, näringsintag och livmoderns genomsnittliga vikt vid dräktighet och åtföljande sekundär fostertillväxthämning.

I pre- och postnatale utvecklingstoxikologiska studier på råttor med normala cirkulerande argininnivåer, uppvisade manlig rättavkomma från digivande djur vid en dos på 1 mg/kg pegzilarginas (cirka 7 gånger mänsklig exponering baserat på AUC) underskott som möjligen berodde på sekundära effekter kopplade till överdriven farmakologi hos djur med normala cirkulerande argininnivåer (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

Under fertilitetsbedömningar som utfördes på normala djur med normala cirkulerande argininnivåer uppvisade hanråttor som fick en dos på 1 mg/kg minskad spermiereproduktion och spermiemotilitet. Hos behandlingsnaiva honråttor, som parades med hanar behandlade med 1 mg/kg/dos i 8 veckor före parning, innefattade effekter kopplade till pegzilarginas en signifikant minskning av antalet implantationsställen i livmodern och ökad förlust före implantation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Kaliumdivätefosfat
Dikaliumfosfat
Glycerol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

När Loargys har tagits ut ur kylskåpet kan det förvaras i 2 timmar vid rumstemperatur upp till 25 °C.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 2 timmar vid förvaring i rumstemperatur upp till 25 °C eller upp till 4 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2 °C till 8 °C. Om produkten inte används inom dessa tidsramar måste den kasseras. Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen (kartongen). Ljuskänsligt.

För lagringsförhållanden efter beredning/spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med 0,4 ml eller 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

0,4 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i en 3 ml injektionsflaska av glas (typ 1) med en Fluorotec-belagd klorbutylgummipropp, aluminiumförsegling och blått snäpplock.

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i en 5 ml injektionsflaska av glas (typ 1) med en teflonbelagd klorbutylgummipropp, aluminiumförsegling och vitt snäpplock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Skaka ej.

Loargys är avsett för intravenös infusion eller subkutan injektion och ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal. Om så är lämpligt kan det övervägas att subkutan administrering utförs av patienten eller vårdgivaren i hemmet (se avsnitt 4.2).

Använd aseptisk teknik vid beredning och administrering av Loargys.

Anvisningar för beredning

- Bestäm den totala volymen Loargys som ska administreras (och antalet injektionsflaskor som behövs) baserat på patientens vikt och dosnivå (se avsnitt 4.2).
- Ta ut injektionsflaskan (eller flaskorna) ur kylskåpet för att uppnå rumstemperatur.
- Inspektera injektionsflaskan visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Loargys är en färglös till svagt gul eller lätt rosa, klar till lätt opalescent vätska, väsentligen fri från synliga främmande partiklar. Kassera alla injektionsflaskor som inte överensstämmer med detta utseende.
- Dra upp den avsedda dosen i sprutan. Se avsnitt 6.3 för lagringsförhållanden.

För intravenös administrering

- Späd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning för att uppnå önskad infusionsvolym (maximal koncentration av pegzilarginas 0,5 mg/ml).
- Administrera den intravenösa infusionen under minst 30 minuter.
- Blanda inte andra läkemedel med Loargys och infundera inte andra läkemedel samtidigt via samma intravenösa kanal.

För subkutan administrering

- Administrera den utspädda lösningen som subkutan injektion i buken, sidan av låret eller sidan eller baksidan av överarmen. Växla mellan olika injektionsställen. Injicera inte i ärrvävnad eller i områden som är röda, inflammerade eller svullna.
- Om du injicerar i buken ska du undvika området som direkt omger naveln.
- Om mer än en injektion behövs för en enda dos av Loargys ska avståndet mellan injektionsställena vara minst 3 cm.

Ej använt läkemedel ska kasseras.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 15/12/2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Sverige

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggörs på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Loargys lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och utformning, inräknat kommunikationsmedier, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Syftet med utbildningsprogrammet är att ge instruktioner till icke-hälso- och sjukvårdspersonal (patienter och vårdare) om lämpliga administreringstekniker för att hantera den potentiella risken för medicineringsfel samt minimera den potentiella risken för allvarlig överkänslighetsreaktion.

I varje medlemsstat där Loargys marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att alla patienter eller vårdgivare som förväntas administrera Loargys som en subkutan injektion i hemmiljö förses med följande utbildningsmaterial:

- Injektionsvägledning för patienter och vårdgivare

Detta utbildningsmaterial för patienter och vårdgivare ska innehålla följande huvudbudskap:

- Anvisningar om vikten av korrekt hantering, beredning och administrering av Loargys för att minska risken för medicineringsfel.
- En detaljerad beskrivning av hur Loargys ska förberedas och administreras.
- En beskrivning av tecken och symtom på allvarliga överkänslighetsreaktioner.
- En beskrivning av det rekommenderade tillvägagångssättet om tecken och symtom på överkänslighet uppstår.
- Information om vikten av att rapportera biverkningar inklusive överkänslighet och medicineringsfel.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodag
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att samla in information om långsiktig effektivitet/kliniska resultat hos patienter med arginas 1-brist (ARG1-D) som behandlats med pegzilarginas ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och lämna in resultaten av en studie på patienter, baserat på data från ett register.	Årligen (med årlig ny bedömning)
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att ytterligare karakterisera den långsiktiga säkerheten av pegzilarginas ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av en studie på patienter med arginas 1-brist (ARG1-D), baserat på data från ett register.	Årligen (med ny bedömning varje år)
För att säkerställa en adekvat övervakning av pegzilarginas säkerhet och effekt vid behandling av arginas 1-brist (ARG1-D) hos vuxna, ungdomar och barn ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna årliga uppdateringar av all ny information om pegzilarginas säkerhet och effekt.	Årligen (med ny bedömning varje år)

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Loargys 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
pegzilarginas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 5 mg pegzilarginas.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, kaliumdivätefosfat, dikaliumfosfat, glycerol, saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska à 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 injektionsflaska à 1 ml
5 mg/1 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka ej.
Läs bipacksedeln före användning.
För subkutan eller intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen (kartongen). Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Loargys 5 mg/ml injektion/infusion
pegzilarginas
s.c., i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Subkutan användning, intravenös användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Loargys 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning pegzilarginas

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Loargys är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Loargys
3. Hur Loargys ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Loargys ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Loargys är och vad det används för

Loargys innehåller den aktiva substansen pegzilarginas, ett modifierat humant enzym som framställs med rekombinant DNA-teknik. Läkemedlet används för att behandla arginas 1-brist (ARG1-D), även känt som hyperargininemi, hos vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.

Patienter med ARG1-D har låga nivåer av ett enzym som kallas arginas. Detta enzym hjälper kroppen att kontrollera nivåerna av arginin, en aminosyra som kroppen behöver för att producera proteiner. Om arginin inte kontrolleras kan det ansamlas i kroppen och orsaka symtom såsom svårigheter att styra musklerna.

Loargys används i kombination med andra sätt att hantera sjukdomen. Det kan till exempel röra sig om

- en kost med lågt proteininnehåll,
- kosttillskott med essentiella aminosyror,
- läkemedel för att hantera andra symtom på sjukdomen, t.ex. läkemedel som sänker nivåerna av ammoniak i kroppen.

Hur Loargys fungerar

Pegzilarginas, den aktiva substansen i Loargys, verkar på liknande sätt som det naturliga enzymet arginas, som saknas eller inte fungerar som det ska hos patienter med ARG1-D. Detta gör att argininnivåerna i blodet sjunker, vilket minskar sjukdomssymtomen.

2. Vad du behöver veta innan du får Loargys

Du får inte ta Loargys

- om du har fått en allvarlig allergisk reaktion mot pegzilarginas eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Loargys kan orsaka allergiska reaktioner. Det är mest sannolikt att detta inträffar efter de första doserna, men det kan också inträffa senare under behandlingen.

Avbryt, om möjligt, administreringen omedelbart och följ läkarens anvisningar, däribland att omedelbart söka medicinsk vård, om du får något av följande symtom på en allvarlig allergisk reaktion: nässelfeber, allmän klåda, tryck över bröstet, svårigheter att andas eller lågt blodtryck. Din läkare kan komma fram till att du behöver ytterligare medicinsk behandling för att antingen förhindra eller behandla en allergisk reaktion.

Under behandlingen kommer läkaren att ta blodprov för att kontrollera vilken dos av Loargys som är lämplig för dig.

Barn och ungdomar

Läkemedlet ska inte ges till barn under 2 år, eftersom det inte är känt om Loargys är säkert och effektivt i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Loargys

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Loargys rekommenderas inte för användning om du är gravid.

Det är inte känt om läkemedlet passerar över i bröstmjolk. Om du ammar, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att hjälpa dig att avgöra om du ska sluta amma eller avbryta behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Loargys har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Loargys innehåller natrium och kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt". Detta läkemedel innehåller kalium, mindre än 1 mmol (39 mg) per dos, dvs. är näst intill "kaliumfritt".

3. Hur Loargys ges

Loargys kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal. Din läkare kommer att bestämma hur mycket Loargys du ska få.

Den rekommenderade startdosen av Loargys är 0,1 mg per kg av din kroppsvikt och tas en gång i veckan. Läkaren kan höja eller sänka dosen för att hålla dina argininnivåer i blodet under kontroll. Läkaren kommer att ta regelbundna blodprov för att kontrollera dina nivåer av arginin i blodet och vid behov ändra din dos.

Loargys ges som en infusion (dropp) direkt i en ven eller som en injektion under huden, beroende på vad läkaren anser lämpligt.

Läkaren kan bestämma att du kan få Loargys hemma, som en injektion under huden. Efter att ha instruerats av läkaren eller sjuksköterskan kan du själv injicera Loargys, se anvisningarna i avsnitt 7 nedan.

Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Om du har fått för stor mängd av Loargys

Din läkare kommer att se till att du får rätt mängd Loargys. Om du har fått för mycket Loargys kan argininnivån i blodet bli för låg. Symtomen kan omfatta illamående, kräkningar, diarré och trötthet. Om du eller läkaren misstänker att du har fått mer Loargys än du borde, bör du övervakas noggrant och få behandling efter behov.

Om du har glömt att använda Loargys

Om du har missat en dos Loargys, kontakta läkaren för att planera nästa dos så snart som möjligt. Du ska inte få dubbel dos för att kompensera för glömd dos och det ska gå minst 4 dagar mellan doserna.

Om du slutar att använda Loargys

Din läkare kommer att avgöra om du ska sluta använda Loargys. Om du slutar att använda Loargys kommer argininnivån i blodet sannolikt att öka igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Reaktion på injektionsstället. Symtomen kan innefatta smärta, svullnad, irritation, rodnad och utslag runt injektionsstället.
- Allergisk reaktion (överkänslighet). Symtomen kan innefatta svullnad i ansiktet, hudutslag, plötslig hudrodnad och andnöd (dyspné).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Loargys ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen (kartongen). Ljuskänsligt.

När Loargys har tagits ut ur kylskåpet kan det förvaras i 2 timmar vid rumstemperatur upp till 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Loargys innehåller

- Den aktiva substansen är pegzilarginas.
- Varje 0,4 ml injektionsflaska innehåller 2 mg pegzilarginas.

- Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 5 mg pegzilarginas.
 - Övriga innehållsämnen är natriumklorid, kaliumdivätefosfat, dikaliumfosfat, glycerol, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.
- Loargys innehåller natrium och kalium, se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Loargys är en färglös till svagt gul eller lätt rosa, klar till lätt opalescent (pärlskimrande) vätska, i en klar injektionsflaska av glas.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med antingen 0,4 ml eller 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

Denna bipacksedel ändrades senast .

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Du kan också hitta denna bipacksedel samt utbildningsmaterial som godkänts av myndigheterna för detta läkemedel om du skannar QR-koden nedan med en smarttelefon eller via webbplatsen <http://www.loargyspatient.eu>.



7. Bruksanvisning

Stegen nedan beskriver hur man förbereder och ger Loargys hemma, som en injektion under huden. Om du själv ska injicera detta läkemedel, kommer du att få lära dig hur du förbereder och injicerar Loargys av din läkare eller sjuksköterska.

Injicera inte detta läkemedel själv, om du inte har fått lära dig hur man gör.

Din läkare kommer att förskriva rätt dos och tala om för dig vilken volym (i ml) du ska injicera. Du kan behöva mer än en injektionsflaska för att få rätt dos och du kan behöva dela upp den totala dosen i mer än en injektion. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att tala om exakt vad som är bäst för dig.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Använd alltid nya injektionsflaskor för varje dos.

Loargys ska inte blandas med andra lösningar för injektion eller infusion.

Skaka ej.

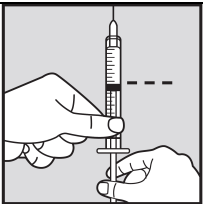
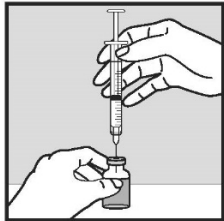
Förberedelser:

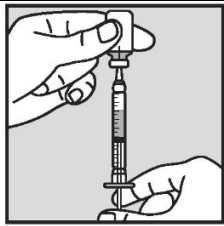
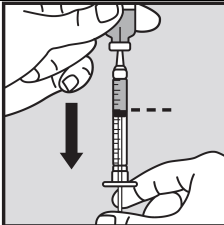
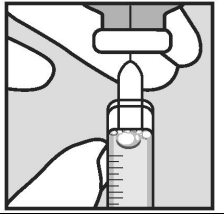
Försäkra dig om att du har allt du behöver för injektionen/injektionerna:

- Injektionsflaskan (injektionsflaskorna) med Loargys
- En graderad spruta
- 1 stor nål (t.ex. 18 gauge) per injektionsflaska för att dra upp dosen
- 1 liten nål (t.ex. 26–27 gauge) per injektion
- Alkoholserveretter
- Gasvävskompress
- Plåster, om det behövs
- Behållare för vassa föremål

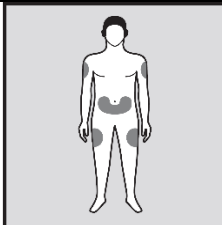
1. Kontrollera namnet och styrkan på injektionsflaskan (injektionsflaskorna) för att försäkra dig om att den innehåller rätt läkemedel och att du har tillgång till rätt antal injektionsflaskor. Kontrollera utgångsdatumet på kartongen. Använd inte efter produktens utgångsdatum.
2. Ta ut den öppnade injektionsflaskan med Loargys ur kylskåpet 15 till 30 minuter före den planerade injektionen, så att lösningen kan nå rumstemperatur. Använd inte yttre värmekällor.
3. Tvätta händerna.
4. Lösningen i injektionsflaskan ska vara färglös till svagt gul eller lätt rosa, klar till lätt opalescent (pärlskimrande). Använd inte om lösningen är grumlig eller innehåller synliga partiklar.
5. Placera injektionsflaskan på en ren plan yta. Ta bort snäpplocket i plast från injektionsflaskan.
6. Torka av injektionsflaskans överdel med en alkoholserverett och låt den lufttorka. Rör inte toppen på injektionsflaskan och låt den inte komma i kontakt med något annat efter att du har torkat av den.

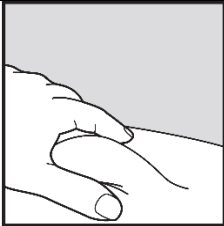
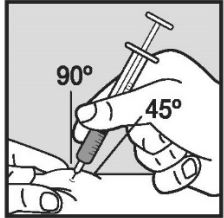
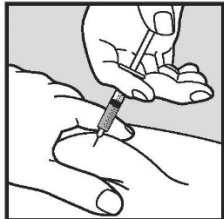
Dra upp lösningen ur injektionsflaskan:

1. Fäst en stor nål på den graderade sprutan. Ta bort nålskyddet.	
2. Dra tillbaka kolven för att få in luft i den graderade sprutan, motsvarande den mängd som ska dras upp ur injektionsflaskan (i ml).	
3. Håll injektionsflaskan på en plan yta och stick långsamt in nålen genom gummiförslutningen i injektionsflaskan. a) För första eller enda injektionsflaskan: Nålspetsen ska inte vidröra lösningen, detta för att undvika skumbildning. Gå vidare till steg 4. b) För påföljande injektionsflaskor: Vänd injektionsflaskan uppochner och se till att nålspetsen befinner sig i utrymmet med luft ovanför lösningen, detta för att undvika skumbildning.	

	
4. Tryck långsamt in kolven för att injicera luften i injektionsflaskan.	
5. Håll kvar nålen i injektionsflaskan och håll den uppochned. Med nålen i lösningen, dra långsamt kolven till det märke som motsvarar den volym som behövs.	
6. Innan du tar bort nålen från injektionsflaskan, kontrollera om det finns luftbubblor i lösningen i sprutan. Om det finns bubblor, fortsätt att hålla injektionsflaskan upp och ner med nålen pekande uppåt. Knacka försiktigt med fingret på sprutans cylinder. När alla luftbubblor är högst upp, tryck försiktigt på kolven för att trycka ut bubblorna genom nålen.	
7. Kontrollera den volym (i ml) som ska ges mot markeringarna på sprutan, för att säkerställa att du dragit upp rätt mängd lösning.	
8. Dra ut nålen ur injektionsflaskan, sätt tillbaka nålskyddet och kasta den i behållaren för vassa föremål.	
9. Du kan behöva använda flera injektionsflaskor för att dra upp hela volymen (i ml). För att göra detta upprepar du ovanstående steg 1–8 för respektive injektionsflaska, för att erhålla den totala dosen (i ml), eller så gör du på det sätt som läkare eller sjuksköterska har visat dig. Följ alltid läkarens eller sjuksköterskans instruktioner. Observera att du ska använda en ny nål för varje ny injektionsflaska.	
10. Sätt en liten nål på den fyllda sprutan utan att ta bort nålskyddet. Se till att nålen sitter fast ordentligt.	
Obs! Om lösningen inte används genast ska sprutan förvaras i skydd från ljus. Efter att ha gjorts i ordning kan Loargys förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till två timmar innan injektionen ges. Därefter kan den iordningställda dosen av Loargys inte längre användas och måste kasseras.	

Att ge dosen:

1. Ta bort nålskyddet. Håll sprutan med nålen uppåt och knacka med fingret på sprutans cylinder för att avlägsna eventuella luftbubblor.	
Kontrollera visuellt att den volym som finns i sprutan är korrekt. Volymen per injektion ska inte överstiga 1 ml. Om dosen överstiger 1 ml bör flera injektioner injiceras på olika ställen.	
2. Välj ett injektionsställe (buken, sidan av låret eller sidan eller baksidan av överarmen). Växla mellan olika injektionsställen.	
Injicera inte i ärrvävnad eller i hudområden som är röda, inflammerade eller svullna. Om du injicerar i buken ska du undvika området som direkt omger naveln.	
Om mer än 1 injektion behövs för en enda dos av Loargys, ska avståndet mellan injektionsställena vara minst 3 cm.	
3. Rengör injektionsstället med hjälp av en alkoholservett och låt huden torka.	

4. Kläm försiktigt ihop huden på det valda injektionsstället mellan tummen och pekfingeret.	
5. Håll sprutan som en penna eller ett stift. För in nålen i den upphöjda huden i en vinkel på 45° till 90°.	
6. Medan du fortsätter att hålla huden hopklämd, tryck sakta in kolven tills du har injicerat den erforderade volymen. Kom ihåg: Om du behöver injicera mer än 1 ml av Loargys ska du byta injektionsställe och se till att det nya injektionsstället ligger mer än 3 cm från det gamla. Tryck långsamt ned kolven tills du har injicerat den volym som behövs. Upprepa tills du har injicerat hela din dos (i ml). Använd alltid en ny liten nål för varje injektion.	
7. Ta bort sprutan genom att dra den rakt ut. Släpp den hopklämda huden och tryck försiktigt en gasvävskompress över injektionsstället under några sekunder. Sätt på ett plåster om det behövs.	
8. Lägg den använda sprutan, nålarna och nålskyddet i behållaren för vassa föremål. Använda injektionsflaskor ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer, oavsett om de är tomma eller inte.	

Notera datumet för injektionen och alla ställen där du har injicerat. Detta hjälper dig att använda ett annat injektionsställe för nästa injektion.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Loargys är avsett för intravenös infusion eller subkutan injektion.
Använd aseptisk teknik vid beredning och administrering av Loargys.

Skaka ej.

Anvisningar för beredning

- Bestäm den totala volymen Loargys som ska administreras (och antalet injektionsflaskor som behövs) baserat på patientens vikt och dosnivå.
- Ta ut injektionsflaskan (injektionsflaskorna) ur kylskåpet för att uppnå rumstemperatur.
- Inspektera injektionsflaskan visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.
 - Loargys är en färglös till svagt gul eller lätt rosa, klar till lätt opalescent vätska, väsentligen fri från synliga främmande partiklar.
 - Kassera injektionsflaskor som inte överensstämmer med detta utseende.
- Dra upp den avsedda dosen i sprutan.
- Kemisk och fysikalisk stabilitet för den beredda dosen har visats i 2 timmar vid förvaring i rumstemperatur upp till 25 °C eller upp till 4 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2 °C till 8 °C. Om produkten inte används inom dessa tidsramar måste den kasseras. Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart.

För intravenös administrering

- Späd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning för att uppnå önskad infusionsvolym (maximal koncentration av pegzilarginas 0,5 mg/ml).
- Administrera den intravenösa infusionen under minst 30 minuter.
- Blanda inte andra läkemedel med Loargys och infundera inte andra läkemedel samtidigt via samma intravenösa kanal.

För subkutan administrering

- Administrera den utspädda lösningen som subkutan injektion i buken, sidan av låret eller sidan eller baksidan av överarmen. Växla mellan olika injektionsställen.
- Injicera inte i ärrvävnad eller i hudområden som är röda, inflammerade eller svullna.
- Om du injicerar i buken ska du undvika området som direkt omger naveln.
- Om mer än 1 injektion behövs för en enda dos av Loargys ska avståndet mellan injektionsställena vara minst 3 cm.

Ej använt läkemedel ska kasseras.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.