PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Loargys 5 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Přípravek Loargys obsahuje kobaltem substituovaný rekombinantní lidský enzym arginázy 1, produkovaný v buňkách bakterie *Escherichia coli*, který je kovalentně konjugovaný k methoxypolyethylenglykolovému nosiči (mPEG).

Síla přípravku Loargys udává množství arginázové složky pegzilarginázy bez ohledu na nosič mPEG.

Jedna injekční lahvička o objemu 0,4 ml obsahuje 2 mg pegzilarginázy (5 mg pegzilarginázy na ml).
Jedna injekční lahvička o objemu 1 ml obsahuje 5 mg pegzilarginázy (5 mg pegzilarginázy na ml).

Účinnost tohoto léčivého přípravku se nemá srovnávat s účinností jiných pegylovaných ani nepegylovaných proteinů ze stejné terapeutické skupiny (viz bod 5.1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze)

Bezbarvá až nažloutlá nebo narůžovělá, čirá až lehce opalizující kapalina

pH: 7,0-7,6
Osmolalita: 250–305 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Loargys je indikován k léčbě deficitu arginázy 1 (ARG1-D), známého také jako hyperargininemie, u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s dědičnými metabolickými onemocněními.

<u>Dávkování</u>

Přípravek Loargys je určen k chronické léčbě pacientů s ARG1-D ve spojení s individualizovanou léčbou onemocnění, jako je omezení proteinů ve stravě, aminokyselinové doplňky a farmakologická léčba včetně pohlcovačů dusíku.

Přípravek Loargys se podává ve formě intravenózní infuze nebo subkutánní injekce ve stejné dávce. V klinických hodnoceních byla léčba zahájena formou intravenózního podání s následným přechodem

na subkutánní podání, a to nejdříve po 8 týdnech (viz bod 5.1).

Doporučená počáteční dávka přípravku Loargys je 0,1 mg/kg týdně. K dosažení terapeutických cílů může být dávka postupně zvyšována nebo snižována o 0,05 mg/kg. Dávky vyšší než 0,2 mg/kg týdně nebyly v klinických hodnoceních v rámci studie ARG1-D zkoumány.

Před zahájením léčby je třeba stanovit výchozí koncentraci argininu v plazmě. Po zahájení léčby má být týdenní dávka upravena na základě koncentrací argininu v plazmě před podáním dávky tak, aby se arginin v plazmě udržel v normálním rozmezí. Aby se maximalizovala doba v normálním rozmezí, má se úprava dávky zaměřit na dosažení hladiny argininu v plazmě před podáním dávky v blízkosti horní hranice normy (ULN) (viz bod 5.1). Úprava dávky má být obvykle založena na dvou po sobě následujících měřeních a první takové hodnocení má být provedeno po 4 týdnech podávání. Po jakékoli úpravě dávky se doporučuje sledovat hladiny argininu v plazmě jednou týdně po dobu 2 týdnů, aby se posoudil dopad změny dávky.

Po stanovení individualizované dávky se doporučuje provádět monitorování koncentrace argininu v plazmě v souladu se standardními klinickými monitorovacími návštěvami, a to v intervalech ne delších než 3–6 měsíců.

U pacientů léčených přípravkem Loargys se mají používat validované metody pro monitorování hladin argininu, protože standardní metody nejsou ke kontrole zbytkové enzymové aktivity pegzilarginázy po odběru vzorků vhodné a mohou vést k uměle nízkým hladinám argininu a k nesprávné úpravě dávky (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, podejte přípravek Loargys co nejdříve. Pacientům nemají být podány dvě dávky, aby se vynechaná dávka nahradila, a mezi jednotlivými dávkami má být odstup nejméně 4 dní.

Zvláštní populace

Starší populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Loargys u pacientů starších 65 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

Neočekává se, že porucha funkce jater by ovlivnila doporučený režim dávkování přípravku Loargys (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku Loargys u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Neočekává se, že porucha funkce ledvin by ovlivnila doporučený režim dávkování přípravku Loargys (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Dávkování u pediatrické populace ve věku od 2 let je stejné jako u dospělých.
Bezpečnost a účinnost přípravku Loargys u dětí mladších 2 let dosud nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Loargys je určen k podání ve formě intravenózní infuze nebo subkutánní injekce a má být

podáván zdravotnickým pracovníkem.

Je-li to vhodné, lze zvážit subkutánní podávání přípravku pacientem nebo pečující osobou v domácím prostředí, a to po nejméně 8 týdnech léčby, jakmile je stanovena stabilní udržovací dávka a riziko hypersenzitivních reakcí je vyhodnoceno jako nízké (viz bod 4.4). Před samopodáním je třeba pacienta nebo pečující osobu náležitě proškolit.

Injekční lahvička přípravku Loargys je určena pouze k jednorázovému použití.

Na základě tělesné hmotnosti pacienta (kg) a dávky (mg/kg) stanovte celkovou dávku a objem přípravku Loargys, který má být podán (a počet potřebných injekčních lahviček).

- Na základě požadované dávky v mg/kg a tělesné hmotnosti pacienta zaokrouhlené na celé číslo vypočtěte celkovou dávku.

Celková dávka (mg) = tělesná hmotnost pacienta (kg) × dávka (mg/kg)

- Na základě vypočítané celkové dávky a síly roztoku vypočtěte objem roztoku, který má být podán. Zaokrouhlete vypočtený objem na nejbližší 0,1 ml.

$$\text{Objem přípravku Loargys (ml)} = \frac{\text{Celková dávka (mg)}}{\text{Síla roztoku (5 mg/ml)}}$$

- Na základě vypočítaného objemu přípravku Loargys vypočtěte potřebný počet injekčních lahviček. Jedna injekční lahvička přípravku Loargys obsahuje 0,4 ml nebo 1 ml roztoku.

Pro intravenózní podání

- Pro intravenózní infuzi je nutno přípravek Loargys zředit a infuzi podávat po dobu alespoň 30 minut.
- Návod k přípravě a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Pro subkutánní podání

- Návod k přípravě a podávání tohoto léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce

U subjektů léčených přípravkem Loargys se vyskytly hypersenzitivní reakce (jako je otok obličeje, vyrážka, návaly). Reakce se obvykle vyskytly při několika prvních dávkách, další podrobnosti viz bod 4.8.

Úvodní podání přípravku Loargys má probíhat pod lékařským dohledem v zařízení, kde může být poskytnuta náležitá lékařská péče v případě hypersenzitivních reakcí.

V případě výskytu hypersenzitivní reakce má být poskytnuta vhodná lékařská péče a pacient má být

sledován, dokud symptomy neodezní. Zvládání hypersenzitivních reakcí může zahrnovat dočasné přerušení infuze, snížení rychlosti infuze a/nebo léčbu antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, u nichž se v minulosti v souvislosti s léčbou pegzilarginázou objevila hypersenzitivní reakce, má být zvážena premedikace antihistaminikem a/nebo kortikosteroidem.

V případě podání v domácím prostředí jinou osobou než zdravotnickým pracovníkem má být pacient informován o časných symptomech závažných hypersenzitivních reakcí, např. kopřivce, generalizované kopřivce, tlaku na hrudi, sípání a hypotenzi. Pacienti mají být poučeni, že pokud se objeví symptomy závažné hypersenzitivity, mají okamžitě ukončit podávání přípravku a obrátit se na svého lékaře nebo oddělení urgentního příjmu. Je třeba zvážit předepisování léků k léčbě potenciálně závažné hypersenzitivní reakce.

Monitorování argininu v plazmě

Pegzilarginázа interferuje s rutinní laboratorní analýzou argininu, což vede k chybným měřením nízkých hodnot v důsledku rozkladu argininu po odběru. Testovací laboratoř má být informována o tom, že pacient je léčen léčivým přípravkem, který metabolizuje a snižuje hladinu argininu. U pacientů léčených přípravkem Loargys musí být pro měření argininu použity alternativní validované postupy odběru vzorků. To zahrnuje i zkumavky pro odběry krve s označením CE, které obsahují blokátor enzymu nor-NOHA.

Populace nezahrnuté do klinických hodnocení

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických hodnocení u pacientů ve středním věku a u starších pacientů s dlouhodobým motorickým poškozením nebo u pacientů s hladinami argininu blízkými 200 µM při pouhém omezení proteinů v potravě. Extrapolace účinků léčby, které se prokázaly u populace zařazené do klinických hodnocení, je nejasná (viz bod 5.1). Poměr přínosů a rizik je třeba u těchto pacientů stanovit individuálně.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Pegzilarginázа je rekombinantní lidský enzym, a proto se neočekávají žádné lékové interakce zprostředkované cytochromem P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o užívání pegzilarginázy u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání pegzilarginázy se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se pegzilarginázа vylučuje do mateřského mléka u lidí nebo u zvířat.

Riziko pro kojeného novorozence nebo kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit či přerušit podávání přípravku Loargys.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích na člověka. Ve studiích na zvířatech pegzilarginázа působila na spermatogenezi a vedla ke snížení fertility samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Loargys nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů v klinických hodnoceních byla hypersenzitivita (12,5 %) a reakce v místě vpichu (13,6 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků bylo založeno na expozici u 48 pacientů s ARG1-D (8 dospělých a 40 dětí ve věku od 2 do 31 let při zařazení) s dobou trvání léčby přibližně 5 roky v rámci 3 klinických hodnocení.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v klasifikaci podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence v tabulce 1 níže. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Vzhledem k malé velikosti databáze zaměřené na bezpečnost léčivých přípravků u populace s ARG1-D (N = 48) nebylo možné spolehlivě odhadnout četnost u méně častých, vzácných a velmi vzácných nežádoucích účinků.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	**Velmi časté**
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	reakce v místě vpichu injekce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce se symptomy zahrnujícími otok obličeje, vyrážku a zrudnutí. V klinických hodnoceních se u 6 ze 48 (12,5 %) pacientů léčených přípravkem Loargys při intravenózním podání projevily symptomy odpovídající hypersenzitivní reakci, nebo symptomy, které s takovou reakcí mohou souviset. Tyto reakce se obvykle vyskytly při několika prvních dávkách. Reakce byly mírné nebo středně závažné a po standardní léčbě spontánně nebo rychle odezněly. Žádná z těchto reakcí nevedla k přerušení léčby. V klinických hodnoceních byla před podáním individuálně zvážena premedikace nesedativními antihistaminiky (viz bod 4.4).

Reakce v místě vpichu injekce

Reakce v místě vpichu injekce byly hlášeny u 13,6 % (6/44) pacientů léčených přípravkem Loargys po

subkutánním podání. Symptomy zahrnovaly bolest, erytém, otok, podráždění a vyrážku v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce byly mírného charakteru a odezněly spontánně nebo po standardní lékařské péči bez přerušení podávání dané dávky.

Imunogenita

Existuje potenciál pro imunogenitu vůči pegylovaným terapeutickým proteinům. Pozorovaný výskyt protilátek proti léčivému přípravku (ADA; *anti-drug antibodies*) je vysoce závislý na citlivosti zkoušky a její specifičnosti. V rámci všech klinických hodnocení v programu vývoje pegzilarginázy ARG1-D mělo 12 ze 48 subjektů (25 %) pozitivní test na ADA proti PEG a/nebo proteinové složce pegzilarginázy, přičemž většina byla zjištěna brzy po první dávce. V průběhu programu klinického vývoje nebyla k dispozici žádná zkouška ke zjištění neutralizujících protilátek. ADA byly přechodné povahy a vymizely během pokračující léčby. Přítomnost ADA byla spojena s přechodnými změnami farmakokinetiky (FK) a farmakodynamiky (FD) přípravku Loargys u pacientů s ARG1-D.

Pediatrická populace

Většinu pacientů léčených pegzilarginázou v rámci vývojového programu ARG1-D tvořili pediatričtí pacienti, a to 88 % (40 ze 48) dětí (ve věku 2–18 let). Bezpečnostní profil pegzilarginázy uvedený v bodě o bezpečnosti se proto pro pediatrickou populaci starší 2 let považuje za reprezentativní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Potenciálními účinky předávkování by pravděpodobně byl přehnaný farmakologický účinek pegzilarginázy vedoucí k abnormálně nízkým hladinám argininu v plazmě (viz bod 5.3).

V onkologickém hodnocení fáze 1 u subjektů s pokročilými solidními nádory bylo jednomu subjektu neúmyslně podáno 1,6 mg/kg pegzilarginázy (16 × doporučená počáteční dávka 0,1 mg/kg u pacientů s ARG1-D). U daného subjektu se vyskytla nauzea, zvracení, průjem a únava a byla u ní úspěšně nasazena intravenózní podpůrná léčba, a to bez následků.

Pacienti, u nichž existuje podezření na předávkování, mají být pečlivě sledováni a je třeba zahájit obecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy.
ATC kód: A16AB24

Mechanismus účinku

ARG1-D je dědičné metabolické onemocnění charakterizované deficitem enzymu argináza 1 a spojené s přetrvávajícím zvýšením hladiny argininu v plazmě, což vede k manifestaci onemocnění a progresi klinických příznaků.

Pegzilargináza je kobaltem substituovaný rekombinantní lidský enzym arginázy 1 konjugovaný s 5 kDa mPEG nosiči při stupni substituce 6–12 molů mPEG na mol proteinu. Molekulová hmotnost

konjugovaného proteinu je přibližně 224–344 kDa. Nosič mPEG snižuje clearanci pegzilarginázy, což vede k prodlouženému poločasu rozkladu při zachování funkcí enzymu. Pegzilargináza je určena k nahrazení nedostatečné aktivity lidského enzymu arginázy 1 u pacientů s ARG1-D. Je prokázáno, že pegzilargináza rychle a udržitelně snižuje hladinu argininu v plazmě a přeměňuje jej na močovinu a ornithin.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky pegzilarginázy byly hodnoceny u dospělých a pediatrických subjektů s ARG1-D v různých dávkách podávaných intravenózně i subkutánně.

Intravenózní podání pegzilarginázy vedlo k časnému snížení hladin argininu v plazmě s mediánem doby do dosažení nejnižší hladiny argininu 2–5 hodin. Předpokládá se, že arginin v plazmě dosáhne ustáleného stavu v 8. týdnu nebo dříve (viz obrázek 1). Neočekává se, že by doba dosažení těchto hladin byla ovlivněna základní hodnotou argininu v plazmě nebo cestou podání.

Po přechodu z intravenózního podání na subkutánní podání ve stejné dávce zůstaly hladiny argininu v plazmě kontrolovány, a subkutánní podání vedlo k nižšímu počtu epizod hypoargininemie vyvolané pegzilarginázou a tyto epizody byly kratší.

V souvislosti s léčbou pegzilarginázou bylo prokázáno odpovídající významné zvýšení hladin ornithinu v plazmě a snížení hladin guanidinových sloučenin v plazmě.
Léčba pegzilarginázou se nezaměřuje přímo na zvýšené hladiny amoniaku v plazmě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost pegzilarginázy byla hodnocena v multicentrickém, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení (CAEB1102-300A, „Studie 300A“), které zahrnovalo 32 pediatrických a dospělých subjektů ve věku od 2 do 29 let (při zařazení) s ARG1-D. Subjekty byly randomizovány v poměru 2:1 k podávání pegzilarginázy nebo placeba intravenózně jednou týdně v počáteční dávce 0,1 mg/kg a titrované v rozmezí od 0,05 mg do 0,2 mg/kg. Všechny subjekty měly pokračovat v jakémkoliv dříve předepsaném dietním režimu a v užívání pohlcovačů amoniaku během celého sledovaného období.

Primární cílový parametr hodnotil ve 24. týdnu snížení argininu v plazmě oproti výchozímu stavu u subjektů léčených pegzilarginázou ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo. Klíčovými sekundárními cílovými parametry pro hodnocení funkční mobility byly část E měření hrubé motoriky (GMFM-E, *Grosss Motor Funtion Measure Part E*; chůze, běh, skákání) a 2minutový test chůze (2MWT; *2-minute walk test*). Jako sekundární cílové parametry byl navíc vyhodnocen podíl subjektů, které dosáhly hladiny argininu v plazmě pod cílovou hodnotou podle pokynů pro léčbu (< 200 µM) a v normálním rozmezí, jakož i účinek na GMFM část D (GMFM-D, stání).

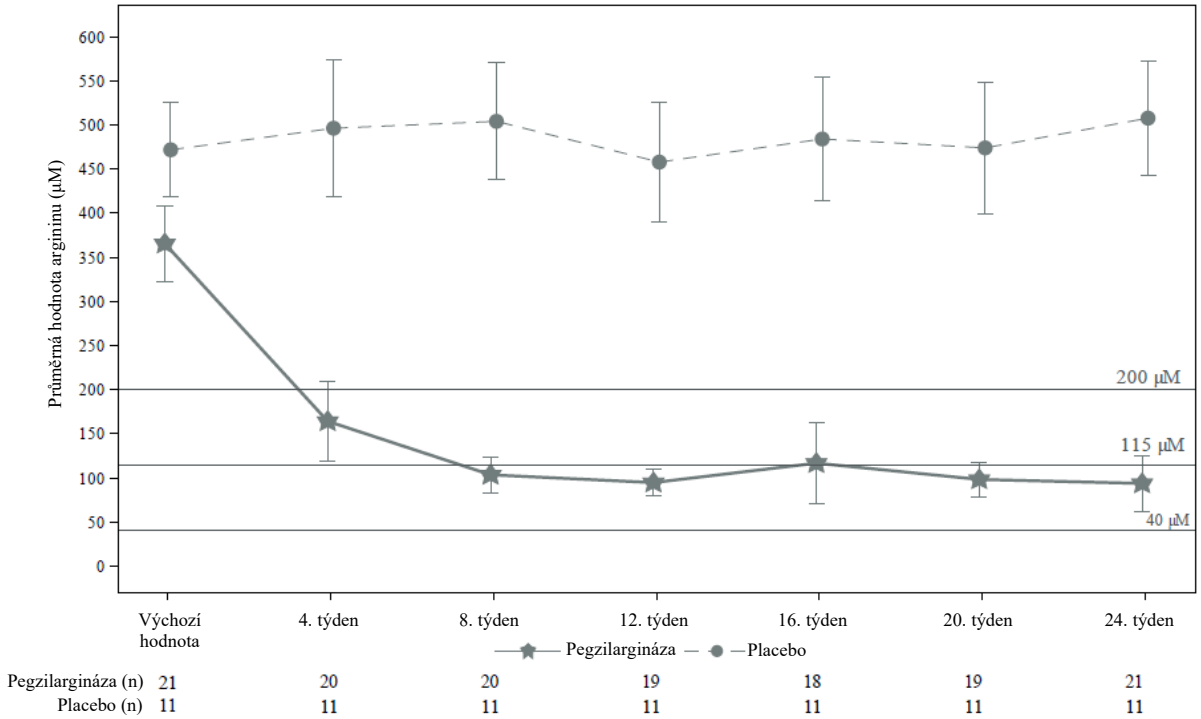
Léčba pegzilarginázou vedla v porovnání s placebem po 24 týdnech léčby ke statisticky významnému snížení hladiny argininu v plazmě ($p < 0,0001$) (tabulka 2 a obrázek 1). Hladiny argininu v plazmě pod doporučenou cílovou hodnotou a v normálním rozmezí byly dosaženy u 90,5 % subjektů léčených pegzilarginázou, přičemž v rameni s placebem to bylo 0 % subjektů (tabulka 2 a obrázek 1).

Tabulka 2: Analýza cílových parametrů argininu v plazmě během studie 300A ve dvojitě zaslepeném období

	Pegzilargináza (n = 21)		**Placebo (n = 11)**	
Primární cílový parametr: změna z výchozí hodnoty do 24. týdne (logaritmicky transformováno)				
	Výchozí hodnota	**24. týden**	**Výchozí hodnota**	**24. týden**
n	21	21	11	11
Geometrický průměr (µM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Odhadované snížení ve 24. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou (95% CI)	76,7 % (-146,7 %; 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %; 232,4 %)	
Odhadované snížení ve 24. týdnu - pegzilargináza oproti placebu (95% CI)[a]	76,7 % (67,1 %; 83,5 %)			
Hodnota p[a]	< 0,0001			
Podíl subjektů**, které ve 24. týdnu dosáhly cílové hladiny argininu v plazmě**				
Podíl subjektů, které dosáhly doporučené cílové hladiny argininu podle pokynů (< 200 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Podíl subjekt, které dosáhly normální cílové hladiny argininu (definované jako < 115 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

[a] Na základě MMRM s návštěvou, randomizovanou léčbou v rámci klinického hodnocení a interakce mezi návštěvou a randomizovanou léčbou v rámci klinického hodnocení, kdy účinky a zaznamenaná výchozí hodnota jsou zahrnuty jako kovariáty. Výchozí typ struktury kovariance = nestrukturovaný. Odhadované snížení v % ve 24. týdnu bylo založeno na geometrickém průměrném poměru a doprovázeném 95% CI;
zkratky: CI = interval spolehlivosti, CV = variační koeficient.

Obrázek 1 Shrnutí průměru nejmenších čtverců (95% CI) za 168 hodin po podání dávky argininu (µM) v průběhu času ve studii 300A ve dvojitě zaslepeném období



Poznámky: Doporučení v lékařských pokynech pro arginin v plazmě: <200 µM; normální rozmezí definované v klinickém hodnocení jako 40–115 µM. Pro chybějící hodnoty ve 24. týdnu byla použita metoda LOCF (*Last observation carried forward*).

Léčba pegzilarginázou rovněž vedla k numerickým trendům zlepšení mobility v poměru k placebu po 24 týdnech, jak bylo hodnoceno podle výkonnosti GMFM-E, 2MWT a GMFM-D (tabulka 3).

Ve 24. týdnu splňovalo stanovená kritéria odpovědi pro arginin a napříč vícečetnými oblastmi mobility více subjektů léčených pegzilarginázou. Osm ze 17 hodnotitelných subjektů léčených pegzilarginázou splnilo kritéria odpovědi při hodnocení ≥ 2 neuromotorických funkcí ve spojení s normalizací hladin argininu v plazmě, přičemž u 6 subjektů nedošlo v žádném hodnocení ke zhoršení. Bez léčby pegzilarginázou nesplnil kritéria klinické odpovědi ve dvou nebo více výsledných klinických ukazatelích žádný subjekt.

Tabulka 3: Analýza sekundárních cílových parametrů mobility ze studie 300A ve dvojitě zaslepeném období

	Pegzilarginása (n = 21)	**Placebo (n = 11)**
GMFM část E (změna z výchozí hodnoty do 24. týdne)		
n	20	11
Průměr (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Aritmetický průměr LS	4,2	-0,4
95% CI pro aritmetický průměr LS	0,8; 7,6	-4,9; 4,2
Průměrný rozdíl LS (pegzilarginása – placebo) (95% CI)	4,6 (-1,1; 10,2)	
2minutový test chůze (změna z výchozí hodnoty do 24. týdne)		
n	19	10
Průměr (SD)	7,3 (30,64) metrů	2,7 (19,66) metrů
Aritmetický průměr LS	7,4	1,9
95% CI pro aritmetický průměr LS	-5,0; 19,8	-15,2; 19,1
Průměrný rozdíl LS (pegzilarginása – placebo) (95% CI)	5,5 (-15,6; 26,7)	
GMFM část D (změna z výchozí hodnoty do 24. týdne)		
n	20	10
Průměr (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Aritmetický průměr LS	2,7	0,4
Průměrný rozdíl LS (pegzilarginása – placebo) (95% CI)	2,3 (-0,4; 4,9)	

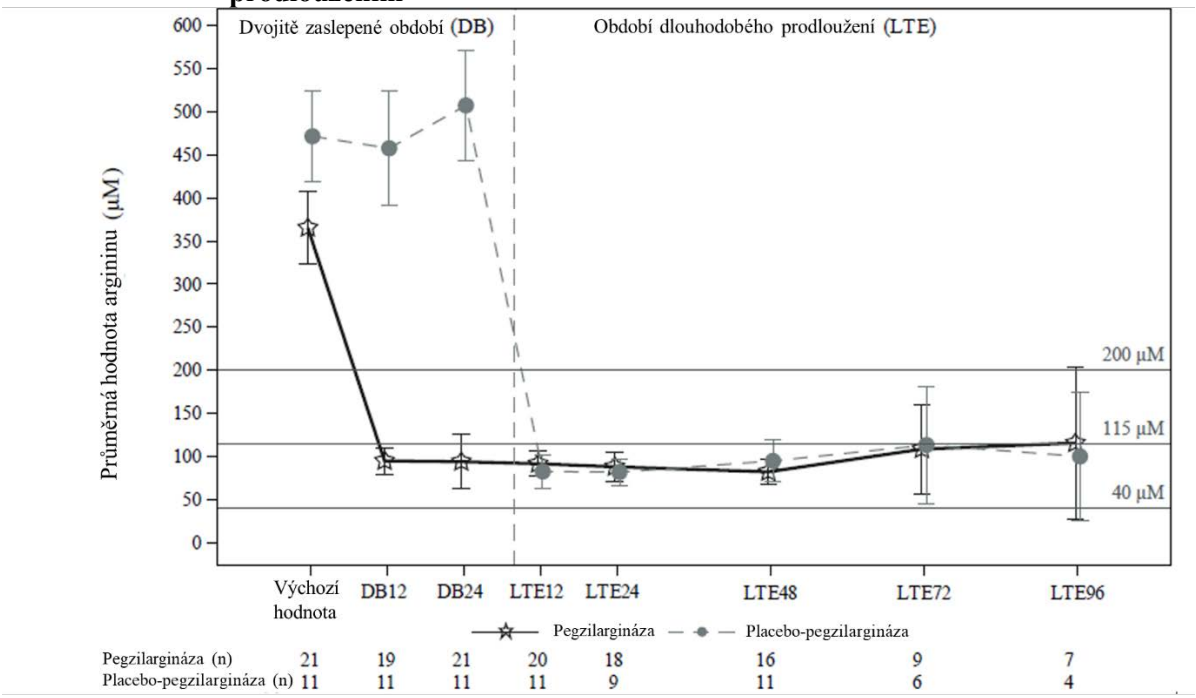
Zkratky: 2MWT = 2minutový test chůze; CI = interval spolehlivosti; GMFM = měření hrubé motoriky; LS = nejmenší čtverce, MMRM = opakovaná měření v rámci smíšeného modelu; SD = směrodatná odchylka; SE = směrodatná chyba.
Poznámka: Není-li uvedeno jinak, jsou odhady založené na modelech (aritmetické průměry LS, rozdíly, 95% CI a hodnoty p) založeny na analýze MMRM s návštěvou, randomizovaném hodnocení léčby a interakci mezi návštěvou a randomizovaným hodnocením léčby a základní hodnotou jako kovariáty. Výchozí typ struktury kovariance = nestrukturovaný.

Dlouhodobá léčba u ARG1-D

Pediatrické a dospělé subjekty, které se zúčastnily dvojitě zaslepeného období studie 300A, byly způsobilé pokračovat v léčbě v otevřeném prodlouženém období s léčbou pegzilarginázou jednou týdně. Do prodlouženého období vstoupilo třicet jedna (n = 20 pegzilarginása a n = 11 placebo) z 32 subjektů. Subjekty, kterým byla dříve podávána pegzilarginása, byly na subkutánní podání převedeny nejdříve po 8 týdnech intravenózní léčby. Medián trvání expozice pegzilarginése (v dlouhodobém prodloužení, nepočítaje 24 týdnů dvojitě zaslepeného období) byl 94 týdnů (rozmezí: 62 až 152 týdnů).

Během otevřeného prodlouženého období prokázaly subjekty, kterým byla dříve podávána pegzilarginása, trvalé zlepšení hladin argininu v plazmě, skóre GMFM-E a GMFM-D a 2minutového testu chůze. Subjekty, které byly původně randomizovány k placebu a byly léčeny pegzilarginázou v otevřeném prodlouženém období, rovněž vykázaly podobné snížení průměrných hladin argininu v plazmě oproti výchozím hodnotám (obrázek 2).

Obrázek 2 Shrnutí průměrných hladin argininu 168 hodin po podání dávky (µM) v průběhu času ve studii 300A s dvojitým zaslepením a dlouhodobým prodloužením



Poznámky: Je zobrazen 95% interval spolehlivosti průměru; doporučení v lékařských pokynech pro arginin v plazmě: <200 µM; normální rozmezí definované v klinickém hodnocení jako 40–115 µM. Chybějící hodnoty ve 24. týdnu (DB24) byly nahrazeny poslední dostupnou hodnotou (LOCF).
Zkratky: DB = dvojitě zaslepené období, LTE = dlouhodobé prodloužení.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Loargys u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v rámci léčby hyperargininemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické (FK) vlastnosti pegzilarginázy byly hodnoceny po intravenózním a subkutánním podání u dospělých a pediatrických subjektů s ARG1-D. K charakterizaci farmakokinetiky pegzilarginázy byla použita populační FK analýza.

Následující FK parametry v ustáleném stavu byly odvozeny pomocí konečného populačního FK modelu (tabulka 4). Konečný FK model byl založen na údajích získaných od 20 subjektů ženského pohlaví a 17 subjektů mužského pohlaví ve věku 2–31 let s tělesnou hmotností 12,2–76,7 kg. V klinických hodnoceních bylo rozmezí dávek 0,015–0,2 mg/kg. Simulovaná dávka v modelu činila 0,1 mg/kg po dobu 5 týdnů.

Tabulka 4: Farmakokinetické parametry v ustáleném stavu

	Pegzilarginása	
	Intravenózní	Subkutánní
Expozice v ustáleném stavu [C_{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Expozice v ustáleném stavu [AUC_{0-168} (h×µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t_{max} (h)**	0,25^	34 (22,0 – 46,0)

Zkratky: AUC_{0-168} = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase od času 0 do 168 hodin, C_{max} = maximální pozorovaná koncentrace, $t_{½}$ = eliminační poločas, t_{max} = čas do maximální koncentrace
* Zobrazené údaje představují geometrický průměr a geometrický variační koeficient (%)
** Údaje zobrazené jako [medián (rozpětí)]
^ Při intravenózním podání odpovídá t_{max} době prvního měřeného FK vzorku. U těchto simulací byl první FK vzorek stanoven pro všechny subjekty bez rozdílu na konci infuze (0,25 hodiny po podání dávky).
Pro pacienta s tělesnou hmotností 31 kg byly provedeny simulace.

Absorpce

Po subkutánním podání činila průměrná absolutní biologická dostupnost 57 % a maximální koncentrace bylo dosaženo přibližně 34 hodin po podání dávky. Expozice pegzilargináze se zvyšuje přibližně v závislosti na dávce s lineární FK v rozmezí dávek 0,04 až 0,2 mg/kg podaných intravenózně a 0,06 až 0,2 mg/kg podaných subkutánně. Kumulace pozorovaná po týdenním podávání přípravku byla zanedbatelná.

Distribuce

Pegzilarginása je distribuována převážně v cévním systému s celkovým distribučním objemem přibližně 47 ml/kg, který je podobný objemu lidského séra. Farmakokinetika byla nejlépe popsána pomocí populačního FK modelu, který zahrnoval dva kompartmenty (centrální a periferní).

Eliminace

Pegzilarginása je pegylovaný rekombinantní lidský enzym. Aby bylo umožněno podání jednou týdně, byl pro prodloužení eliminačního poločasu pegzilarginázy ve srovnání s endogenní argininázou použit jako nosič PEG. Na základě populační FK analýzy má pegzilarginása eliminační poločas přibližně 50 hodin. Předpokládá se, že enzym bude pomocí katabolických drah metabolizován na malé peptidy a aminokyseliny. Pegzilarginása využívá 5 kDa PEG, který se u pacientů s normální funkcí ledvin eliminuje renální glomerulární filtrací.

Zvláštní skupiny pacientů

Po zohlednění tělesné hmotnosti nebylo zjištěno, že by věk a pohlaví byly významnými kovariáty. Anti-PEG ADA byly považovány za důležitý kovariát na clearance, avšak tento účinek byl pozorován u počátečních dávek a očekává se, že expozice v ustáleném stavu nebude ovlivněna.

Porucha funkce ledvin

Pegzilarginása nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce ledvin. Nelze vyloučit, že eliminace PEG je u pacientů s poruchou funkce ledvin snížena.

Porucha funkce jater

Pegzilarginása nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že pegzilarginása je metabolizována katabolickými cestami, lze v clearance tohoto enzymu očekávat změny.

Tělesná hmotnost

Pokud je dávkování založeno na tělesné hmotnosti, měla celková tělesná hmotnost na expozici pegzilarginázy minimální vliv (< 20 %).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

V toxikologických studiích s jednorázovým i opakovaným podáváním, jakož i ve studiích vývojové a reprodukční toxicity s pegzilarginázou, byla pozorována na dávce závislá nežádoucí ztráta chuti k jídlu a snížení tělesné hmotnosti přisuzované významnému a trvalému snížení deplece argininu pod normální rozmezí u zdravých zvířat (myší, potkanů, králíků a opic). Tato zjištění byla po ukončení podávání přípravku reverzibilní.

V dlouhodobých studiích s pegzilarginázou byla zaznamenána samčí reprodukční toxicita u jediného druhu, a to u zdravých mladých potkanů. Hlavní nežádoucí nálezy při dávkách ≥ 0,3 mg/kg zahrnovaly sníženou hmotnost varlat, semenných váčků, nadvarlat a prostaty, v semenotvorných kanálcích byla pozorována atrofie. Nálezy hmotnosti orgánů samců potkanů byly reverzibilní. Histopatologické vyšetření potvrdilo nálezy ve varlatech a nadvarlatech, které během 6 týdnů rekonvalescence nebyly reverzibilní, nicméně je třeba poznamenat, že normální cyklus spermií je 9 týdnů. Tyto účinky by mohly být způsobeny přehnanou farmakologií u zdravých zvířat s normálními hladinami argininu v krevním oběhu na počátku studie. Význam pro člověka je však nejasný.

Reprodukční a vývojová toxikologie

Studie provedené s pegzilarginázou u potkanů a králíků s normálními hladinami argininu v krevním oběhu prokázaly reprodukční toxicitu matky, která je spojena s trvalým poklesem koncentrací argininu v plazmě pod normální rozmezí během gestace. Toxicitami spojenými s prodlouženou přehnanou farmakologií u březích zvířat byly nižší tělesná hmotnost matek, konzumace potravy a průměrná hmotnost gravidní dělohy a související sekundární retardace růstu plodu.

V toxikologických studiích prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů s normálními hladinami argininu v krevním oběhu bylo zjištěno, že samčí potomci kojících zvířat, jimž byla podána pegzilarginása v dávce 1 mg/kg (přibližně 7násobek expozice u člověka na základě AUC), vykazují deficity pravděpodobně v důsledku sekundárních účinků spojených s přehnanou farmakologií u zvířat s normálními hladinami argininu v krevním oběhu (viz bod 4.6).

Fertilita

Během hodnocení fertility prováděných u normálních zvířat s normálními hladinami argininu v krevním oběhu vykazovali samci potkanů, kterým byla podávána dávka 1 mg/kg, sníženou tvorbu a pohyblivost spermií. Navíc u dosud neléčených samic potkanů, které byly spářeny se samci léčenými dávkou 1 mg/kg/dávku po dobu 8 týdnů před pářením, zahrnovaly účinky související s pegzilarginázou významné snížení počtu děložních implantačních míst a zvýšení preimplantačních ztrát.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Hydrogenfosforečnan draselný
Glycerol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Po vyjmutí z chladničky lze přípravek Loargys uchovávat po dobu 2 hodin při pokojové teplotě až do 25 °C.

Po přípravě

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 2 hodin při uchovávání při pokojové teplotě až do 25 °C nebo až 4 hodiny při uchovávání v chladu při teplotě 2 °C až 8 °C. Pokud přípravek není v těchto lhůtách použit, musí být zlikvidován. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po přípravě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho přípravě či naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje 1 lahvičku s 0,4 ml nebo 1 ml injekčního/infuzního roztoku.

0,4 ml injekčního/infuzního roztoku ve 3ml skleněné injekční lahvičce (sklo třídy 1) s chlorbutylovou pryžovou zátkou s ochrannou vrstvou fluorotec, hliníkovým uzávěrem a modrým odtrhovacím víčkem.

1 ml injekčního/infuzního roztoku v 5ml skleněné injekční lahvičce (sklo třídy 1) s chlorbutylovou pryžovou zátkou s teflonovým povlakem, hliníkovým uzávěrem a bílým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Neprotřepávejte.

Přípravek Loargys je určen k intravenózní infuzi nebo subkutánní injekci a má být podáván zdravotnickým pracovníkem. Je-li to vhodné, lze zvážit subkutánní podávání přípravku pacientem nebo pečující osobou v domácím prostředí (viz bod 4.2).

Při přípravě a podávání přípravku Loargys je třeba používat aseptické techniky.

Návod k přípravě

- Na základě tělesné hmotnosti pacienta a velikosti dávky stanovte celkový objem přípravku Loargys, který má být podán (a počet potřebných injekčních lahviček) (viz bod 4.2).
- Vyjměte injekční lahvičku (lahvičky) z chladničky, aby dosáhla pokojové teploty.
- Injekční lahvička má být před podáním vizuálně zkontrolována, zda neobsahuje částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Přípravek Loargys je bezbarvá až nažloutlá nebo narůžovělá, čirá až lehce opalizující kapalina, a je v podstatě bez viditelných cizorodých částic. Všechny injekční lahvičky, které tomuto vzhledu neodpovídají, zlikvidujte.
- Zamýšlenou dávku natáhněte do injekční stříkačky. Podmínky uchovávání jsou uvedeny v bodě 6.3.

Pro intravenózní podání

- Nařeďte injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), abyste dosáhli požadovaného objemu infuze (maximální koncentrace pegzilarginázy činí 0,5 mg/ml).
- Intravenózní infuzi podávejte po dobu nejméně 30 minut.
- S přípravkem Loargys se nesmí mísit jiné léčivé přípravky ani podávat souběžně infuzí jiné léčivé přípravky stejnou intravenózní přístupovou linkou.

Pro subkutánní podání

- Neředěný roztok podávejte subkutánní injekcí do břicha, do boční části stehna nebo do strany či zadní strany horní části paže. Mezi jednotlivými dávkami střídejte místa vpichu. Neaplikujte do zjizvené tkáně nebo do oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo oteklé.
- Při injekčním podání přípravku do břicha se vyhněte oblasti v bezprostředním okolí pupku.
- Pokud je pro jednu dávku přípravku Loargys zapotřebí více než jedna injekce, mají být místa vpichu vzdálena nejméně 3 cm.

Nespotřebovanou část léčivého přípravku zlikvidujte.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15/12/2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské

agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Švédsko

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Švédsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací,

které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Loargys na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušnou národní kompetentní autoritou dohodnout na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačního plánu, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů.

Edukační materiály jsou zaměřeny na poskytování pokynů nezdravotníkům (pacientům a pečujícím osobám) ohledně správné techniky podávání s cílem řešit potenciální riziko chyb při použití léčivého přípravku a minimalizovat potenciální riziko závažné hypersenzitivní reakce.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Loargys obchodován, všichni pacienti nebo pečující osoby, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Loargys podávat formou subkutánní injekce v domácím prostředí, obdrželi tyto edukační materiály:

- Příručka k podání injekce pro pacienty a pečující osoby

Tento edukační materiál pro pacienty a pečující osoby musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Pokyny týkající se důležitosti správné manipulace, přípravy a podávání přípravku Loargys, aby se snížilo riziko chyb při použití léčivého přípravku
- Podrobný popis přípravy přípravku Loargys a jeho podávání
- Popis symptomů závažných hypersenzitivních reakcí
- Popis doporučeného postupu v případě výskytu symptomů hypersenzitivity
- Informace o důležitosti hlášení nežádoucích účinků včetně hypersenzitivity a chyb při použití léčivého přípravku

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	**Termín splnění**
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem shromáždění informací o dlouhodobé účinnosti / klinických výsledcích u pacientů s deficitem arginázy 1 (ARG1-D) léčených pegzilarginázou má držitel rozhodnutí o registraci provést studii u pacientů a předložit její výsledky na základě údajů z registru.	Každoročně (s každoročním přehodnocením)
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Aby bylo možné dále charakterizovat dlouhodobou účinnost a bezpečnost pegzilarginázy, má držitel rozhodnutí o registraci na základě údajů z registru provést studii u pacientů s deficitem arginázy 1 (ARG1-D) a předložit její výsledky.	Každoročně (s každoročním přehodnocením)
Aby bylo zajištěno náležité sledování bezpečnosti a účinnosti pegzilarginázy při léčbě deficitu arginázy 1 (ARG1-D) u dospělých, dospívajících a dětí, držitel rozhodnutí o registraci každoročně poskytne aktualizace veškerých nových informací týkajících se bezpečnosti a účinnosti pegzilarginázy.	Každoročně (s každoročním přehodnocením)

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Loargys 5 mg/ml injekční/infuzní roztok
pegzilarginása

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg pegzilarginázy.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan draselný, glycerol, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný, vodu pro injekci. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční/infuzní roztok

1 injekční lahvička o objemu 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 injekční lahvička o objemu 1 ml
5 mg/1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Neprotřepávejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní nebo intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Loargys 5 mg/ml injekce/infuze
pegzilarginása
s.c., i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Subkutánní podání, intravenózní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Loargys 5 mg/ml injekční/infuzní roztok
pegzilarginázа

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Loargys a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Loargys podán
3. Jak se přípravek Loargys podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Loargys uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Loargys a k čemu se používá

Přípravek Loargys obsahuje léčivou látku pegzilarginázu, což je modifikovaný lidský enzym produkovaný technologií rekombinantní DNA. Tento léčivý přípravek se používá k léčbě deficitu arginázy 1 (ARG1-D), známého také jako hyperargininemie, u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

Pacienti s ARG1-D vykazují nízké hladiny enzymu zvaného argináza. Tento enzym pomáhá tělu kontrolovat hladinu argininu, což je aminokyselina, kterou Vaše tělo potřebuje k tvorbě proteinů. Pokud arginin není kontrolován, může se v těle hromadit a být příčinou různých příznaků, například problémů s ovládáním svalů.

Přípravek Loargys se používá v kombinaci s jinými způsoby léčby tohoto onemocnění. Patří mezi ně:
- dieta s nízkým obsahem proteinů,
- doplňky stravy s esenciálními aminokyselinami,
- léky ke zvládání dalších příznaků onemocnění, například léčivé přípravky, které snižují hladiny amoniaku v těle.

Jak přípravek Loargys působí
Pegzilarginázа, léčivá látka v přípravku Loargys, působí podobně jako přirozený enzym argináza, který u pacientů s ARG1-D chybí nebo nefunguje správně. Pegzilarginázа snižuje hladinu argininu v krvi, čímž dochází ke zmírnění příznaků onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Loargys podán

Přípravek Loargys Vám nesmí být podán
- jestliže jste měl(a) závažnou alergickou reakci na pegzilarginázu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření
Přípravek Loargys může vyvolávat alergické reakce. S největší pravděpodobností k tomu může dojít po několika prvních dávkách.
Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků závažné alergické reakce: kopřivka, svědění celého těla, tlak na hrudi, potíže s dýcháním nebo nízký krevní tlak, okamžitě si přestaňte podávat injekci a kontaktujte svého lékaře nebo oddělení urgentního příjmu. Lékař může rozhodnout, že k prevenci nebo léčbě alergické reakce budete potřebovat další lékařskou péči.

Během léčby Vám lékař provede krevní testy, aby zkontroloval, jaká dávka přípravku Loargys je pro Vás vhodná.

Děti a dospívající
Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí mladších 2 let, protože není známo, zda je přípravek Loargys v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Loargys
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Pokud jste těhotná, přípravek Loargys se nedoporučuje používat.

Není známo, zda přípravek přechází do mateřského mléka. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda ukončit kojení, nebo ukončit léčbu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Loargys nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Loargys obsahuje sodík a draslík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

3. Jak se přípravek Loargys podává

Přípravek Loargys Vám bude podávat zdravotnický pracovník. O dávce přípravku Loargys, která Vám bude podána, rozhodne lékař.

Doporučená počáteční dávka přípravku Loargys je 0,1 mg na kilogram tělesné hmotnosti podávaná jednou týdně. Lékař může dávku zvýšit nebo snížit, aby hladina argininu v krvi zůstala pod kontrolou. Lékař Vám bude provádět pravidelné krevní testy, aby zkontroloval hladinu argininu v krvi a v případě potřeby změnil dávku.

Přípravek Loargys se podává ve formě infuze (kapačky) přímo do žíly nebo injekcí pod kůži, podle toho, co Váš lékař považuje za vhodné.

Lékař může rozhodnout, že Vám přípravek Loargys může být podáván v domácím prostředí ve formě injekce pod kůži. Po proškolení lékařem nebo zdravotní sestrou můžete přípravek aplikovat sami, přečtěte si pokyny v bodě 7 níže.

Tento léčivý přípravek vždy používejte přesně tak, jak je popsáno v této příbalové informaci, nebo přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se

se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Loargys, než mělo být
Lékař zajistí, aby Vám byla podána správná dávka přípravku Loargys. Pokud Vám byla podána příliš vysoká dávka přípravku Loargys, může se stát, že hladina argininu v krvi bude příliš nízká. Příznaky mohou zahrnovat pocit na zvracení, zvracení, průjem a únavu. Pokud máte Vy nebo Váš lékař podezření, že Vám bylo podáno více přípravku Loargys, než mělo být, je třeba, abyste byli pečlivě sledováni a podle potřeby léčeni.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Loargys
Pokud jste vynechal(a) dávku přípravku Loargys, kontaktujte svého lékaře, aby Vám co nejdříve naplánoval další dávku. Při vynechání dávky nepoužívejte dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku, a mezi jednotlivými dávkami dodržujte interval alespoň 4 dny.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Loargys
Váš lékař rozhodne, zda přípravek Loargys máte přestat používat. Jestliže jste přípravek Loargys přestal(a) používat, je pravděpodobné, že se hladina argininu v krvi opět zvýší.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
- reakce v místě vpichu injekce. Příznaky mohou zahrnovat bolest,otok, pozdráždění, zrudnutí a vyrážku v místě vpichu injekce.
- alergická reakce (hypersenzitivita). Příznaky mohou zahrnovat otok obličeje, kožní vyrážku a náhlé zrudnutí kůže (návaly).

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Loargys uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí z chladničky lze přípravek Loargys uchovávat po dobu 2 hodin při pokojové teplotě až do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Loargys obsahuje
- Léčivou látkou je pegzilarginázа.
- Jedna injekční lahvička o objemu 0,4 ml obsahuje 2 mg pegzilarginázy.
- Jedna injekční lahvička o objemu 1 ml obsahuje 5 mg pegzilarginázy.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan draselný, glycerol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný a voda pro injekci.
  Přípravek Loargys obsahuje sodík a draslík, viz bod 2.

Jak přípravek Loargys vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Loargys je bezbarvá až nažloutlá nebo narůžovělá, čirá až lehce opalizující (perleťová) kapalina v čiré skleněné injekční lahvičce.

Jedno balení obsahuje 1 lahvičku s 0,4 ml nebo s 1 ml injekčního/infuzního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švédsko

Výrobce
Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Švédsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Tuto příbalovou informaci a školicí materiály schválené regulačními orgány k tomuto léčivému přípravku získáte také po naskenování následujícího QR kódu pomocí chytrého telefonu nebo na adrese http://www.loargyspatient.eu.

7. Návod k použití

Níže uvedené kroky popisují, jak připravit a jak si podat (aplikovat) přípravek Loargys v domácím prostředí, a to formou injekce pod kůži. Pokud si tento léčivý přípravek injekčně podáváte sami, lékař nebo zdravotní sestra Vás naučí, jak injekci přípravku Loargys připravit a aplikovat.

Pokud jste neabsolvoval(a) školení a těmto krokům nerozumíte, tento léčivý přípravek si sami neaplikujte.

Lékař Vám předepíše správnou dávku a sdělí Vám, jaký objem (v ml) máte injekčně aplikovat.
K přípravě správné dávky můžete potřebovat více než jednu injekční lahvičku a je možné, že budete muset celkovou dávku rozdělit do více než jedné injekce. Lékař nebo zdravotní sestra Vám přesně sdělí, co je pro Vás vhodné.

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití, pro každou dávku vždy použijte novou injekční lahvičku (nové injekční lahvičky).
Přípravek Loargys se nesmí mísit s jinými injekčními nebo infuzními roztoky.
Neprotřepávejte.

Příprava:

Ujistěte se, že máte vše, co k podání injekce (injekcí) potřebujete:

- Injekční lahvičku (lahvičky) přípravku Loargys
- Odměrnou injekční stříkačku
- 1 velkou jehlu (např. o velikosti 18G) na jednu injekční lahvičku k natažení dávky
- 1 malou jehlu (např. o velikosti 26–27G) na jednu injekci
- Tampony s alkoholem
- Gázový kompres (polštářek)
- Náplast, je-li zapotřebí
- Nádobu na ostré předměty

1.	Zkontrolujte název a sílu injekční lahvičky (injekčních lahviček), abyste se ujistil(a), že obsahuje správný léčivý přípravek a že máte po ruce správný počet injekčních lahviček. Zkontrolujte datum použitelnosti na krabičce. Nepoužívejte v případě, že doba použitelnosti přípravku již uplynula.
2.	Neotevřenou injekční lahvičku (lahvičky) s přípravkem Loargys vyndejte z chladničky **15 až 30 minut** před plánovanou aplikací injekce, aby roztok dosáhl pokojové teploty. Nepoužívejte vnější zdroj tepla.
3.	Umyjte si ruce.
4.	Roztok v injekční lahvičce má být bezbarvý až nažloutlý nebo narůžovělý, čirý až lehce opalizující (perleťový). Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje viditelné částice, nepoužívejte ho.
5.	Injekční lahvičku položte na čistý rovný povrch. Z injekční lahvičky sundejte plastové odtrhovací víčko.
6.	Otřete horní část injekční lahvičky tamponem s alkoholem a nechte ji oschnout na vzduchu. Po

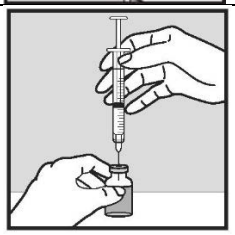
otření se nedotýkejte horní části lahvičky a ani nedovolte, aby se lahvička dotýkala čehokoli jiného.

Odběr roztoku z injekční lahvičky:

1. Na odměrnou injekční stříkačku nasaďte velkou jehlu. Odstraňte ochranný kryt jehly.
2. Táhněte za píst a nasajte do odměrné stříkačky vzduch odpovídající objemu, který je třeba natáhnout z injekční lahvičky (v ml).

3. Injekční lahvičku držte na rovném povrchu a přes pryžový uzávěr do ní pomalu zaveďte jehlu.

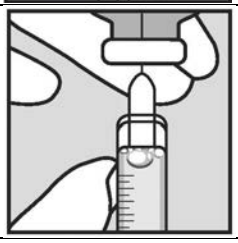
   a) První nebo jediná injekční lahvička: Hrot jehly se nesmí dotýkat roztoku, aby se zabránilo tvorbě pěny. Pokračujte krokem 4.



   b) Další injekční lahvičky: Otočte injekční lahvičku dnem vzhůru a ujistěte se, že hrot jehly ve vzduchu nad roztokem, aby se netvořila pěna.

4. Píst pomalu zatlačte, abyste do injekční lahvičky vpravil(a) vzduch.
5. Nechte jehlu v injekční lahvičce a držte ji dnem vzhůru. S jehlou v roztoku pomalu táhněte píst ke značce odpovídající potřebnému objemu.

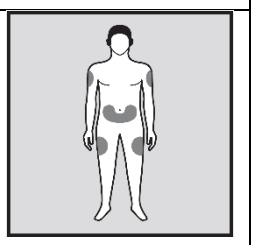
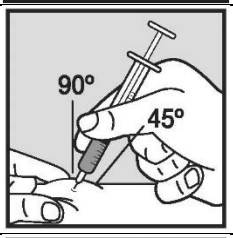
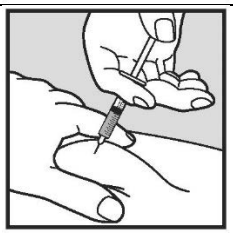
6. Před vyjmutím jehly z injekční lahvičky zkontrolujte roztok ve stříkačce, zda neobsahuje vzduchové bubliny. Pokud se objeví bubliny, držte injekční lahvičku nadále dnem vzhůru, aby jehla směřovala nahoru. Prstem jemně poklepejte na stříkačku. Jakmile se všechny vzduchové bubliny nacházejí v horní části, jemně zatlačte píst, aby bubliny vytlačil přes jehlu ven.



7. Zkontrolujte objem, který chcete podat (v ml), podle označení na injekční stříkačce, abyste se ujistil(a), že jste natáhl(a) správné množství roztoku.
8. Vytáhněte jehlu z injekční lahvičky, nasaďte na ni ochranný kryt jehly a vyhoďte ji do nádoby na ostré předměty.
9. Možná budete k odebrání celého objemu (v ml) potřebovat použít několik injekčních lahviček. Opakujte proto výše uvedené kroky 1–8 pro každou injekční lahvičku potřebnou k získání celkové dávky (v ml) nebo postupujte podle pokynů svého lékaře nebo zdravotní sestry. Vždy dodržujte pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry. Mějte na paměti, že pro každou novou injekční lahvičku máte použít novou jehlu.
10. Na naplněnou injekční stříkačku nasaďte malou jehlu, ochranný kryt jehly neodstraňujte. Ujistěte se, že jehla je pevně usazena.

    Poznámka: Pokud se roztok nepoužije okamžitě, chraňte injekční stříkačku před světlem. Po přípravě lze přípravek Loargys před podáním uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 2 hodin. Po uplynutí této doby již není možné připravený přípravek Loargys použít a musí být zlikvidován

Podání dávky:

1. Odstraňte ochranný kryt jehly. Držte injekční stříkačku jehlou vzhůru a poklepejte prstem na stříkačku, aby se odstranily případné vzduchové bubliny. Vizuálně zkontrolujte, zda objem natažený v injekční stříkačce je správný. Objem na jednu injekci nemá překročit 1 ml. Pokud je objem větší než 1 ml, je třeba aplikovat více injekcí do různých míst.	
2. Zvolte místo vpichu (břicho, boční část stehna nebo stranu či zadní stranu horní části paže). Mezi jednotlivými dávkami střídejte místa vpichu. Neaplikujte injekce do zjizvené tkáně nebo do oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo oteklé. Při injekčním podání přípravku do břicha se vyhněte oblasti v bezprostředním okolí pupku. Pokud je pro jednu dávku přípravku Loargys zapotřebí více než jedna injekce, mají být místa vpichu vzdálena nejméně 3 cm.	
3. Očistěte místo vpichu tamponem s alkoholem a nechte kůži oschnout.	
4. Pokožku zvoleného místa vpichu jemně uchopte mezi palcem a ukazováčkem.	
5. Injekční stříkačku držte jako tužku nebo šipku. Vpíchněte jehlu do vyvýšené kůže pod úhlem 45 ° až 90 °.	
6. Kůži stále držte stisknutou a pomalu stlačujte píst, dokud nepodáte celý požadovaný objem. **Upozornění:** Pokud potřebujete podat více než 1 ml přípravku Loargys, změňte místo podání injekce a dbejte, aby toto nové místo bylo více než 3 cm od původního. Pomalu tlačte na píst, dokud nepodáte potřebný objem. Opakujte, dokud není podána celá dávka (v ml). Pro každou injekci vždy použijte novou malou jehlu.	
7. Injekční stříkačku vytáhněte. Uvolněte stisknutou kůži a na několik vteřin jemně přitiskněte gázový kompres. V případě potřeby nalepte náplast.	
8. Použité injekční stříkačky, jehly a kryty vložte do nádoby na ostré předměty. Použité injekční lahvičky, i když nejsou prázdné, mají být zlikvidovány v souladu s místními pokyny.	

Poznamenejte datum injekce a všechna místa, kde jste injekci aplikovali. To Vám pomůže použít pro další injekci jiné místo vpichu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek Loargys je určen k intravenózní infuzi nebo subkutánní injekci.
Při přípravě a podávání přípravku Loargys je třeba používat aseptické techniky.

Neprotřepávejte.

Návod k přípravě

- Na základě tělesné hmotnosti pacienta a velikosti dávky stanovte celkový objem přípravku Loargys, který má být podán (a počet potřebných injekčních lahviček).
- Vyjměte injekční lahvičku (lahvičky) z chladničky, aby dosáhla pokojové teploty.
- Injekční lahvička má být před podáním vizuálně zkontrolována, zda neobsahuje částice nebo zda nedošlo ke změně barvy.
    - Přípravek Loargys je bezbarvá až nažloutlá nebo narůžovělá, čirá až lehce opalizující kapalina, a je v podstatě bez viditelných cizorodých částic.
    - Všechny injekční lahvičky, které tomuto vzhledu neodpovídají, zlikvidujte.
- Příslušnou dávku natáhněte do injekční stříkačky.
- Chemická a fyzikální stabilita připravené dávky byla prokázána po dobu 2 hodin při uchovávání při pokojové teplotě až do 25 °C nebo až 4 hodiny při uchovávání v chladu při teplotě 2 °C až 8 °C. Pokud přípravek není v těchto lhůtách použit, musí být zlikvidován. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci.

Pro intravenózní podání

- Nařeďte injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby se dosáhlo požadovaného objemu infuze (maximální koncentrace pegzilarginázy činí 0,5 mg/ml).
- Intravenózní infuzi podávejte po dobu nejméně 30 minut.
- S přípravkem Loargys se nesmí mísit jiné léčivé přípravky ani podávat souběžně infuzí jiné léčivé přípravky stejnou intravenózní přístupovou linkou.

Pro subkutánní podání

- Neředěný roztok podávejte subkutánní injekcí do břicha, do boční části stehna nebo do strany či zadní strany horní části paže. Mezi jednotlivými dávkami střídejte místa vpichu.
- Neaplikujte do zjizvené tkáně nebo do oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo oteklé.
- Při injekčním podání přípravku do břicha se vyhněte oblasti v bezprostředním okolí pupku.
- Pokud je pro jednu dávku přípravku Loargys zapotřebí více než jedna injekce, mají být místa vpichu vzdálena nejméně 3 cm.

Nespotřebovanou část přípravku zlikvidujte.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.