

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Loargys 5 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Loargys består af et cobaltsubstitueret rekombinant humant arginase 1-enzym, der er fremstillet i *Escherichia coli*-celler, og som er konjugeret kovalent til methoxypolyethylenglycol (mPEG).

Styrken af Loargys indikerer mængden af arginase-delen af pegzilarginase uden hensyntagen til mPEG-bærestoffet.

Hvert 0,4 ml-hætteglas indeholder 2 mg pegzilarginase (5 mg pegzilarginase pr. ml).

Hvert 1 ml-hætteglas indeholder 5 mg pegzilarginase (5 mg pegzilarginase pr. ml).

Styrken af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med styrken af et andet pegyleret eller ikke-peglyeret protein af samme terapeutiske klasse (se pkt. 5.1).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning (injektion/infusion)

Farveløs til svagt gul eller svagt lyserød, klar til let opaliserende væske.

pH: 7,0-7,6

Osmolalitet: 250-305 mOsm/kg

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Loargys er indiceret til behandling af arginase 1-mangel (ARG1-D), også kendt som hyperargininæmi, hos voksne, unge og børn over 2 år.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling bør indledes og overvåges af en læge med erfaring inden for behandling af patienter med arvelige metaboliske sygdomme.

#### Dosering

Loargys er beregnet til kronisk behandling af patienter med ARG1-D i kombination med individualiseret sygdomsbehandling, såsom begrænsning af proteinindholdet i kosten, tilskud af aminosyre og farmakologisk behandling, herunder nitrogenfikserende stoffer.

Loargys bør administreres ved intravenøs infusion eller subkutan injektion og ved anvendelse af samme dosis. I kliniske forsøg blev behandling indledt som intravenøs administration med

efterfølgende overgang til subkutan administration tidligst efter 8 uger (se pkt. 5.1).

Den anbefalede startdosis af Loargys er 0,1 mg/kg én gang ugentligt. Dosen kan øges eller nedsættes trinvis med 0,05 mg/kg pr. gang for at nå de terapeutiske mål. Doser på over 0,2 mg/kg pr. uge er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg ved ARG1-D.

Før initiering af behandling bør der fastslås en baselineplasmakoncentration af arginin. Efter initiering af behandling bør den ugentlige dosis justeres på grundlag af plasmakoncentrationen af arginin før dosisadministration for at holde plasmakoncentrationen af arginin inden for normalområdet. For at maksimere tiden inden for normalområdet bør dosisjusteringer sigte mod at opnå en plasmakoncentration af arginin, som er baseret på koncentrationen før dosisadministration, og som er tæt på den øvre normalgrænse (ULN) (se pkt. 5.1). Dosisjusteringen bør typisk baseres på to på hinanden følgende målinger, og den første vurdering foretages efter 4 ugers administration. Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationen af arginin ugentligt i 2 uger efter hver dosisjustering for at vurdere virkningen af dosisændringen.

Når den individualiserede dosis er fastlagt, anbefales det at overvåge plasmakoncentrationen af arginin i overensstemmelse med standarden for kliniske overvågningsbesøg og mindst hver 3. til 6. måned.

Validerede metoder til overvågning af argininniveauet skal anvendes hos patienter, der behandles med Loargys, da standardmetoder er uegnede til at kontrollere resterende enzymaktivitet af pegzilarginase efter prøveudtagning og kan vise kunstigt lave argininniveauer og medføre ukorrekte dosisjusteringer (se pkt. 4.4).

#### Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal Loargys administreres så hurtigt som muligt. Der bør ikke administreres 2 doser for at kompensere for den glemte dosis, og der bør gå mindst 4 dage mellem doserne.

#### Særlige populationer

##### Ældre population

Sikkerheden og virkningen ved brug af Loargys hos patienter over 65 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

##### Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion forventes ikke at påvirke det anbefalede dosisregime for Loargys (se pkt. 5.2).

##### Nedsat nyrefunktion

Sikkerheden og virkningen ved brug af Loargys hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data. Nedsat nyrefunktion forventes ikke at påvirke det anbefalede dosisregime for Loargys (se pkt. 5.2).

##### Pædiatrisk population

Posologien hos den pædiatriske befolkningsgruppe på 2 år og derover er den samme som hos voksne. Sikkerheden og virkningen af Loargys ved brug hos børn under 2 år er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Loargys er beregnet til intravenøs infusion eller subkutan injektion og bør administreres af en sundhedsperson.

Subkutan administration i hjemmet foretaget af patienten selv eller omsorgspersonen kan i givet fald overvejes efter mindst 8 ugers behandling, når der er fastlagt en stabil vedligeholdelsesdosis, og risikoen for hypersensibilitetsreaktioner vurderes til at være lav (se pkt. 4.4). Før selvadministration bør patienten eller omsorgspersonen være tilstrækkeligt instrueret deri.

Loargys-hætteglasset er kun til engangsbrug.

Bestem den samlede dosis og det samlede volumen af Loargys, der skal administreres (og det nødvendige antal hætteglas), baseret på patientens vægt (kg) og dosisniveau (mg/kg).

- Beregn den samlede dosis ud fra det ønskede dosisniveau i mg/kg og patientens vægt afrundet til et helt tal.

Samlet dosis (mg) = patientens vægt (kg) × dosisniveau (mg/kg)

- Beregn volumen af den opløsning, der skal administreres, baseret på den beregnede totale dosis og opløsningsstyrken. Afrund det beregnede volumen til nærmeste 0,1 ml.

Volumen af Loargys (ml) = 
$$\frac{\text{Total dosis (mg)}}{\text{Opløsningsstyrke (5 mg/ml)}}$$

- Beregn det nødvendige antal hætteglas ud fra det beregnede volumen Loargys. Ét hætteglas Loargys indeholder 0,4 ml eller 1 ml opløsning.

#### Ved intravenøs administration

- Ved brug af infusionsvæske, opløsning, skal Loargys fortyndes og infunderes over mindst 30 minutter.
- For anvisninger om klargøring og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

#### Ved subkutan administration

- For anvisninger om klargøring og administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Alvorlig hypersensibilitet over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Der er forekommet hypersensibilitetsreaktioner (såsom hævelser i ansigtet, udslæt, rødme og dyspnø) hos patienter behandlet med Loargys ved intravenøs og subkutan administration. Reaktionerne indtraf generelt i forbindelse med de første doser, men kan også forekomme senere i løbet af behandlingen (se pkt. 4.8 for yderligere oplysninger).

Indledende administrationer af Loargys bør foretages under lægeligt opsyn.

Hvis der opstår en hypersensibilitetsreaktion, bør der ydes passende medicinsk behandling, og patienten bør overvåges, indtil tegn og symptomer er ophørt. Håndtering af

hypersensibilitetsreaktioner kan omfatte midlertidig afbrydelse af administrationen eller nedsættelse af infusionshastigheden og/eller behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider. I alvorlige tilfælde kan det være nødvendigt at standse administrationen og behandle med adrenalin. Præmedicinering med et antihistamin og/eller kortikosteroid bør overvejes hos patienter, som tidligere har haft en hypersensibilitetsreaktion ved behandling med pegzilarginase.

Ved administration i hjemmet af en ikke-sundhedsperson bør patienten informeres om tidlige tegn på alvorlige hypersensibilitetsreaktioner, f.eks. udslæt, generel urticaria, trykken for brystet, hivende respiration og hypotension. Ordineret af lægemidler til behandling af en potentiel alvorlig hypersensibilitetsreaktion bør overvejes. Patienterne skal også have at vide, hvad de skal gøre, hvis der opstår symptomer på alvorlig hypersensibilitet, herunder søge lægehjælp med det samme.

#### Overvågning af plasmakoncentrationen af arginin

Pegzilarginase vil gribe forstyrrende ind i den rutinemæssige argininlaboratorieanalyse og give fejlagtige lave målinger som følge af nedbrydningen af arginin efter udtagning. Testlaboratoriet bør informeres om, at patienten behandles med et lægemiddel, som metaboliserer og reducerer argininindholdet. Der skal anvendes alternative validerede prøveudtagningsprocedurer til måling af arginin hos patienter i behandling med Loargys. Dette omfatter CE-mærkede blodprøverør, der indeholder enzymløkkeren nor-NOHA.

#### Populationer, der ikke indgår i kliniske forsøg

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg blandt midaldrende og ældre patienter med langvarig nedsat motorik eller blandt patienter med argininniveauer tæt på 200 µM ved diætbehandling med proteinbegrænsning alene. Ekstrapolering af behandlingsvirkninger påvist hos populationen i det kliniske forsøg er uklar (se pkt. 5.1). Benefit/risk-forholdet skal fastlægges individuelt hos disse patienter.

#### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er således stort set natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. dosis og er således stort set "kaliumfrit".

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Pegzilarginase er et rekombinant humant enzym. Der forventes derfor ingen cytokrom P450-medierede lægemiddelinteraktioner.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede oplysninger om anvendelse af pegzilarginase hos gravide kvinder.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Pegzilarginase frarådes under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke bruger prævention.

#### Amning

Det er uvist, om pegzilarginase udskilles i human mælk eller animalsk mælk.

En risiko for den nyfødte/det spædbarn, der ammes, kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandling med Loargys undlades, under hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Der foreligger ingen humane data. I dyrestudier medførte pegzilarginase påvirkning af spermatogenesis og nedsat fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Loargys påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger hos patienter i kliniske forsøg var reaktioner på administrationsstedet (13,6 %) og hypersensibilitet (12,5 %).

### Oversigt over bivirkninger

Vurderingen af bivirkninger var baseret på eksponering hos 48 patienter med ARG1-D (8 voksne og 40 børn mellem 2 og 31 år ved inklusionen), med en behandlingsvarighed på op til ca. 5 år i 3 kliniske forsøg.

Bivirkningerne er opstillet nedenfor i tabel 1 efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjældn ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjældn ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori angives bivirkningerne efter faldende sværhedsgrad.

På grund af den ringe størrelse af lægemiddelsikkerhedsdatabasen over ARG1-D-populationen (N = 48) kunne der ikke foretages et pålideligt skøn over hyppigheden af ikke almindelige, sjældne og meget sjældne bivirkninger.

**Tabel 1. Bivirkninger**

| Systemorganklasse                                       | Meget almindelig                    |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Immunsystemet                                           | Hypersensibilitet                   |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reaktioner på administrationsstedet |

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Hypersensibilitet

Der er rapporteret om hypersensibilitetsreaktioner med symptomer som hævelser i ansigtet, udslæt, rødme og dyspnø.

I de kliniske studier med intravenøs administration oplevede 6 ud af 48 (12,5 %) patienter i behandling med Loargys tegn og symptomer, der enten svarer til eller kan være relateret til en hypersensibilitetsreaktion. Reaktionen opstod generelt i forbindelse med de første doser. Reaktionen var milde eller moderate og forsvandt spontant eller hurtigt efter standardbehandling. Ingen af reaktionerne førte til seponering. I de kliniske forsøg blev præmedicinering på individuel basis med non-sederende antihistaminer overvejet før administration (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret om hypersensibilitetsreaktioner, også hos patienter behandlet ved subkutan administration, der havde fået forberedende medicin i form af antihistaminer.

#### Reaktioner på administrationsstedet

Der blev rapporteret om reaktioner på administrationsstedet efter subkutan administration hos 13,6 % (6/44) af de patienter, der blev behandlet med Loargys. Tegn og symptomer omfattede smerter, erytem, hævelse, irritation og udslæt på administrationsstedet. Reaktionen på administrationsstedet var milde og fortog sig spontant eller med almindelig lægebehandling uden dosisafbrydelse.

#### Immunogenicitet

Der er potentiale for immunogenicitet over for pegylerede terapeutiske proteiner. Den observerede forekomst af antistoffer mod lægemidlet (ADA'er) afhænger i høj grad af assayets følsomhed og specificitet. På tværs af alle kliniske forsøg i programmet for udvikling af pegzilarginase mod ARG1-D testede 12 ud af 48 forsøgspersoner (25 %) positive for ADA'er mod PEG og/eller proteindelen af pegzilarginase, idet størstedelen blev påvist tidligt efter den første dosis. Der var ingen tilgængelige assays til påvisning af neutraliserende antistoffer under det kliniske udviklingsprogram. ADA'erne var af forbigående karakter og forsvandt ved fortsat behandling. Forekomsten af ADA'er var forbundet med forbigående ændringer i farmakokinetikken (PK) og farmakodynamikken (PD) af Loargys hos patienter med ARG1-D.

#### Pædiatrisk population

Størstedelen af de patienter, der blev behandlet med pegzilarginase i ARG1-D-udviklingsprogrammet, var pædiatriske patienter, idet 88 % (40/48) var børn (2-18 år). Sikkerhedsprofilen for pegzilarginase, som beskrives i punktet vedrørende sikkerhed, anses derfor for at være repræsentativ for den pædiatriske population over 2 år.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Potentielle virkninger af en overdosis vil sandsynligvis være en overdreven farmakologisk virkning af pegzilarginase, som medfører en unormalt lav plasmakoncentration af arginin (se pkt. 5.3).

I et onkologisk fase 1-forsøg blandt forsøgspersoner med fremskredne solide tumorer fik én forsøgsperson utilsigtet 1,6 mg/kg pegzilarginase (16 × den anbefalede indledende dosis på 0,1 mg/kg hos ARG1-D-patienter). Forsøgspersonen oplevede kvalme, opkastning, diarré og træthed og blev behandlet med vellykket resultat med intravenøs støttende behandling uden følgevirkninger.

Hvis der er mistanke om, at en patient har fået en overdosis, bør denne overvåges nøje, og der bør træffes generelle støtteforanstaltninger.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fordøjelseskana- og stofskifteprodukter, enzymer.  
ATC-kode: A16AB24

#### Virkningsmekanisme

ARG1-D er en arvelig metabolisk sygdom, der er karakteriseret ved arginase 1-enzymdeficiens og forbundet med en vedvarende forhøjelse af plasmakonzentration af arginin, hvilket giver sig udslag i sygdomsmanifestationer og progression af kliniske symptomer.

Pegzilarginase er et cobaltsubstitueret rekombinant humant arginase 1-enzym konjugeret med 5 kDa mPEG-bærestoffer ved en substitutionsgrad på 6-12 mol mPEG pr. mol protein. Den molekulære masse af det konjugerede protein er omkring 224-344 kDa. MPEG-bærestoffet reducerer clearance af pegzilarginase, hvilket resulterer i en forlænget halveringstid, samtidig med at enzymets funktioner opretholdes. Pegzilarginase er beregnet til at opveje den utilstrækkelige aktivitet af humant arginase 1-enzym hos patienter med ARG1-D. Pegzilarginase har vist sig hurtigt og holdbart at reducere plasmakonzentrationen af arginin og omdanne den til urea og ornithin.

### Farmakodynamisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af pegzilarginase er blevet vurderet hos voksne og pædiatriske ARG1-D-patienter over en række doser administreret både intravenøst og subkutant.

Intravenøs administration af pegzilarginase resulterede i tidlige reduktioner i plasmakonzentrationen af arginin med en mediantid til nadir (laveste koncentration) på 2-5 timer. Det forventes, at plasmakonzentrationen af arginin vil nå steady state i uge 8 eller forud herfor (se figur 1). Tiden til opnåelse af disse koncentrationer forventes ikke at blive påvirket af værdien for plasmakonzentration af arginin ved baseline eller administrationsvejen.

Plasmakonzentrationen af arginin forblev under kontrol efter skift fra intravenøs til subkutan administration ved samme dosis, og subkutan administration førte til færre og kortere episoder af pegzilarginase-induceret hypoargininæmi.

Tilsvarende betydelige stigninger i plasmakonzentrationen af ornithin og fald i plasmakonzentrationen af guanidinforbindelser blev påvist ved behandling med pegzilarginase. Behandling med pegzilarginase har ikke direkte fokus på forhøjede plasmakonzentrationer af ammoniak.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen ved brug af pegzilarginase blev vurderet i et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterforsøg (CAEB1102-300A – "studie 300A") blandt 32 pædiatriske og voksne forsøgspersoner i alderen 2-29 år ved inklusionen med ARG1-D. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få pegzilarginase eller placebo intravenøst én gang ugentligt ved en indledende dosis på 0,1 mg/kg, titreret inden for 0,05 mg til 0,2 mg/kg. Alle forsøgspersoner skulle fortsætte med tidligere ordinerede kostplaner og ammoniakfikserende stoffer i hele forsøgsperioden.

Det primære endepunkt vurderede reduktionen fra baseline i plasmakonzentrationen af arginin hos forsøgspersoner behandlet med pegzilarginase i uge 24 sammenlignet med placebo. De vigtigste sekundære endepunkter ved vurdering af den funktionelle mobilitet var Gross Motor Function Measure subskala E (GMFM-E, gang, løb, spring), og 2-minutters gangtesten (2MWT). Desuden blev andelen af forsøgspersoner, der opnåede en plasmakonzentration af arginin under målet i henhold til retningslinjerne for behandling ( $< 200 \mu\text{M}$ ) og inden for det normale interval, samt virkningen på GMFM subskala D (GMFM-D, stående) vurderet som sekundære endepunkter.

Behandling med pegzilarginase medførte en statistisk signifikant reduktion i plasmakonzentrationen af arginin sammenlignet med placebo ( $p < 0,0001$ ) efter 24 ugers behandling (tabel 2 og figur 1). En plasmakonzentration af arginin under det mål, der anbefales i henhold til lægelige retningslinjer, og inden for det normale interval blev opnået hos 90,5 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med pegzilarginase, sammenlignet med 0 % af forsøgspersonerne i placeboarmen (tabel 2 og figur 1).

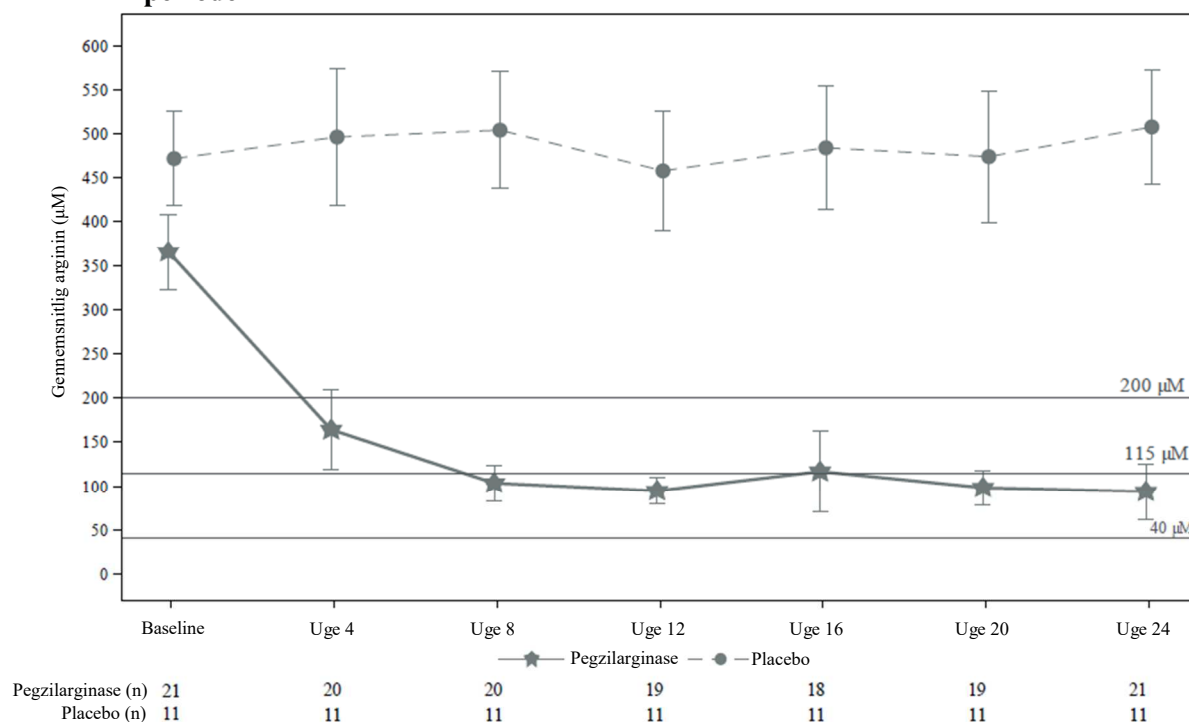
**Tabel 2: Analyse af endepunkter for plasmakoncentration af arginin i studie 300A – dobbeltblindet periode**

|                                                                                                                                                          | Pegzilarginase<br>(n=21)      |                | Placebo<br>(n=11)            |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------|-----------------|
| Primært endepunkt: Ændring fra baseline til uge 24 (logaritmisk transformeret)                                                                           |                               |                |                              |                 |
|                                                                                                                                                          | Baseline                      | Uge 24         | Baseline                     | Uge 24          |
| n                                                                                                                                                        | 21                            | 21             | 11                           | 11              |
| Geometrisk gennemsnit (µM)<br>(CV)                                                                                                                       | 354,0<br>(0,27)               | 86,4<br>(0,50) | 464,7<br>(0,19)              | 426,5<br>(0,27) |
| Uge 24, anslået reduktion<br>sammenlignet med baseline (95 %-<br>KI)                                                                                     | 76,7 %<br>(-146,7 %; 300,1 %) |                | 0,0 %<br>(-234,4 %; 232,4 %) |                 |
| Pegzilarginase Uge 24 anslået<br>reduktion i forhold til placebo<br>(95 %-KI) <sup>a</sup>                                                               | 76,7 % (67,1 %; 83,5 %)       |                |                              |                 |
| p-værdi <sup>a</sup>                                                                                                                                     | < 0,0001                      |                |                              |                 |
| Andel patienter, der opnåede målværdier for plasmakoncentration af arginin i uge 24                                                                      |                               |                |                              |                 |
| Andel forsøgspersoner, der<br>opnåede et argininniveau svarende<br>til det anbefalede mål (< 200 µM) i<br>henhold til retningslinjerne for<br>behandling | 19 (90,5 %)                   |                |                              | 0 (0 %)         |
| Andel personer, der opnåede<br>normale målniveauer for arginin<br>(defineret som < 115 µM)                                                               | 19 (90,5 %)                   |                |                              | 0 (0 %)         |

<sup>a</sup>Baseret på en MMRM med besøg, behandling i randomiserede forsøg og interaktion mellem besøg og behandling i randomiserede forsøg som effekter og logget baselineværdi inkluderet som kovariat. Standardtype kovariansstruktur = ustruktureret. Den anslåede procentvise reduktion i uge 24 var baseret på geometrisk gennemsnitsratio og ledsagende 95 %-KI;

Forkortelser: KI = konfidensinterval; CV = variationskoefficient.

**Figur 1 Sammenfatning af mindste kvadraters gennemsnit (95 %-KI) for argininniveau ( $\mu\text{M}$ ) over tid 168 timer efter dosisadministration i studie 300A – dobbeltblindet periode**



Bemærkninger: Anbefalet plasmakonzentration af arginin i henhold til lægelige retningslinjer:  $<200 \mu\text{M}$ ; normalområde defineret som  $40\text{--}115 \mu\text{M}$  i det kliniske forsøg. Overførsel af seneste observation (LOCF) blev anvendt til manglende værdier i uge 24.

Behandling med pegzilarginase resulterede også i numeriske tendenser mod forbedring af mobiliteten efter 24 uger set i forhold til placebo, vurderet på basis af færdigheder kortlagt ved GMFM-E, 2MWT og GMFM-D (tabel 3).

I uge 24 opfyldte flere forsøgspersoner, der blev behandlet med pegzilarginase, de fastsatte responskriterier for arginin og på tværs af flere mobilitetsområder. Otte ud af 17 evaluerbare forsøgspersoner, der blev behandlet med pegzilarginase, opfyldte responskriterierne i  $\geq 2$  vurderinger af neuromotorisk funktion i forbindelse med normalisering af plasmakonzentrationen af arginin, idet der hos 6 af behandlingsresponderne ikke sås en forværring i nogen af vurderingerne. Uden behandling med pegzilarginase opfyldte ingen forsøgspersoner kriterierne for klinisk respons på 2 eller flere kliniske resultater.

**Tabel 3: Analyse af sekundære endepunkter for mobilitet fra studie 300A – dobbeltblindet periode**

|                                                                 | Pegzilarginase<br>(n=21) | Placebo<br>(n=11) |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| GMFM subskala E (ændring fra baseline til uge 24)               |                          |                   |
| n                                                               | 20                       | 11                |
| Gennemsnit (SD)                                                 | 4,2 (7,69)               | -0,4 (6,2)        |
| LS-gennemsnit                                                   | 4,2                      | -0,4              |
| 95 %-KI for LS-gennemsnit                                       | 0,8; 7,6                 | -4,9; 4,2         |
| Forskel i LS-gennemsnit (pegzilarginase – placebo)<br>(95 %-KI) | 4,6<br>(-1,1; 10,2)      |                   |
| 2MWT (ændring fra baseline til uge 24)                          |                          |                   |
| n                                                               | 19                       | 10                |
| Gennemsnit (SD)                                                 | 7,3 (30,64) meter        | 2,7 (19,66) meter |
| LS-gennemsnit                                                   | 7,4                      | 1,9               |
| 95 %-KI for LS-gennemsnit                                       | -5,0; 19,8               | -15,2; 19,1       |
| Forskel i LS-gennemsnit (pegzilarginase – placebo)<br>(95 %-KI) | 5,5<br>(-15,6; 26,7)     |                   |
| GMFM subskala D (ændring fra baseline til uge 24)               |                          |                   |
| n                                                               | 20                       | 10                |
| Gennemsnit (SD)                                                 | 2,7 (3,88)               | 0,4 (0,97)        |
| LS-gennemsnit                                                   | 2,7                      | 0,4               |
| Forskel i LS-gennemsnit (pegzilarginase – placebo)<br>(95 %-KI) | 2,3<br>(-0,4; 4,9)       |                   |

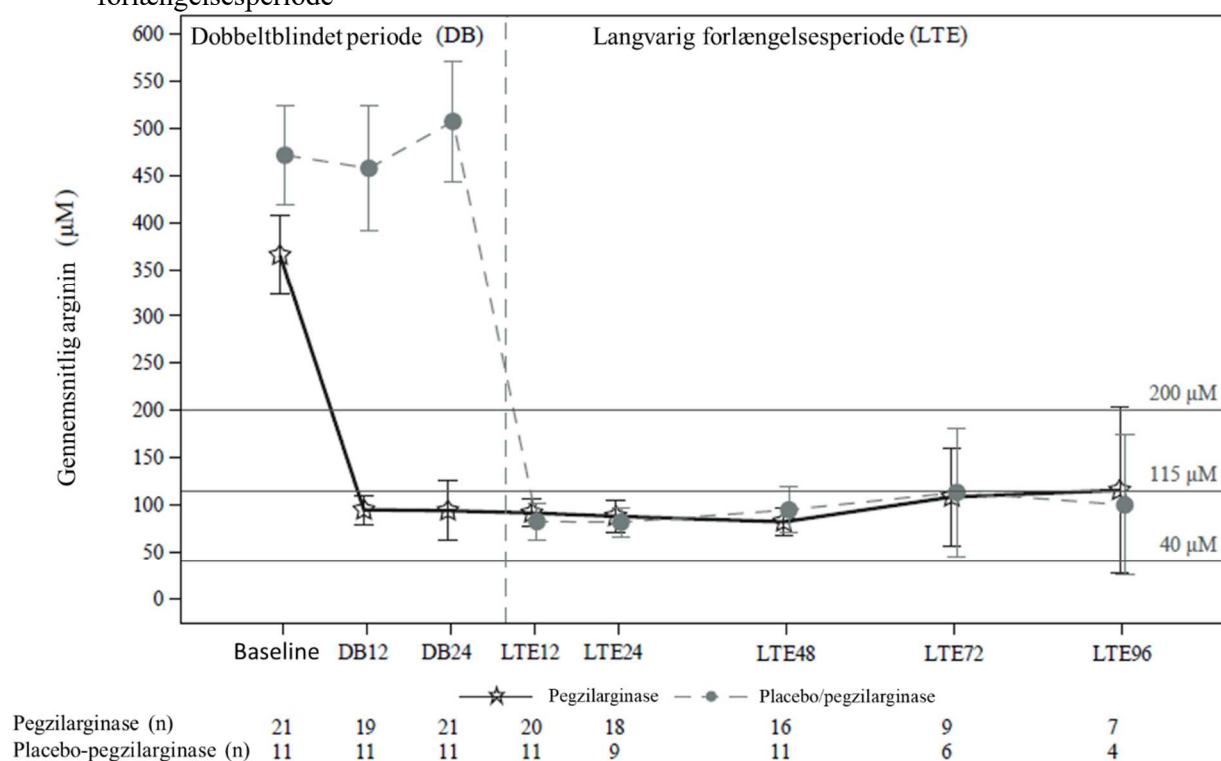
Forkortelser: 2MWT = 2-minutters gangtest; KI = konfidensinterval; GMFM = Gross Motor Function Measure, LS = mindste kvadrater; MMRM = model for gentagne målinger af blandede effekter; SD = standardafvigelse; SE = standardfejl. Bemærk: Medmindre andet anføres, er modelbaserede estimater (LS-gennemsnit, forskelle, 95 %-KI'er, og p-værdier) baseret på en MMRM-analyse med besøg, behandling i randomiserede forsøg og interaktion mellem besøg og behandling i randomiserede forsøg og baselineværdi som kovariater. Standardtype kovariansstruktur = ustruktureret.

#### Langvarig behandling ved ARG1-D

Pædiatriske og voksne patienter, som deltog i den dobbeltblindede periode af studie 300A, var egnede til at fortsætte behandlingen i en ikke-blindet forlængelsesperiode med behandling med pegzilarginase én gang om ugen. Enogtredivé (n = 20 pegzilarginase og n = 11 placebo) af de 32 forsøgspersoner kom med i forlængelsesperioden. Forsøgspersoner, der tidligere havde fået pegzilarginase, overgik til subkutan administration tidligst 8 uger efter intravenøs behandling. Den mediane varighed af eksponeringen for pegzilarginase i den langvarige forlængelsesperiode, eksklusiv den dobbeltblindede periode på 24 uger, var 94 uger (interval: 62 til 152 uger).

I den ikke-blindede forlængelsesperiode sås der hos forsøgspersoner, der tidligere havde fået pegzilarginase, vedvarende forbedringer i plasmakoncentrationen af arginin, GMFM-E- og GMFM-D-resultater og 2MWT. Hos forsøgspersoner, der i første omgang blev randomiseret til placebo og behandlet med pegzilarginase i den ikke-blindede forlængelsesperiode, sås der også tilsvarende reduktioner fra baseline i den gennemsnitlige plasmakoncentration af arginin (figur 2).

**Figur 2** Sammenfatning af gennemsnitlige argininniveauer ( $\mu\text{M}$ ) over tid 168 timer efter dosisadministration i studie 300A – dobbeltblindet periode og langvarig forlængelsesperiode



Bemærkninger: 95 %-konfidensinterval for gennemsnit vises; anbefalet plasmakonzentration af arginin i henhold til lægelige retningslinjer:  $<200 \mu\text{M}$ ; normalområde defineret som  $40\text{--}115 \mu\text{M}$  i det kliniske forsøg. Overførsel af seneste observation (LOCF) blev anvendt til manglende værdier i uge 24 (DB24).

Forkortelser: DB = dobbeltblindet periode, LTE = langvarig forlængelsesperiode.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Loargys i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hyperargininæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske egenskaber ved pegzilarginase blev vurderet efter intravenøs og subkutan administration hos voksne og pædiatriske patienter med ARG1-D. Farmakokinetisk analyse af populationen er blevet anvendt til at karakterisere farmakokinetikken af pegzilarginase.

Følgende farmakokinetiske parametre ved steady state blev udledt ved hjælp af den endelige populationsfarmakokinetiske model (tabel 4). Den endelige farmakokinetiske model var baseret på data fra 20 kvindelige og 17 mandlige forsøgspersoner i alderen 2-31 år med en legemsvægt på  $12,2\text{--}76,7 \text{ kg}$ . I de kliniske forsøg var dosisintervallet  $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/kg}$ . Den simulerede dosis i modellen var  $0,1 \text{ mg/kg}$  i 5 uger.

**Tabel 4: Farmakokinetiske parametre ved steady state**

|                                                               | Pegzilarginase    |                |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
|                                                               | Intravenøs        | Subkutan       |
| Steady state-eksponering<br>[C <sub>max</sub> (µg/ml)]*       | 2,48 (19,9 %)     | 0,579 (19,9 %) |
| Steady state-eksponering<br>[AUC <sub>0-168</sub> (h×µg/ml)]* | 108 (18,3 %)      | 61,3 (18,3 %)  |
| t <sub>max</sub> (h)**                                        | 0,25 <sup>^</sup> | 34 (22,0-46,0) |

Forkortelser: AUC<sub>0-168</sub> = arealet under kurven for koncentration/tid over 0 til 168 timer; C<sub>max</sub> = maksimal observeret koncentration; t<sub>1/2</sub> = halveringstid; t<sub>max</sub> = tid til maksimal koncentration

\* De viste data er geometrisk gennemsnit og geometrisk variationskoefficient (%)

\*\* Data vist som [median (interval)]

<sup>^</sup> Ved intravenøs dosisadministration svarer t<sub>max</sub> til tidspunktet for den første målte farmakokinetiske prøve. I disse simulationer blev den første farmakokinetiske prøve fastsat ved afslutningen af infusionen (0,25 timer efter dosisadministration) for alle forsøgspersoner uden variabilitet.

Simulationer blev udført for en patient med en legemsvægt på 31 kg.

### Absorption

Efter subkutan administration var den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed 57 %, og den maksimale koncentration blev nået ca. 34 timer efter dosisadministration. Eksponeringen for pegzilarginase øges omtrentligt dosisproportionalt med den lineære farmakokinetik over et dosisinterval fra 0,04 til 0,2 mg/kg intravenøst og 0,06 til 0,2 mg/kg subkutan. Der blev observeret ubetydelig akkumulering efter ugentlig dosering.

### Fordeling

Pegzilarginase fordeles hovedsagelig i det vaskulære system med et totalt fordelingsvolumen på ca. 47 ml/kg, hvilket svarer til det humane serumvolumen. Farmakokinetikken blev bedst beskrevet med en populationsfarmakokinetisk model bestående af to felter (centralt og perifert).

### Elimination

Pegzilarginase er et pegyleret rekombinant humant enzym. For at muliggøre administration én gang om ugen er PEG blevet anvendt som bærestof til at forlænge halveringstiden for pegzilarginase sammenlignet med endogen arginase. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser; pegzilarginase har en halveringstid på cirka 50 timer. Enzymet forventes at blive metaboliseret til små peptider og aminosyrer via kataboliske processer. Pegzilarginase anvender et 5 kDa PEG, som elimineres via renal glomerulær filtration hos patienter med normal nyrefunktion.

### Særlige populationer

Alder og køn fandtes ikke at være signifikante kovariater, når først kropsvægten blev taget i betragtning. Anti-PEG-ADA'er blev anset for at være en vigtig kovarians for clearance, men denne effekt blev observeret ved indledende doser, og det forventes, at eksponering ved steady state ikke vil blive påvirket.

### Nedsat nyrefunktion

Pegzilarginase er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det kan ikke udelukkes, at elimineringen af PEG reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### Nedsat leverfunktion

Pegzilarginase er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der forventes ændringer i enzymclearance, da pegzilarginase metaboliseres via kataboliske processer.

### Legemsvægt

Samlet set havde legemsvægten en minimal indvirkning (< 20 %) på eksponeringen af pegzilarginase, når doseringen er baseret på vægt.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Dyretoksikologi og/eller farmakologi

Dosisafhængig og advers appetitløshed og nedsat vægtøgning som følge af markant og vedvarende arginindepletion under det normale interval hos normale dyr (mus, rotter, kaniner og aber) blev observeret i enkelt- og flerdosistoksicitetsstudier og udviklings- og reproduktionstoksicitetsstudier med pegzilarginase. Disse fund var reversible efter ophør af dosering.

I langtidsstudierne med pegzilarginase blev der konstateret reproduktionstoksicitet hos hanner hos en enkelt art – sunde unge rotter. De primære bivirkninger ved dosisniveauer  $\geq 0,3$  mg/kg omfattede nedsat vægt af testis, vesiculæ seminales, epididymides og prostata, og der blev observeret atrofi i sædkanalerne. Resultaterne for organvægt hos hanrotter var reversible. Histopatologi bekræftede fund i testis og epididymides, som ikke var reversible i restitutionperioden på 6 uger, men det er værd at bemærke, at den normale sædcyklus er 9 uger. Disse virkninger kan skyldes overdreven farmakologi hos normale dyr med normale cirkulerende argininniveauer ved baseline. Relevansen for mennesker er imidlertid uklar.

#### Reproduktions- og udviklingstoksikologi

Studier udført med pegzilarginase hos rotter og kaniner med normale cirkulerende argininniveauer viste maternal reproduktionstoksicitet forbundet med et vedvarende fald i plasmakoncentrationen af arginin til under det normale interval i drægtighedsperioden. Toksicitet forbundet med den langvarige overdrevne farmakologi hos drægtige dyr var nedsat maternal kropsvægt, fødeindtagelse og gennemsnitlig drægtig vægt af ovarier, og associeret sekundær føtal vækstretardering.

I toksikologistudier af præ- og postnatal udvikling hos rotter med normale cirkulerende argininniveauer viste rotteafkom (hanner) af diegivende dyr, som blev doseret med 1 mg/kg pegzilarginase (ca. 7 gange human eksponering baseret på AUC), underskud, muligvis som følge af sekundære virkninger relateret til overdreven farmakologi hos dyr med normale cirkulerende argininniveauer (se pkt. 4.6).

#### Fertilitet

Under fertilitetsvurderinger udført på normale dyr med normale cirkulerende argininniveauer viste hanrotter doseret med 1 mg/kg nedsat sædproduktion og -motilitet. Hos ikke forud testede hunrotter parret med hanner i behandling med 1 mg/kg/dosis i 8 uger før parring, omfattede de pegzilarginase-relaterede virkninger desuden en betydelig reduktion af uterinimplantationssteder og øget tab før implantation.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Dikaliumphosphat  
Glycerin  
Saltsyre (til pH-justering)  
Natriumhydroxid (til pH-justering)  
Vand til injektionsvæsker

## **6.2 Uforenelighed**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

## **6.3 Opbevaringstid**

### Uåbnet hætteglas

3 år

Når Loargys er taget ud af køleskabet, kan det opbevares i 2 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C).

### Efter klargøring

Kemisk og fysisk stabilitet er blevet påvist i 2 timer, når lægemidlet opbevares ved stuetemperaturer på op til 25 °C eller i op til 4 timer, når lægemidlet opbevares nedkølet ved 2-8 °C. Hvis lægemidlet ikke anvendes inden for disse tidsrammer, skal det kasseres. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes umiddelbart efter klargøring.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

For anvisninger om opbevaring efter klargøring/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver pakning indeholder 1 hætteglas med 0,4 ml eller 1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

0,4 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, i et 3 ml-hætteglas af type 1 med en chlorbutylgummiprop overtrukket med fluorotec, aluminiumforsegling og en blå afrivningshætte.

1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, i et 5 ml-hætteglas af type 1 med en chlorbutylgummiprop overtrukket med teflon, aluminiumforsegling og en hvid afrivningshætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Må ikke rystes.

Loargys er beregnet til intravenøs infusion eller subkutan injektion og bør administreres af en sundhedsperson. Hvis det er relevant, kan subkutan administration foretaget i hjemmet af patienten eller omsorgspersonen overvejes (se pkt. 4.2).

Anvend aseptisk teknik ved klargøring og administration af Loargys.

### Instruktion i klargøring

- Bestem det samlede volumen Loargys, der skal administreres (og det nødvendige antal hætteglas), baseret på patientens vægt og dosisniveauet (se pkt. 4.2).

- Tag hætteglasset/hætteglassene ud af køleskabet, så de(t) når op på stuetemperatur.
- Tjek indholdet af hætteglasset for partikler og misfarvning inden administration. Loargys er en farveløs til let gul eller let lyserød, klar til let opaliserende væske, der i det væsentlige er fri for synlige fremmede partikler. Kassér hætteglas, der ikke svarer til denne beskrivelse.
- Træk den ønskede dosis op i sprøjten. Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsbetingelser.

#### Ved intravenøs administration

- Fortynd med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at opnå det ønskede infusionsvolumen (maksimal pegzilarginasekoncentration 0,5 mg/ml).
- Administrér infusionsvæsken over mindst 30 minutter.
- Bland ikke Loargys med andre lægemidler, og infunder ikke andre lægemidler samtidig via det samme intravenøse adgangsrør.

#### Ved subkutan administration

- Indgiv den ufortyndede opløsning som subkutan injektion under huden på maven, på siden af låret, eller på siden eller bagsiden af overarmen. Skift administrationssted mellem doserne. Foretag ikke injektionen i arvæv eller på områder, der er røde, betændte eller hævede.
- Ved injektion under huden på maven skal området direkte omkring navlen undgås.
- Hvis der er behov for mere end 1 injektion i forbindelse med en enkelt dosis Loargys skal der være mindst 3 centimeters afstand mellem administrationsstederne.

Kassér ikke-anvendte rester af lægemidlet.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Sverige

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/12/2023

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/en> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://laegemiddelstyrelsen.dk/>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE  
STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**
- E.    SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE  
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER  
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Immedica Pharma AB  
Solnavägen 3H  
113 63 Stockholm  
Sverige

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
  - når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden Loargys markedsføres i de enkelte medlemsstater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå aftale med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af oplysningsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og eventuelle andre aspekter.

Oplysningsmaterialet har til formål at instruere ikke-sundhedspersoner (patienter og omsorgspersoner) i korrekte administrationsteknikker for at afværge den potentielle risiko for medicineringsfejl og minimere den potentielle risiko for alvorlige hypersensibilitetsreaktioner.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter eller omsorgspersoner, der forventes at administrere Loargys som subkutan injektion i hjemmet, i hver medlemsstat, hvor Loargys markedsføres, modtager følgende oplysningsmateriale:

- Injektionsvejledning for patienter og omsorgspersoner

Dette oplysningsmateriale til patienter og omsorgspersoner indeholder følgende nøglebudskaber:

- Instruktion om betydningen af korrekt håndtering, klargøring og administration af Loargys for at mindske risikoen for medicineringsfejl.
- En detaljeret beskrivelse af, hvordan Loargys klargøres og administreres.
- En beskrivelse af tegn og symptomer på alvorlige hypersensibilitetsreaktioner.
- En beskrivelse af den anbefalede fremgangsmåde, hvis der opstår tegn og symptomer på hypersensibilitet.
- Oplysninger om vigtigheden af at indberette bivirkninger, herunder hypersensibilitet og medicineringsfejl.

#### **E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

| Beskrivelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tidsfrist                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at indsamle oplysninger om den langsigtede virkning/de kliniske resultater hos patienter med arginase 1-mangel (ARG1-D), der behandles med pegzilarginase, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og fremlægge resultaterne af et patientstudie på grundlag af data fra et register. | Årligt (med årlig revurdering) |
| Ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): For yderligere at karakterisere sikkerheden på lang sigt ved brug af pegzilarginase bør indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og fremlægge resultaterne af et studie blandt patienter med arginase 1-mangel (ARG1-D) på grundlag af data fra et register.                 | Årligt (med årlig revurdering) |
| For at sikre tilstrækkelig overvågning af sikkerheden og virkningen ved brug af pegzilarginase til behandling af arginase 1-mangel (ARG1-D) hos voksne, unge og børn fremlægger indehaveren af markedsføringstilladelsen hvert år opdateringer vedrørende eventuelle nye oplysninger om sikkerheden og virkningen ved brug af pegzilarginase.                        | Årligt (med årlig revurdering) |

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Loargys 5 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning  
pegzilarginase

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml opløsning indeholder 5 mg pegzilarginase.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: natriumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dikaliumphosphat, glycerol, saltsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

injektions-/infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 0,4 ml  
2 mg/0,4 ml

1 hætteglas med 1 ml  
5 mg/1 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må ikke rystes.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til subkutan eller intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Loargys 5 mg/ml injektion/infusion  
pegzilarginase  
Subkutan, intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Subkutan anvendelse, intravenøs anvendelse

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

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

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Loargys 5 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning pegzilarginase**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Loargys
3. Sådan gives Loargys
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

### **1. Virkning og anvendelse**

Loargys indeholder det aktive stof pegzilarginase, et modificeret humant enzym, som er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi. Lægemidlet anvendes til behandling af arginase 1-mangel (ARG1-D), også kendt som hyperargininæmi, hos voksne, unge og børn over 2 år.

Patienter med ARG1-D har lave niveauer af et enzym kaldet arginase. Dette enzym hjælper kroppen med at kontrollere niveauet af arginin, en aminosyre, som kroppen behøver til at producere proteiner. Hvis arginin ikke er under kontrol, kan det ophobes i kroppen og give symptomer som f.eks. problemer med muskelkontrol.

Loargys anvendes i kombination med andre måder at håndtere sygdommen på. Disse kan omfatte:

- kost med lavt proteinindhold
- kosttilskud med essentielle aminosyrer
- lægemidler til behandling af andre symptomer på sygdommen, f.eks. lægemidler, der sænker indholdet af ammoniak i kroppen.

#### **Hvordan virker Loargys?**

Pegzilarginase, det aktive stof i Loargys, virker på samme måde som det naturlige enzym arginase, som mangler eller ikke virker korrekt hos patienter med ARG1-D. Det sænker indholdet af arginin i blodet og mindsker derved sygdomssymptomerne.

### **2. Det skal du vide, før du begynder at få Loargys**

#### **Du må ikke få Loargys**

- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion over for pegzilarginase eller ét eller flere af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Loargys kan give allergiske reaktioner. Det er mest sandsynligt, at disse opstår efter de første doser, men de kan også forekomme senere i løbet af behandlingen.

Stop om muligt indgivelsen med det samme, og følg lægens råd, herunder om at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer på en alvorlig allergisk reaktion: udslæt, generel kløe, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær eller lavt blodtryk. Lægen kan beslutte, at du har brug for yderligere medicinsk behandling for enten at forebygge eller behandle en allergisk reaktion.

I forbindelse med din behandling vil lægen tage blodprøver for at kontrollere, hvilken dosis af Loargys der er den rigtige for dig.

### **Børn og unge**

Lægemidlet bør ikke anvendes hos børn under 2 år, da det ikke vides, om Loargys er sikkert og effektivt for denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Loargys**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du bruger dette lægemiddel. Loargys anbefales ikke under graviditet.

Det vides ikke, om lægemidlet går over i modermælken. Hvis du ammer, skal du spørge lægen til råds, inden du tager dette lægemiddel. Lægen vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal holde op med at amme eller stoppe behandlingen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Loargys påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre og betjene maskiner.

### **Loargys indeholder natrium og kalium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit". Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "kaliumfrit".

## **3. Sådan gives Loargys**

Loargys vil blive givet til dig af en sundhedsperson. Lægen vil fastsætte, hvor meget Loargys, du skal have.

Den anbefalede startdosis af Loargys er 0,1 mg pr. kg kropsvægt én gang ugentligt. Lægen kan øge eller nedsætte dosen for at holde indholdet af arginin i dit blod under kontrol. Lægen vil tage regelmæssige blodprøver for at kontrollere indholdet af arginin i dit blod og ændre din dosis, hvis det er nødvendigt.

Loargys gives som infusion (drop) direkte i din vene eller som en injektion under huden. Lægen vurderer, hvilken måde der er bedst.

Lægen kan beslutte, at du kan få Loargys derhjemme som en injektion under huden. Efter at være blevet instrueret heri af lægen eller sygeplejersken, kan du selv injicere Loargys. Se anvisningerne i punkt 7 nedenfor.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter de anvisninger, lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken har givet dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

### **Hvis du har fået for meget Loargys**

Lægen vil sørge for, at du får den rette mængde Loargys. Hvis du har fået for meget Loargys, kan indholdet af arginin i dit blod blive for lavt, og du kan få symptomer som kvalme, opkastning, diarré og træthed. Hvis du selv eller lægen har mistanke om, at du har fået for meget Loargys, skal du overvåges nøje og om nødvendigt have behandling.

### **Hvis du har glemt at bruge Loargys**

Hvis du er gået glip af en dosis Loargys, skal du kontakte lægen så hurtigt som muligt for at fastlægge tidspunktet for din næste dosis. Du må ikke få en dobbelt dosis for at kompensere for en glemt dosis, og der skal gå mindst 4 dage mellem doserne.

### **Hvis du holder op med at bruge Loargys**

Lægen vil afgøre, om du skal holde op med at bruge Loargys. Hvis du holder op med at bruge Loargys, vil indholdet af arginin i dit blod sandsynligvis stige igen.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget ved brugen af dette lægemiddel, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Meget almindelige** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Reaktion på indstiksstedet. Symptomerne kan omfatte smerter, hævelse, irritation, rødme og udslæt omkring indstiksstedet.
- Allergisk reaktion (overfølsomhed). Symptomerne kan omfatte hævelser i ansigtet, hududslæt, pludselig rødme og vejrtrækningsbesvær (dyspnø).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, skal du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Når Loargys er taget ud af køleskabet, kan det opbevares i 2 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C).

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Loargys indeholder:**

- Aktivt stof: pegzilarginase.
- Hvert 0,4 ml hætteglas indeholder 2 mg pegzilarginase.

- Hvert 1 ml hætteglas indeholder 5 mg pegzilarginase.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dikaliumphosphat, glycerol, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Loargys indeholder natrium og kalium, se punkt 2.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Loargys er en farveløs til svagt gul eller svagt lyserød, klar til let opaliserende (perlemorsagtig) væske i et klart hætteglas.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas med enten 0,4 ml eller 1 ml opløsning til injektion/infusion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Sverige

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret.**

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/en>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og behandlingen af disse.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside.

Du kan også finde denne indlægsseddel og myndighedsgodkendt oplæringsmateriale vedrørende dette lægemiddel, når du scanner QR-koden nedenfor med en smartphone eller via webstedet <http://www.loargyspatient.eu>



## **7. Brugsanvisning**

Nedenstående trin beskriver hvordan Loargys klargøres og gives derhjemme som en injektion under huden. Hvis du selv foretager injektionen af dette lægemiddel, vil du blive instrueret i at klargøre og indsprøjte Loargys af lægen eller sygeplejersken.

Du må kun foretage injektionen af lægemidlet, hvis du har modtaget instrukser og er klar over, hvad du skal gøre.

Lægen vil ordinere den korrekte dosis og fortælle dig, hvilken mængde (i ml) du skal indsprøjte. Du kan få brug for mere end ét hætteglas for at få den korrekte dosis, og det kan være nødvendigt at dele den samlede dosis op i mere end én injektion. Lægen eller sygeplejersken vil fortælle dig præcis, hvad der er rigtigt for dig.

Hætteglassene er kun til engangsbrug. Brug altid et nyt hætteglas/nye hætteglas til hver dosis.

Loargys må ikke blandes med andre injektions- eller infusionsvæsker.

Må ikke rystes.

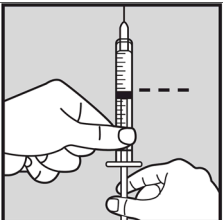
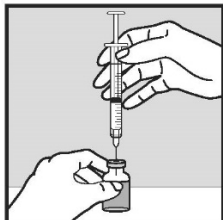
### Klargøring:

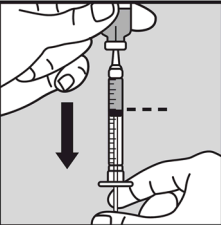
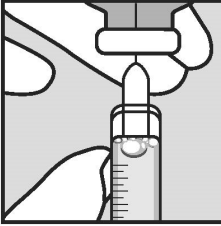
Vær sikker på, at du har alt, hvad du skal bruge til injektionen/injektionerne:

- Ét eller flere hætteglas med Loargys
- En gradueret sprøjte
- 1 stor kanyle (f.eks. 18 Gauge) pr. hætteglas for at trække dosen op
- 1 lille kanyle (f.eks. 26-27 Gauge) pr. injektion
- Spritservietter
- Gazetampon
- Plaster, i givet fald
- Beholder til skarpe genstande

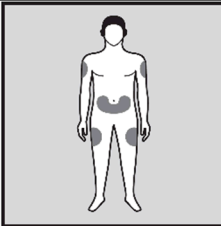
|                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Kontrollér navnet og styrken på hætteglasset/hætteglassene for at være sikker på, at det/de indeholder det korrekte lægemiddel, og at du har det rette antal hætteglas klar. Kontrollér udløbsdatoen på æsken. Brug ikke lægemidlet, hvis udløbsdatoen er overskredet. |
| 2. Tag det uåbnede hætteglas med Loargys ud af køleskabet <b>15 til 30 minutter</b> før den planlagte injektion, for at opløsningen kan nå op på stuetemperatur. Brug ikke andre varmekilder.                                                                             |
| 3. Vask hænder.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4. Opløsningen i hætteglasset skal være farveløs til svagt gul eller svagt lyserød, klar til let opaliserende (perlemorsagtig). Brug ikke opløsningen, hvis den er uklar eller indeholder synlige partikler.                                                              |
| 5. Anbring hætteglasset på en ren, jævn overflade. Riv plastichætten af hætteglasset.                                                                                                                                                                                     |
| 6. Rens toppen af hætteglasset med en spritserviet, og lad den tørre. Rør ikke ved toppen af hætteglasset, og sørg for, at den ikke kommer i kontakt med noget, når den er renset.                                                                                        |

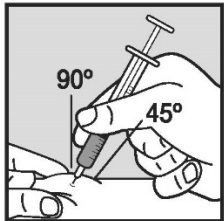
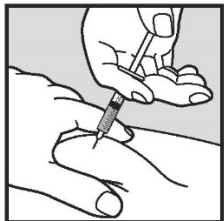
### Optrækning af opløsning fra hætteglasset:

|                                                                                                                                                                                            |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Sæt en stor kanyle på den graduerede sprøjte. Fjern kanylehætten.                                                                                                                       |                                                                                       |
| 2. Træk stemplet tilbage for at trække luft ind i den graduerede sprøjte svarende til det volumen, der skal trækkes op af hætteglasset (i ml).                                             |  |
| 3. Lad hætteglasset blive stående på en jævn overflade, og indfør langsomt kanylen gennem gummiforseglingen i hætteglasset.                                                                |  |
| <p><b>a) For det enkeltstående eller første hætteglas:</b> Spidsen af kanylen bør ikke røre opløsningen for at undgå dannelse af skum. Fortsæt til trin 4.</p>                             |                                                                                       |
| <p><b>b) For det/de efterfølgende hætteglas:</b> Vend hætteglasset på hovedet, og sørg for, at kanylespidsen befinder sig i luftrummet over opløsningen for at undgå dannelse af skum.</p> |                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| 4. Tryk langsomt på stemplet for at presse luften ned i hætteglasset.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                     |
| 5. Lad kanylen blive i hætteglasset, og vend hætteglasset på hovedet. Med kanylen i opløsningen trækkes langsomt i stemplet, indtil det når den markering, der svarer til det ønskede volumen.                                                                                                                                                                                                       |  |
| 6. Før nålen fjernes fra hætteglasset, kontrolleres det, at der ikke er luftbobler i opløsningen i sprøjten. Hvis der er bobler, holdes hætteglasset fortsat på hovedet, så nålen vender opad. Bank let med fingeren på sprøjtes cylinder. Når alle luftboblerne er flydt ovenpå, trykkes forsigtigt på stemplet for at presse boblerne ud gennem kanylen.                                           |  |
| 7. Tjek det ønskede volumen (i ml) mod markeringerne på sprøjten for at sikre, at du har trukket den rette mængde opløsning op.                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |
| 8. Træk kanylen ud af hætteglasset, sæt hættten på igen, og smid kanylen i beholderen til skarpe genstande.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |
| 9. Du skal måske bruge flere hætteglas for at kunne trække det fulde volumen (i ml) op. I så fald skal du gentage trin 1-8 ovenfor for hvert hætteglas, som du skal bruge for at opnå den fulde dosis (i ml), eller følge anvisningerne fra lægen eller sygeplejersken. Følg altid anvisningerne fra lægen eller sygeplejersken. Bemærk, at du for hvert nyt hætteglas også skal bruge en ny kanyle. |                                                                                     |
| 10. Sæt en lille kanyle på den fyldte sprøjte. Fjern ikke kanylehætten. Sørg for, at kanylen sidder godt fast.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                     |
| Bemærk: Hvis opløsningen ikke skal anvendes straks, skal sprøjten beskyttes mod lys. Efter klargøring kan Loargys opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 2 timer før administration. Den klargjorte Loargys må ikke anvendes efter dette tidspunkt og skal kasseres.                                                                                                                   |                                                                                     |

### Dosisindgivelse:

|                                                                                                                                                                                                            |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Fjern kanylehætten. Hold sprøjten med kanylen opad, og bank med fingeren på sprøjtes cylinder for at fjerne eventuelle luftbobler.                                                                      |                                                                                       |
| Kontrollér ved øjesyn, at sprøjten indeholder den korrekte mængde. Mængden pr. injektion bør ikke overstige 1 ml. Hvis det alligevel er tilfældet, skal der gives flere injektioner på forskellige steder. |                                                                                       |
| 2. Vælg et indstikssted (under huden på maven, på siden af låret, eller på siden eller bagsiden af overarmen). Skift indstikssted mellem doserne.                                                          |  |
| Foretag ikke injektionen i arvæv eller på områder, der er røde, betændte eller hævede. Ved injektion under huden på maven skal området direkte omkring navlen undgås.                                      |                                                                                       |
| Hvis der er behov for mere end 1 injektion i forbindelse med en enkelt dosis Loargys skal der være mindst 3 centimeters afstand mellem indstikstederne.                                                    |                                                                                       |
| 3. Rengør indstiksstedet med en spritserviet, og lad huden tørre.                                                                                                                                          |                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 4. Hold forsigtigt huden på det valgte indstikssted mellem tommel- og pegefinger.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 5. Hold sprøjten som en blyant eller dartpil. Stik kanylen ind i det stykke hud, du holder mellem fingrene, i en vinkel på 45° til 90°.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 6. Bliv ved med at holde huden mellem fingrene, og tryk langsomt på stemplet, indtil du har injiceret det ønskede volumen.<br><br><b>Husk:</b> Hvis det er nødvendigt at injicere et volumen på mere end 1 ml Loargys, skal du skifte injektionssted og sørge for, at det nye injektionssted er mindst 3 cm fra det første. Tryk langsomt på stemplet ned, indtil du har injiceret det ønskede volumen. Gentag proceduren, indtil du har injiceret hele dosen (i ml). Brug altid en ny lille kanyle til hver injektion. |  |
| 7. Fjern sprøjten ved at trække den direkte ud. Giv slip på huden, og tryk forsigtigt på indstiksstedet med en gazetampon i nogle få sekunder. Sæt plaster på, hvis det er nødvendigt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |
| 8. Smid den brugte sprøjte og de brugte nåle og hætter i beholderen til skarpe genstande. Brugte hætteglas skal kasseres i henhold til dine lokale retningslinjer, selvom de ikke er tomme.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |

Notér datoen for injektionen og alle de steder på kroppen, hvor du foretog injektionen. Det hjælper dig med at finde et andet indstikssted næste gang.

-----

### Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Loargys er beregnet til intravenøs infusion eller subkutan injektion.  
Anvend aseptisk teknik ved klargøring og administration af Loargys.

Må ikke rystes.

### Instruktion i klargøring

- Bestem det samlede volumen Loargys, der skal administreres (og det nødvendige antal hætteglas), baseret på patientens vægt og dosisniveauet.
- Tag hætteglasset/hætteglassene ud af køleskabet, så de(t) når op på stuetemperatur.
- Tjek indholdet af hætteglasset for partikler og misfarvning inden administration.
  - Loargys er en farveløs til let gul eller let lyserød, klar til let opaliserende væske, der i det væsentlige er fri for synlige fremmede partikler.
  - Kassér hætteglas, der ikke svarer til denne beskrivelse.
- Træk den ønskede dosis op i sprøjten.
- Kemisk og fysisk stabilitet for den klargjorte dosis er blevet påvist i 2 timer, når lægemidlet opbevares ved stuetemperaturer på op til 25 °C eller i op til 4 timer, når lægemidlet opbevares nedkølet ved 2-8 °C. Hvis lægemidlet ikke anvendes inden for disse tidsrammer, skal det kasseres. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes med det samme efter rekonstitution.

**Ved intravenøs administration**

- Fortynd med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at opnå det ønskede infusionsvolumen (maksimal pegzilarginasekoncentration 0,5 mg/ml).
- Administrér infusionsvæsken over mindst 30 minutter.
- Bland ikke Loargys med andre lægemidler/infunder ikke andre lægemidler samtidig via det samme intravenøse adgangsrør.

**Ved subkutan administration**

- Indgiv den ufortyndede opløsning som subkutan injektion under huden på maven, på siden af låret, eller på siden eller bagsiden af overarmen. Skift indstikssted mellem doserne.
- Foretag ikke injektionen i arvæv eller på områder, der er røde, betændte eller hævede.
- Ved injektion under huden på maven skal området direkte omkring navlen undgås.
- Hvis der er behov for mere end 1 injektion i forbindelse med en enkelt dosis Loargys skal der være mindst 3 centimeters afstand mellem indstikstederne.

Kassér ikke-anvendte rester af lægemidlet.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.