

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Loargys besteht aus einem kobaltsubstituierten, rekombinanten humanen Arginase-1-Enzym, das in *Escherichia coli*-Zellen produziert wird und kovalent an Methoxypolyethylenglycol (mPEG) konjugiert ist.

Die Stärke von Loargys gibt die Menge des Arginase-Anteils von Pegzilarginase ohne Berücksichtigung des mPEG-Trägers an.

Jede 0,4 ml Durchstechflasche enthält 2 mg Pegzilarginase (5 mg Pegzilarginase pro ml).
Jede 1 ml Durchstechflasche enthält 5 mg Pegzilarginase (5 mg Pegzilarginase pro ml).

Die Stärke dieses Arzneimittels sollte nicht mit der eines anderen pegylierten oder nicht pegylierten Proteins derselben therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion)

Farblos bis leicht gelb oder leicht rosa, klare bis leicht schillernde Flüssigkeit.

pH-Wert: 7,0-7,6

Osmolalität: 250-305 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Loargys wird angewendet zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von erblichen Stoffwechselerkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Loargys ist bestimmt für die chronische Behandlung von Patienten mit ARG1-D in Verbindung mit einer individualisierten Behandlung der Erkrankung, wie z. B. der Proteinrestriktion in der Ernährung, Aminosäure-haltigen Ergänzungsmitteln und pharmakologischer Behandlung, einschließlich Stickstofffängern.

Loargys sollte durch intravenöse Infusion oder subkutane Injektion gegeben werden, wobei die Dosis gleich ist. In den klinischen Studien wurde die Behandlung intravenös begonnen und anschließend (nach frühestens 8 Wochen) zur subkutanen Anwendung übergegangen (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Anfangsdosis von Loargys beträgt einmal wöchentlich 0,1 mg/kg. Die Dosis kann in Schritten von 0,05 mg/kg erhöht oder verringert werden, um die therapeutischen Ziele zu erreichen. Dosen über 0,2 mg/kg/Woche wurden in klinischen Studien zu ARG1-D nicht untersucht.

Vor Beginn der Behandlung sollte ein Ausgangswert für die Plasmakonzentration von Arginin bestimmt werden. Nach Beginn der Behandlung sollte die wöchentliche Dosis auf der Grundlage der Arginin-Konzentrationen vor der Gabe angepasst werden, um die Plasmakonzentration von Arginin innerhalb des Normbereichs zu halten. Um die Zeit innerhalb des Normbereichs zu maximieren, sollten die Dosisanpassungen darauf abzielen, vor der Dosis eine Plasmakonzentration von Arginin zu erreichen, welche nah an der oberen Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) liegt (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosisanpassung sollte in der Regel auf zwei aufeinanderfolgenden Messungen beruhen, wobei eine solche Beurteilung erstmalig nach 4-wöchiger Anwendung durchgeführt wird. Es wird empfohlen, die Arginin-Spiegel im Plasma wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung zu überwachen, um die Auswirkungen der Dosisänderung zu beurteilen.

Sobald die individuelle Dosierung festgelegt wurde, wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Arginin in Übereinstimmung mit den üblichen klinischen Kontrollbesuchen in Abständen von nicht mehr als 3-6 Monaten zu überwachen.

Bei Patienten, die mit Loargys behandelt werden, sind validierte Methoden zur Überwachung des Arginin-Spiegels anzuwenden, da die Standardmethoden nicht ausreichen, um die verbleibende Enzymaktivität von Pegzilarginase nach der Probenahme zu kontrollieren, und zu falsch niedrigen Arginin-Spiegeln und fehlerhaften Dosisanpassungen führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, ist Loargys so bald wie möglich zu geben. Den Patienten sollten nicht 2 Dosen gegeben werden, um die versäumte Dosis nachzuholen, und zwischen den Dosen sollten mindestens 4 Tage liegen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loargys wurde bei Patienten im Alter von über 65 Jahren nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist nicht zu erwarten, dass sich eine eingeschränkte Leberfunktion auf das empfohlene Anwendungsschema für Loargys auswirkt (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loargys bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Es ist nicht zu erwarten, dass sich eine eingeschränkte Nierenfunktion auf das empfohlene Anwendungsschema für Loargys auswirkt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 2 Jahren ist dieselbe wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loargys bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht

erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Loargys ist zur intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion bestimmt und sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Gegebenenfalls kann nach mindestens 8-wöchiger Behandlung eine subkutane Anwendung durch den Patienten oder die Betreuungsperson in Erwägung gezogen werden, sobald eine stabile Erhaltungsdosis bestimmt wurde und das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen als gering eingestuft wird (siehe Abschnitt 4.4). Vor der Selbstverabreichung sollte der Patient oder die Betreuungsperson angemessen eingewiesen werden.

Jede Loargys-Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Bestimmen Sie die Gesamtdosis und das Gesamtvolumen von Loargys, die gegeben werden soll (sowie die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen) auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten (kg) und der Dosisstufe (mg/kg).

- Berechnen Sie die Gesamtdosis anhand der gewünschten Dosisstufe in mg/kg und des auf eine ganze Zahl gerundeten Körpergewichts des Patienten.

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = \text{Patientengewicht (kg)} \times \text{Dosisstufe (mg/kg)}$$

- Berechnen Sie das zu verabreichende Lösungsvolumen auf der Grundlage der berechneten Gesamtdosis und Lösungsstärke. Runden Sie das berechnete Volumen auf das nächste Vielfache von 0,1 ml.

$$\text{Volumen von Loargys (ml)} = \frac{\text{Gesamtdosis (mg)}}{\text{Lösungsstärke (5 mg/ml)}}$$

- Berechnung der Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des berechneten Volumens von Loargys. Eine Durchstechflasche Loargys enthält 0,4 ml oder 1 ml Lösung.

Bei intravenöser Anwendung

- Zur intravenösen Infusion muss Loargys verdünnt und über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten infundiert werden.
- Hinweise zur Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei subkutaner Anwendung

- Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei mit Loargys behandelten Patienten traten bei intravenöser und subkutaner Anwendung Überempfindlichkeitsreaktionen (wie geschwollenes Gesicht, Ausschlag, Hitzegefühl, Dyspnoe) auf. Die Reaktionen traten im Allgemeinen bei den ersten Dosen auf, können aber auch im späteren Behandlungsverlauf auftreten; weitere Einzelheiten in Abschnitt 4.8.

Die anfängliche Gabe von Loargys sollte unter medizinischer Beobachtung erfolgen.

Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet und der Patient überwacht werden, bis die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen kann die vorübergehende Unterbrechung der Anwendung, die Senkung der Infusionsrate und/oder die Behandlung mit Antihistaminika und/oder Corticosteroiden umfassen. In schweren Fällen kann es notwendig sein die Anwendung abzuberechnen und eine Adrenalinbehandlung einzuleiten. Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und/oder Corticosteroid sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die zuvor im Zusammenhang mit der Pegzilarginase-Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben.

Im Falle einer Verabreichung zu Hause durch Personen, die keine medizinischen Fachkräfte sind, sollte der Patient über die frühen Anzeichen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden; hierzu gehören z. B. Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen und Hypotonie. Die Verschreibung von Arzneimitteln zur Behandlung einer potenziellen schweren Überempfindlichkeitsreaktion sollte erwogen werden. Patienten sind auch dahingehend zu unterweisen, was zu tun ist, wenn Symptome einer schweren Überempfindlichkeit auftreten, einschließlich der sofortigen Inanspruchnahme medizinischer Hilfe.

Überwachung der Arginin-Konzentrationen

Pegzilarginase beeinträchtigt die Arginin-Laborwerte bei Routine-Untersuchungen, was aufgrund des nach der Probenahme einsetzenden Arginin-Abbaus zu fehlerhaften niedrigen Messungen führt. Das auswertende Labor sollte darüber informiert werden, dass der Patient mit einem Arzneimittel behandelt wird, das Arginin metabolisiert und die Arginin-Konzentrationen senkt. Bei Patienten, die mit Loargys behandelt werden, müssen alternative validierte Probenahmeverfahren zur Arginin-Bestimmung angewendet werden. Dazu gehören mit CE-Kennzeichnung versehene Blutentnahmeröhrchen, die den Enzyminhibitor nor-NOHA enthalten.

Patientengruppen, die nicht in klinischen Studien untersucht wurden

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien bei Patienten mittleren und höheren Alters mit lang bestehender motorischer Einschränkung oder bei Patienten vor, deren Arginin-Konzentration allein durch die Beschränkung von Proteinen in der Ernährung nahe dem Wert von 200 µM liegt. Eine Extrapolation der Behandlungswirkungen, die in der Patientengruppe der klinischen Studien gezeigt wurden, lässt keine klaren Rückschlüsse zu (siehe Abschnitt 5.1). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss bei diesen Patienten individuell bestimmt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei Pegzilarginase

handelt es sich um ein rekombinantes menschliches Enzym, weshalb keine über Cytochrom P450 vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen erwartet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Pegzilarginase bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pegzilarginase während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegzilarginase in die Muttermilch des Menschen oder tierische Milch ausgeschieden wird.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Pegzilarginase zu unterbrechen ist / auf die Behandlung mit Pegzilarginase verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wirkte sich Pegzilarginase auf die Spermatogenese aus und verringerte die Fertilität weiblicher Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Loargys hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheits-Profiles

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten in den klinischen Studien waren Reaktionen an der Einstichstelle (13,6 %) und Überempfindlichkeit (12,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruhte auf der Exposition von 48 ARG1-D-Patienten (8 Erwachsene und 40 Kinder im Alter zwischen 2 und 31 Jahren bei Studienbeginn) bei einer Behandlungsdauer von bis zu etwa 5 Jahren in drei klinischen Studien.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Aufgrund der geringen Datengrundlage für die Arzneimittelsicherheit in der Patientenpopulation mit Arginase-1-Mangel (N = 48) konnte die Häufigkeit der Nebenwirkungen für gelegentliche, seltene und sehr seltene Nebenwirkungen nicht zuverlässig geschätzt werden.

Tabelle 1: Nebenwirkung

Systemorganklasse	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, wobei die Symptome Schwellungen im Gesicht, Ausschlag, Hitzegefühl und Dyspnoe umfassten.

In klinischen Studien traten bei intravenöser Verabreichung bei 6 von 48 (12,5 %) der mit Loargys behandelten Patienten Anzeichen und Symptome auf, die entweder mit einer Überempfindlichkeitsreaktion übereinstimmten oder damit in Zusammenhang stehen könnten. Die Reaktionen traten im Allgemeinen bei den ersten Dosen auf. Die Reaktionen waren leicht bis mittelschwer und klangen bei medizinischer Standardversorgung spontan oder zeitnah nach der Behandlung ab. Keine der Reaktionen führte zum Absetzen der Behandlung. In den klinischen Studien wurde vor der Verabreichung eine Prämedikation mit nicht sedierenden Antihistaminika auf individueller Basis in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Markteinführung wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, auch bei Patienten, die mit Antihistaminika vorbehandelt waren und durch subkutane Anwendung behandelt wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach subkutaner Verabreichung bei 13,6 % (6 von 44) der mit Loargys behandelten Patienten berichtet. Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten Schmerzen, Erythem, Schwellung, Reizung und Ausschlag an der Injektionsstelle. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren von leichtem Schweregrad und klangen spontan oder mit Standardversorgung ohne Dosisunterbrechung ab.

Immunogenität

Es besteht die Möglichkeit einer Immunogenität gegenüber pegylierten therapeutischen Proteinen. Die beobachtete Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADAs) hängt in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. In allen klinischen Studien im Entwicklungsprogramm der Pegzilarginase für die Behandlung des Arginase-1-Mangels wurden 12 von 48 Teilnehmern (25 %) positiv auf ADAs gegen PEG und/oder den Proteinanteil von Pegzilarginase getestet, wobei die Mehrheit zeitnah nach der ersten Dosis festgestellt wurde. Während des klinischen Entwicklungsprogramms war kein Assay zum Nachweis neutralisierender Antikörper verfügbar. Die ADAs waren transientser Natur und entwickelten sich bei fortgesetzter Behandlung zurück. Das Vorhandensein von ADAs wurde mit vorübergehenden Veränderungen der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Loargys bei Patienten mit ARG1-D in Verbindung gebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Mehrheit der Patienten, die im Rahmen des ARG1-D-Entwicklungsprogramms mit Pegzilarginase behandelt wurden, waren pädiatrische Patienten, denn 88 % (40 von 48) waren Kinder (im Alter von 2 bis 18 Jahren). Das im Abschnitt zur Sicherheit dargestellte Sicherheitsprofil von Pegzilarginase wird

daher als repräsentativ für die pädiatrische Patientengruppe im Alter von über 2 Jahren angesehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mögliche Auswirkungen einer Überdosierung wäre wahrscheinlich eine übermäßige pharmakologische Wirkung von Pegzilarginase, die zu ungewöhnlich niedrigen Arginin-Plasmakonzentrationen führen könnte (siehe Abschnitt 5.3).

In einer onkologischen Phase-1-Studie mit Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren erhielt 1 Studienteilnehmer versehentlich 1,6 mg/kg Pegzilarginase (das 16-Fache der empfohlenen Anfangsdosis von 0,1 mg/kg bei ARG1-D-Patienten). Der Patient entwickelte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Ermüdung und wurde erfolgreich mit intravenöser unterstützender Behandlung ohne Folgeerscheinungen behandelt.

Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Überdosierung besteht, sollten engmaschig überwacht und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.

ATC-Code: A16AB24

Wirkmechanismus

Bei ARG1-D handelt es sich um eine vererbte Stoffwechselerkrankung, die durch einen Mangel des Arginase-1-Enzyms gekennzeichnet ist und mit der eine anhaltende Erhöhung der Arginin-Plasmakonzentration einhergeht, was zu Krankheitsmanifestationen und zum Fortschreiten der klinischen Symptome führt.

Pegzilarginase ist ein kobaltsubstituiertes, rekombinantes humanes Arginase-1-Enzym, das mit 5 kDa mPEG-Trägern mit einem Substitutionsgrad von 6-12 Mol mPEG pro Mol Protein konjugiert wurde. Die Molekülmasse des konjugierten Proteins beträgt ca. 224-344 kDa. Der mPEG-Träger reduziert die Clearance von Pegzilarginase, was zu einer verlängerten Halbwertszeit führt, während die Funktionen des Enzyms aufrechterhalten werden. Pegzilarginase soll die mangelhafte menschliche Arginase-1-Enzymaktivität bei Patienten mit ARG1-D ausgleichen. Es wurde nachgewiesen, dass Pegzilarginase das Arginin im Plasma rasch und nachhaltig reduziert und es in Harnstoff und Ornithin umwandelt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Pegzilarginase wurden bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit ARG1-D in einer Reihe von intravenös als auch subkutan verabreichten Dosen untersucht.

Die intravenöse Gabe von Pegzilarginase führte zu einer frühzeitigen Senkung der Arginin-Plasmakonzentrationen, wobei die mediane Zeit bis zum Nadir (niedrigster Arginin-Spiegel) 2-5 Stunden betrug. Es wird erwartet, dass das Arginin im Plasma in oder vor Woche 8 die Steady-State-

Konzentration erreicht (siehe Abbildung 1). Es wird nicht erwartet, dass sich der Ausgangswert des Arginins im Plasma oder die Art der Anwendung auf die Zeit bis zum Erreichen dieser Konzentrationen auswirkt.

Die Arginin-Spiegel im Plasma blieben nach der Umstellung von intravenöser auf subkutane Anwendung bei Beibehaltung derselben Dosis kontrolliert, und die subkutane Gabe führte zu weniger und kürzeren Episoden von Pegzilarginase-induzierter Hypoargininämie.

Bei der Behandlung mit Pegzilarginase wurden entsprechend signifikante Erhöhungen der Ornithin-Spiegel im Plasma und Senkungen der Plasmakonzentrationen von Guanidino-Verbindungen nachgewiesen.

Die Behandlung mit Pegzilarginase wirkt nicht direkt auf erhöhte Ammoniakkonzentrationen im Plasma.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegzilarginase wurden in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (CAEB1102-300A, „Studie 300A“) bei 32 pädiatrischen und erwachsenen Teilnehmern im Alter von 2 bis 29 Jahren zu Studienbeginn mit ARG1-D untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten Pegzilarginase oder Placebo einmal wöchentlich intravenös in einer Ausgangsdosis von 0,1 mg/kg, die innerhalb eines Bereichs von 0,05 mg bis 0,2 mg/kg titriert wurde. Alle Teilnehmer wurden während der gesamten Studiendauer mit allen zuvor verschriebenen Diätschemata und Ammoniakfängern weiterbehandelt.

Als primärer Endpunkt wurde in Woche 24 der Rückgang der Arginin-Plasmakonzentration gegenüber dem Ausgangswert bei Teilnehmern, die mit Pegzilarginase behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo bewertet. Die wichtigsten sekundären Endpunkte zur Beurteilung der funktionellen Mobilität waren die Messung der grobmotorischen Fähigkeiten (Gross Motor Function Measure, GMFM), Teil E (GMFM-E, Gehen, Laufen, Springen) und der 2-Minuten-Gehtest (2MWT). Darüber hinaus wurden der Anteil der Patienten, die Arginin-Spiegel im Plasma unterhalb der Zielwerte gemäß den Behandlungsleitlinien ($< 200 \mu\text{M}$) und im Normbereich erreichten, sowie die Wirkung auf GMFM-Teil D (GMFM-D, Stehen) als sekundäre Endpunkte bewertet.

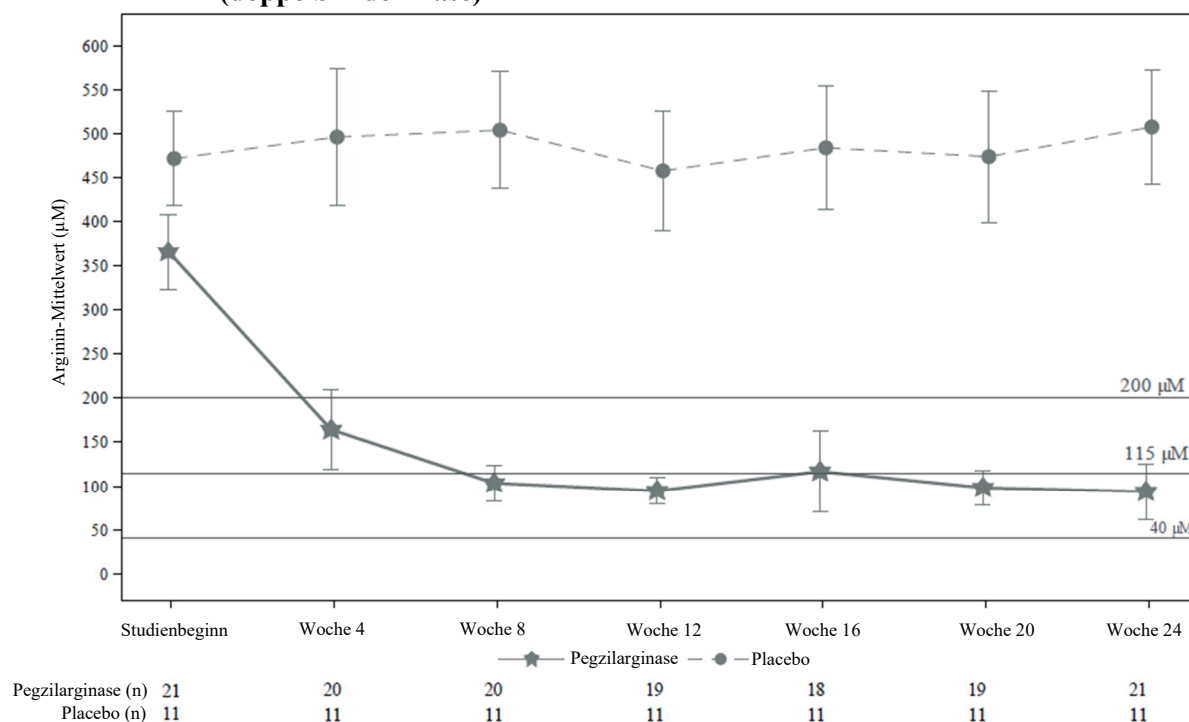
Die Behandlung mit Pegzilarginase führte nach 24 Behandlungswochen zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Plasmaarginins im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$) (Tabelle 2 und Abbildung 1). Bei 90,5 % der mit Pegzilarginase behandelten Patienten wurden Arginin-Plasmakonzentrationen unterhalb des in den Behandlungsleitlinien empfohlenen Ziels und innerhalb des Normbereichs erreicht, im Vergleich zu 0 % der Patienten im Placebo-Arm (Tabelle 2 und Abbildung 1).

Tabelle 2: Analyse der Plasma-Arginin-Endpunkte während der doppelblinden Phase der Studie 300A

	Pegzilarginase (n=21)		Placebo (n=11)	
Primärer Endpunkt: Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 (log-transformiert)				
	Studienbeginn	Woche 24	Studienbeginn	Woche 24
n	21	21	11	11
Geometrisches Mittel (µM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Geschätzte Reduzierung in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert (95-%-KI)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Geschätzte Pegzilarginase- Reduzierung in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (95-%-KI) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
P-Wert ^a	< 0,0001			
Anteil der Studienteilnehmer, die die Plasma-Arginin-Zielwerte in Woche 24 erreichten				
Anteil der Teilnehmer, die die in den Behandlungsleitlinien empfohlenen Arginin- Zielkonzentrationen (< 200 µM) erreichten	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Anteil der Studienteilnehmer, die Arginin-Zielwerte im Normbereich erreichten (definiert als < 115 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^a Auf der Grundlage eines MMRM mit Besuch, randomisierter Studienbehandlung und Wechselwirkung zwischen Besuch und randomisierter Studienbehandlung als Wirkungen, wobei der log-transformierte Ausgangswert als Kovariate berücksichtigt wurde. Typ der Standard-Kovarianz-Struktur = unstrukturiert. Die geschätzte prozentuale Reduzierung in Woche 24 basierte auf dem geometrischen mittleren Verhältnis und dem entsprechenden 95%-KI;
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; CV = Variationskoeffizient – Coefficient of Variation.

Abbildung 1 Zusammenfassung der niedrigsten quadratischen Mittelwerte (95%-KI) der Arginin-Konzentrationen (μM) 168 Stunden nach der Dosis in Studie 300A (doppelblinde Phase)



Anmerkungen: Empfohlener Arginin-Plasmaspiegel laut medizinischer Behandlungsleitlinie: $<200 \mu\text{M}$; Normbereich in der klinischen Studie definiert als $40\text{--}115 \mu\text{M}$. Für fehlende Werte in Woche 24 wurde die *Last-Observation-Carried-Forward*-Imputationsmethode (LOCF) verwendet.

Die Behandlung mit Pegzilarginase führte auch nach 24 Wochen zu numerischen Trends bei der Verbesserung der Mobilität im Vergleich zu Placebo, wobei die Bewertung anhand der Ergebnisse von GMFM-E, 2MWT und GMFM-D vorgenommen wurde (Tabelle 3).

In Woche 24 erfüllten mehr Patienten, die mit Pegzilarginase behandelt wurden, die in Bezug auf Arginin definierten Kriterien für das Ansprechen über mehrere Mobilitätsbereiche hinweg. Acht von 17 auswertbaren Patienten, die mit Pegzilarginase behandelt wurden, erfüllten die Kriterien für das Ansprechen bei ≥ 2 Beurteilungen der neuromotorischen Funktion in Verbindung mit einer Normalisierung der Arginin-Spiegel im Plasma, wobei 6 der Responder bei keiner Beurteilung eine Verschlechterung aufwiesen. Ohne Behandlung mit Pegzilarginase erfüllten keine Patienten die Kriterien für das klinische Ansprechen in Bezug auf zwei oder mehr klinische Ergebnisse.

Tabelle 3: Analyse der sekundären Mobilitätsendpunkte aus Studie 300A (doppelblinde Phase)

	Pegzilarginase (n=21)	Placebo (n=11)
GMFM-Punkt E (Änderung von Studienbeginn bis Woche 24)		
n	20	11
Mittelwert (SA)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
KQ-Mittelwert	4,2	-0,4
95-%-KI für den KQ-Mittelwert	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Mittlere KQ-Differenz (Pegzilarginase gegenüber Placebo) (95-%-KI)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (Änderung von Studienbeginn bis Woche 24)		
n	19	10
Mittelwert (SA)	7,3 (30,64) Meter	2,7 (19,66) Meter
KQ-Mittelwert	7,4	1,9
95-%-KI für den KQ-Mittelwert	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Mittlere KQ-Differenz (Pegzilarginase gegenüber Placebo) (95-%-KI)	5,5 (-15,6, 26,7)	
GMFM-Punkt D (Änderung von Studienbeginn bis Woche 24)		
n	20	10
Mittelwert (SA)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
KQ-Mittelwert	2,7	0,4
Mittlere KQ-Differenz (Pegzilarginase gegenüber Placebo) (95-%-KI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Abkürzungen: 2MWT = 2-minütiger Gehtest [*2-Minute Walk Test*]; KI = Konfidenzintervall; GMFM = *Gross Motor Function Measure* (Grobmotorik-Funktionsmaß); KQ = Kleinstquadrat, MMRM = *Mixed Model Repeated Measures* (Mischmodell für Wiederholungsmessungen); SA = Standardabweichung; SF = Standardfehler.

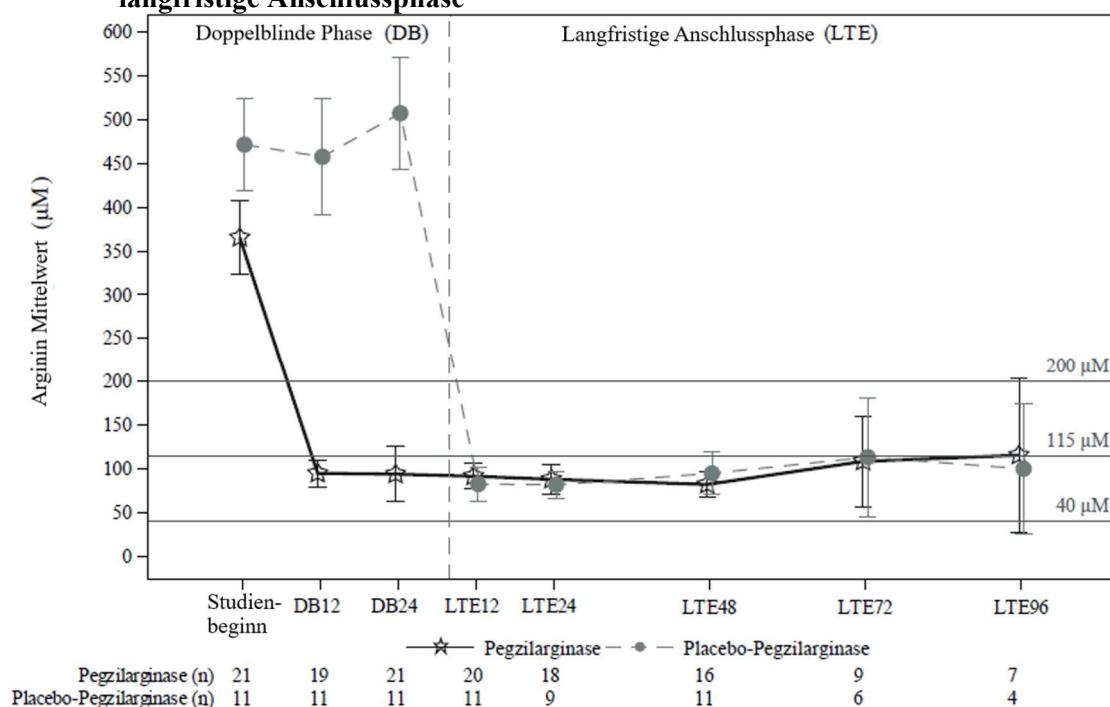
Hinweis: Sofern nicht anders vermerkt, basieren modellbasierte Schätzungen (KQ-Mittelwerte, Differenzen, 95-%-KIs und p-Werte) auf einer MMRM-Analyse mit Besuch, randomisierter Studienbehandlung sowie Wechselwirkungen zwischen Besuch und randomisierter Studienbehandlung und Ausgangswert als Kovariaten. Typ der Standard-Kovarianz-Struktur = unstrukturiert.

Langzeitbehandlung bei ARG1-D

Pädiatrische und erwachsene Patienten, die an der doppelblinden Phase der Studie 300A teilnahmen, konnten die Behandlung in einer offenen Anschlussphase mit einer einmal wöchentlichen Pegzilarginase-Behandlung fortsetzen. Einunddreißig (n=20 Pegzilarginase und n=11 Placebo) der 32 Teilnehmer begannen die Anschlussphase. Patienten, die zuvor Pegzilarginase erhalten hatten, wurden frühestens nach 8-wöchiger intravenöser Behandlung auf subkutane Gabe umgestellt. Die mediane Dauer der Pegzilarginase-Exposition in der langfristigen Anschlussphase (ohne die 24-wöchige doppelblinde Phase) betrug 94 Wochen (Spanne: 62 bis 152 Wochen).

Während der offenen Anschlussphase zeigten Patienten, die zuvor Pegzilarginase erhalten hatten, eine anhaltende Verbesserung der Arginin-Plasmaspiegel, der GMFM-E- und GMFM-D-Scores sowie der 2MWT-Ergebnisse. Die ursprünglich in den Placebo-Arm randomisierten Teilnehmer, die während der offenen Anschlussphase mit Pegzilarginase behandelt wurden, wiesen hinsichtlich der medianen Arginin-Plasmakonzentrationen ähnliche Reduktionen gegenüber dem Ausgangswert auf (Abbildung 2).

Abbildung 2 Zusammenfassung der durchschnittlichen Arginin-Spiegel 168 Stunden nach Dosisgabe (μM) im Laufe der Zeit in Studie 300A, doppelblinde Phase und langfristige Anschlussphase



Anmerkungen: Es wird ein Konfidenzintervall von 95 % des Mittelwerts angezeigt; empfohlener Arginin-Plasmaspiegel laut medizinischer Behandlungsleitlinie: $<200 \mu\text{M}$; Normbereich in der klinischen Studie definiert als $40\text{--}115 \mu\text{M}$. Für fehlende Werte in Woche 24 (DB24) wurde die *Last-Observation-Carried-Forward*-Imputationsmethode (LOCF) verwendet. Abkürzungen: DB = doppelblinde Phase, LTE = langfristige Anschlussphase.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Loargys in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Patientenpopulation zur Behandlung von Hyperarginämie verschoben (Informationen zur pädiatrischen Anwendung, siehe Abschnitt 4.2).

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Pegzilarginase wurden nach intravenöser und subkutaner Anwendung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit ARG1-D untersucht. Die populationspharmakokinetische Analyse wurde verwendet, um die Pharmakokinetik von Pegzilarginase zu charakterisieren.

Die folgenden pharmakokinetischen Parameter im Steady-State wurden mithilfe des endgültigen populationspharmakokinetischen Modells abgeleitet (Tabelle 4). Das endgültige pharmakokinetische Modell basierte auf Daten von 20 weiblichen und 17 männlichen Teilnehmern im Alter von 2 bis 31 Jahren mit einem Körpergewicht von 12,2 bis 76,7 kg. In den klinischen Studien betrug die Dosisspanne $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/kg}$. Die simulierte Dosis in dem Modell betrug $0,1 \text{ mg/kg}$ über einen Zeitraum von 5 Wochen.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter im Steady-State

	Pegzilarginase	
	Intravenös	Subkutan
Steady-State-Exposition [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Steady-State-Exposition [AUC ₀₋₁₆₈ (h×µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0–46,0)

Abkürzungen: AUC₀₋₁₆₈=Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 168 Stunden; C_{max}=maximale beobachtete Konzentration; t_{1/2}=Halbwertszeit; t_{max}=Zeit bis zur maximalen Konzentration

* Die angeführten Daten sind der geometrische Mittelwert und der geometrische Variationskoeffizient (%)

** Daten ausgedrückt als [Median (Spanne)]

[^] Bei Dosierung für die intravenöse Anwendung entspricht die t_{max} dem Zeitpunkt der ersten gemessenen pharmakokinetischen Probe. In diesen Simulationen wurde die erste pharmakokinetische Probe für alle Teilnehmer auf das Ende der Infusion (0,25 Stunden nach der Dosis) festgesetzt (ohne Variabilität).

Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 31 kg wurden Simulationen durchgeführt.

Resorption

Nach subkutaner Gabe betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit 57 %, und die maximale Konzentration wurde ungefähr 34 Stunden nach der Dosisgabe erreicht. Die Exposition gegenüber Pegzilarginase erhöht sich annähernd dosisproportional mit linearer Pharmakokinetik in einer Dosisspanne von 0,04 mg/kg bis 0,2 mg/kg intravenös und 0,06 mg/kg bis 0,2 mg/kg subkutan. Nach der wöchentlichen Dosisgabe wurde eine vernachlässigbare Akkumulation beobachtet.

Verteilung

Die Pegzilarginase verteilt sich hauptsächlich im Gefäßsystem, wobei das Gesamtverteilungsvolumen ca. 47 ml/kg beträgt, was dem human Serumvolumen ähnlich ist. Die Pharmakokinetik wurde am besten anhand eines populationspharmakokinetischen Modells, das aus zwei Kompartimenten (einem zentralen und einem peripheren) bestand, beschrieben.

Elimination

Bei Pegzilarginase handelt es sich um ein pegyliertes rekombinantes menschliches Enzym. Um eine einmal wöchentliche Verabreichung zu ermöglichen, wurde PEG als Trägerstoff verwendet, um die Halbwertszeit von Pegzilarginase im Vergleich zu endogener Arginase zu verlängern. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hat Pegzilarginase eine Halbwertszeit von etwa 50 Stunden. Es wird erwartet, dass das Enzym über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren metabolisiert wird. Bei Pegzilarginase wird ein 5 kDa PEG genutzt, das bei Patienten mit normaler Nierenfunktion im Wege der renalen glomerulären Filtration ausgeschieden wird.

Spezielle Patientengruppen

Alter und Geschlecht erwiesen sich nach Berücksichtigung des Körpergewichts nicht als signifikante Kovariaten. Anti-PEG-ADA wurden als wichtige Kovariate hinsichtlich der Clearance erachtet; diese Wirkung wurde jedoch bei den Anfangsdosen beobachtet, und es wird erwartet, dass die Exposition im Steady-State nicht beeinträchtigt wird.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pegzilarginase wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Elimination von PEG bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pegzilarginase wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

Veränderungen hinsichtlich der Clearance des Enzyms werden erwartet, da Pegzilarginase über katabole Wege verstoffwechselt wird.

Körpergewicht

Insgesamt hatte das Körpergewicht bei gewichtsabhängiger Dosierung einen minimalen Einfluss (< 20 %) auf die Exposition gegenüber Pegzilarginase.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie und/oder Pharmakologie bei Tieren

Dosisabhängiger, nachteiliger Appetitverlust und Verringerungen der Körpergewichtszunahme, die auf einen ausgeprägten und anhaltenden Argininabbau unterhalb des Normbereichs bei normalen Tieren (Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen) zurückzuführen sind, wurden in toxikologischen Studien mit Einmal- und wiederholter Gabe sowie in Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität im Zusammenhang mit Pegzilarginase beobachtet. Diese Befunde waren nach dem Absetzen reversibel.

In den Langzeitstudien mit Pegzilarginase wurden bei einer einzigen Tierart, gesunden jungen Ratten, Reproduktionstoxizitäten bei männlichen Tieren festgestellt. Die wichtigsten schädlichen Befunde bei Dosierungen $\geq 0,3$ mg/kg umfassten ein verringertes Gewicht von Hoden, Samenbläschen, Nebenhoden und Prostata; in den Samenkanälchen wurde eine Atrophie beobachtet. Die Befunde zu den Organengewichten bei männlichen Ratten waren reversibel. Die Histopathologie bestätigte Befunde in den Hoden und Nebenhoden, die während der Erholungsphase von 6 Wochen nicht reversibel waren; es ist jedoch zu beachten, dass der normale Spermienzyklus 9 Wochen beträgt. Diese Auswirkungen könnten auf eine übersteigerte pharmakologische Wirkung bei normalen Tieren mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln zu Studienbeginn zurückzuführen sein. Die Relevanz für den Menschen ist jedoch unklar.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Studien, die mit Pegzilarginase an Ratten und Kaninchen mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln durchgeführt wurden, zeigten eine maternale Reproduktionstoxizität, die mit einer anhaltenden Verringerung der Arginin-Plasmakonzentrationen unter den Normbereich während der Trächtigkeit assoziiert war. Toxizitäten im Zusammenhang mit der anhaltenden übersteigerten pharmakologischen Wirkung bei trächtigen Tieren waren verringertes mütterliches Körpergewicht, verringerte Nahrungsaufnahme und verringertes durchschnittliches Gewicht des Uterus und damit verbundene sekundäre fetale Wachstumsverzögerung.

In toxikologischen Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln zeigten männliche Nachkommen von säugenden Tieren, die mit 1 mg/kg Pegzilarginase (etwa das 7-Fache der humanen Exposition basierend auf der AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) dosiert wurden, Defizite, die möglicherweise auf sekundäre Effekte im Zusammenhang mit übersteigter pharmakologischer Wirkung bei Tieren mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

Bei der Untersuchung der Fertilität an normalen Tieren mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln zeigten männliche Ratten, denen eine Dosis von 1 mg/kg gegeben wurde, eine verminderte Spermienproduktion und -motilität. Darüber hinaus umfassten die Pegzilarginase-bedingten Auswirkungen bei naiven weiblichen Ratten, die mit männlichen Tieren gepaart wurden, die für 8 Wochen vor der Paarung mit 1 mg/kg/Dosis behandelt wurden, eine signifikante Verringerung der Implantationsstellen im Uterus und einen erhöhten Prä-Implantationsverlust.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliummonohydrogenphosphat (Ph.Eur.) Glycerol
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann Loargys 2 Stunden bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden.

Nach der Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei Lagerung bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C für 2 Stunden bzw. bei Kühlschranklagerung zwischen 2 °C und 8 °C für bis zu 4 Stunden nachgewiesen. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb dieser Zeiträume angewendet wird, muss es entsorgt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Zubereitung angewendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2° C - 8° C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels nach Zubereitung/Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche mit 0,4 ml oder 1 ml Injektions-/Infusionslösung.

0,4 ml Injektions-/Infusionslösung in einer 3-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Fluortec-beschichteten Chlorobutylgummistopfen, einem Verschluss aus Aluminium und einer blauen Abziehschutzkappe.

1 ml Injektions-/Infusionslösung in einer 5-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Teflon-beschichteten Chlorobutylgummistopfen, einem Verschluss aus Aluminium und einer weißen Abziehschutzkappe.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht schütteln.

Loargys ist zur intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion bestimmt und sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Falls erforderlich, kann eine subkutane Anwendung durch den Patienten oder die Betreuungsperson in häuslichem Umfeld in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Loargys ist unter Anwendung von aseptischen Verfahren zuzubereiten und anzuwenden.

Hinweise zur Zubereitung

- Bestimmen Sie das Gesamtvolumen von Loargys, das gegeben werden soll (sowie die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen) auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten und der Dosisstufe (siehe Abschnitt 4.2).
- Nehmen Sie die Durchstechflasche(n) aus der Kühlung, damit sie die Raumtemperatur erreichen.
- Prüfen Sie die Durchstechflasche vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung. Loargys ist eine farblose bis leicht gelbe oder leicht rosafarbene, klare bis leicht schillernde Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Fremdpartikeln ist. Entsorgen Sie Durchstechflaschen, auf die diese Beschreibung nicht zutrifft.
- Ziehen Sie die vorgesehene Dosis in die Spritze auf. Hinweise für die Aufbewahrung, siehe Abschnitt 6.3.

Bei intravenöser Anwendung

- Verdünnen Sie das Arzneimittel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, um das gewünschte Infusionsvolumen zu erreichen (maximale Pegzilarginase-Konzentration 0,5 mg/ml).
- Die intravenöse Infusion ist über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten zu geben.
- Mischen Sie andere Arzneimittel nicht mit Loargys oder infundieren Sie andere Arzneimittel nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang.

Bei subkutaner Anwendung

- Verabreichen Sie die unverdünnte Lösung als subkutane Injektion in den Bauch, den seitlichen Teil des Oberschenkels oder die Seite oder die Rückseite des Oberarms. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Dosisgabe. Nicht in Narbengewebe oder in Bereiche spritzen, die gerötet, entzündet oder geschwollen sind.
- Wenn Sie in den Bauch injizieren, meiden Sie den Bereich direkt um den Bauchnabel.
- Wenn für eine Einzeldosis Loargys mehr als 1 Injektion erforderlich ist, sollten die Injektionsstellen mindestens 3 cm auseinander liegen.

Entsorgen Sie nicht verwendete Mengen des Arzneimittels.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm

Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1774/001

EU/1/23/1774/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/12/2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Schweden

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND ANWENDUNG

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge

neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Loargys muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, vereinbaren.

Ziel des Informationsprogramms ist es, Personen, die keine medizinischen Fachkräfte sind (Patienten und Betreuungspersonen), angemessene Anwendungshinweise an die Hand zu geben, um dem potenziellen Risiko von Medikationsfehlern zu begegnen und das potenzielle Risiko einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion zu minimieren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen Loargys in den Verkehr gebracht wird, allen Patienten oder Betreuungspersonen, die Loargys voraussichtlich als subkutane Injektion zu Hause anwenden, das folgende Informationsmaterial zur Verfügung gestellt wird:

- Injektionsanleitung für Patienten und Betreuungspersonen.

Dieses Informationsmaterial für Patienten und Betreuungspersonen muss die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

- Hinweise zur Wichtigkeit der ordnungsgemäßen Handhabung, Zubereitung und Verabreichung von Loargys zur Verringerung des Risikos von Medikationsfehlern.
- Ausführliche Zubereitungs- und Anwendungshinweise für Loargys.
- Eine Beschreibung der Anzeichen und Symptome schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen.
- Eine Beschreibung der empfohlenen Vorgehensweise bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeit.
- Informationen über die Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen, einschließlich Überempfindlichkeit und Medikationsfehlern.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um Informationen zur langfristigen Wirksamkeit/klinischen Ergebnissen bei Patienten mit Arginase-1-Mangel (ARG1-D), die mit Pegzilarginase behandelt werden, zu erheben, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf der Grundlage von Daten aus einem Register eine Studie zu Patienten durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.	Jährlich (mit jährlicher Neubewertung)
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety study (PASS)]: Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Sicherheit von Pegzilarginase sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf der Grundlage von Daten aus einem Register eine Studie mit Patienten mit Arginase-1-Mangel (ARG1-D) durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.	Jährlich (mit jährlicher Neubewertung)
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pegzilarginase bei der Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zu gewährleisten, legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jährliche Aktualisierungen zu allen neuen Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Pegzilarginase vor.	Jährlich (mit jährlicher Neubewertung)

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Pegzilarginase

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 5 mg Pegzilarginase.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliummonohydrogenphosphat (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

1 Durchstechflasche von 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 Durchstechflasche von 1 ml
5 mg/1 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

Immedica Pharma AB

113 63 Stockholm

Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1774/001

EU/1/23/1774/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-BARCODE mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Loargys 5 mg/ml Injektion/Infusion
Pegzilarginase
s. c., i. v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Subkutane Anwendung, intravenöse Anwendung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Pegzilarginase

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Loargys und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Loargys beachten?
3. Wie wird Loargys verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Loargys aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanweisung

1. Was ist Loargys und wofür wird es angewendet?

Loargys enthält den Wirkstoff Pegzilarginase. Dabei handelt es sich um ein modifiziertes menschliches Enzym, das durch rekombinante DNA-Technologie erzeugt wird. Das Arzneimittel wird zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D) – auch als Hyperargininämie bekannt – bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren angewendet.

Patienten mit ARG1-D weisen niedrige Konzentrationen eines Enzyms auf, das als Arginase bezeichnet wird. Dieses Enzym unterstützt den Körper bei der Kontrolle der Arginin-Spiegel. Arginin ist eine Aminosäure, die Ihr Körper zur Bildung von Proteinen benötigt. Wenn das Arginin nicht unter Kontrolle ist, kann es sich im Körper anreichern und Symptome verursachen, beispielsweise Schwierigkeiten bei der Muskelkontrolle.

Loargys wird in Kombination mit anderen Methoden zur Behandlung der Krankheit verwendet. Dazu gehören möglicherweise:

- eine eiweißarme Ernährung
- Nahrungsergänzungsmittel mit wichtigen Aminosäuren
- Arzneimittel zur Behandlung anderer Symptome der Krankheit, zum Beispiel zur Senkung der Ammoniak-Spiegel im Blut.

Wie wirkt Loargys?

Pegzilarginase, der Wirkstoff in Loargys, wirkt ähnlich wie das natürliche Enzym Arginase, das bei Patienten mit ARG1-D fehlt oder nicht richtig wirkt. So fällt der Arginin-Spiegel im Blut und die Krankheitssymptome gehen zurück.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Loargys beachten?

Loargys darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie eine schwere allergische Reaktion auf Pegzilarginase oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Loargys kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist nach den ersten Dosen am größten, sie können aber auch im späteren Verlauf der Behandlung auftreten.

Brechen Sie die Anwendung, wenn möglich, unverzüglich ab und befolgen Sie den Rat Ihres Arztes, einschließlich der unverzüglichen Inanspruchnahme medizinischer Hilfe, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome einer schweren allergischen Reaktion auftritt: Quaddeln (plötzliche Hautrötungen), generalisierte Urtikaria (allgemeiner Juckreiz), Einengung der Brust, Giemen (Atemnot) und Hypotonie (niedriger Blutdruck). Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie eine zusätzliche medizinische Behandlung benötigen, um einer allergischen Reaktion vorzubeugen oder sie zu behandeln.

Während Ihrer Behandlung wird Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen, um zu bestimmen, welche Dosis Loargys für Sie richtig ist.

Kinder und Jugendliche

Das Arzneimittel sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob Loargys in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Anwendung von Loargys zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger sind, wird die Anwendung von Loargys nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen helfen, zu entscheiden, ob das Stillen zu beenden ist oder ob die Behandlung mit Loargys beendet werden sollte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Loargys hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Loargys enthält Natrium und Kalium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

3. Wie wird Loargys verabreicht?

Loargys wird Ihnen von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Loargys Ihnen verabreicht wird.

Die empfohlene Anfangsdosis von Loargys beträgt 0,1 mg pro Kilogramm Ihres Körpergewichts einmal wöchentlich. Ihr Arzt kann die Dosis erhöhen oder verringern, um den Arginin-Spiegel im Blut unter Kontrolle zu halten. Ihr Arzt wird regelmäßig Ihr Blut untersuchen, um Ihren Arginin-Spiegel im Blut zu überprüfen und bei Bedarf Ihre Dosis zu ändern.

Je nachdem, was Ihr Arzt für angemessen befindet, wird Loargys als Infusion (Tropfinfusion) direkt in

Ihre Vene oder als Injektion unter die Haut verabreicht.

Ihr Arzt kann entscheiden, dass Ihnen Loargys zu Hause als Injektion unter die Haut gegeben werden kann. Nachdem Sie vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal eingewiesen wurden, können Sie Loargys selbst injizieren; siehe Anwendungshinweise in Abschnitt 7 unten.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Loargys erhalten haben, als Sie sollten

Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Sie die richtige Menge von Loargys erhalten. Wenn Ihnen zu viel Loargys gegeben wurde, kann Ihr Arginin-Spiegel im Blut zu niedrig werden. Zu den damit verbundenen Symptomen können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Müdigkeit gehören. Wenn Sie oder Ihr Arzt den Verdacht haben, dass Sie eine größere Menge von Loargys erhalten haben, als Sie sollten, sollten Sie engmaschig überwacht und bei Bedarf behandelt werden.

Wenn Sie die Anwendung von Loargys vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis von Loargys versäumt haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, damit die nächste Dosis geplant werden kann. Sie dürfen nicht die doppelte Menge erhalten, wenn die vorherige Dosis vergessen wurde. Zudem sollten zwischen zwei Dosen mindestens 4 Tage liegen.

Wenn Sie die Anwendung von Loargys abbrechen

Ihr Arzt entscheidet, ob Sie die Anwendung von Loargys abbrechen sollten. Wenn Sie die Anwendung von Loargys abbrechen, wird Ihr Arginin-Spiegel im Blut wahrscheinlich wieder steigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktion an der Injektionsstelle. Zu den Symptomen können Schmerzen, Schwellung, Reizung, Rötung und Hautausschlag an der Injektionsstelle gehören.
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit). Zu den Symptomen können Schwellungen im Gesicht, Hautausschlag, plötzliche Hautrötung (Hitzegefühl) und Atemnot (Dyspnoe) gehören.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#)* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Loargys aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2° C - 8° C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um

den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann Loargys 2 Stunden bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder im Haushaltsabfall. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Loargys enthält

- Der Wirkstoff ist Pegzilarginase.
 - Jede 0,4 ml Durchstechflasche enthält 2 mg Pegzilarginase.
 - Jede 1 ml Durchstechflasche enthält 5 mg Pegzilarginase.
 - Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliummonohydrogenphosphat (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.
- Loargys enthält Natrium und Kalium, siehe Abschnitt 2.

Wie Loargys aussieht und Inhalt der Packung

Loargys ist eine farblose bis leicht gelbe oder leicht rosafarbene, klare bis leicht schillernde (perlmutterfarbene) Flüssigkeit in einer Durchstechflasche aus durchsichtigem Glas.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche mit entweder 0,4 ml oder 1 ml Injektions-/Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Schweden

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Diese Packungsbeilage und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel finden Sie auch, wenn Sie den unten abgebildeten QR-Code mit einem Smartphone scannen. Oder besuchen Sie die Website <http://www.loargypatient.eu>.



7. Gebrauchsanweisung

Nachfolgend wird Schritt für Schritt beschrieben, wie Loargys zu Hause zubereitet und als Injektion unter die Haut angewendet wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, werden Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal darin geschult, wie sie Loargys vorbereiten und injizieren.

Injizieren Sie sich dieses Arzneimittel nicht selbst, es sei denn, Sie wurden entsprechend eingewiesen und verstehen die Schritte.

Ihr Arzt wird Ihnen Ihre korrekte Dosis verschreiben und Ihnen mitteilen, welches Volumen (in ml) Sie injizieren sollen. Möglicherweise benötigen Sie mehr als eine Durchstechflasche, damit die korrekte Dosis erreicht wird, und unter Umständen müssen Sie die Gesamtdosis in mehrere Injektion aufteilen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen genau sagen, was für Sie richtig ist.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Es ist also stets eine neue Durchstechflasche(n) für jede Dosis zu verwenden.

Loargys darf nicht mit anderen Injektions- oder Infusionslösungen vermischt werden.

Nicht schütteln.

Vorbereitung:

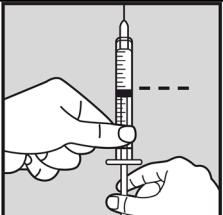
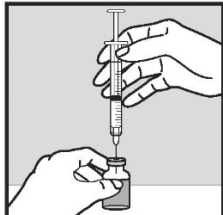
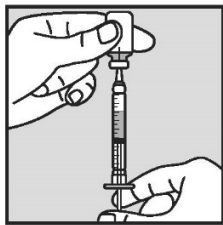
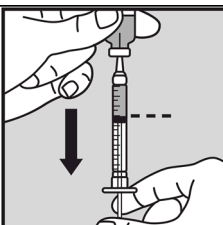
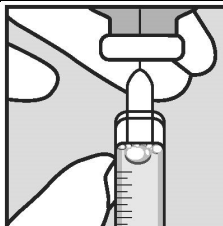
Vergewissern Sie sich, dass Sie alles haben, was Sie für die Injektion(en) benötigen:

- Loargys-Durchstechflasche(n)
- Spritze mit Einteilung
- 1 große Nadel (z. B. 18 Gauge) je Durchstechflasche, mit der die Dosis entnommen wird
- 1 kleine Nadel (z. B. 26-27 Gauge) pro Injektion
- Alkoholtupfer
- Mulltupfer
- Pflaster (falls erforderlich)
- Abfallbehälter für spitze Gegenstände

1. Überprüfen Sie den Namen und die angegebene Stärke auf der/den Durchstechflasche(n), um sicherzugehen, dass sie das richtige Arzneimittel enthält/enthalten und dass Sie die richtige Anzahl von Durchstechflaschen bereitgestellt haben. Überprüfen Sie das auf dem Umkarton angegebene Verfalldatum. Wenden Sie das Arzneimittel nicht an, wenn es abgelaufen ist.
2. Nehmen Sie die ungeöffnete(n) Loargys-Durchstechflasche(n) 15 bis 30 Minuten vor der geplanten Injektion aus dem Kühlschrank, damit die Lösung die Raumtemperatur erreichen kann. Verwenden Sie keine externe Wärmequelle.
3. Waschen Sie sich die Hände.
4. Die Lösung in der Durchstechflasche sollte farblos bis leicht gelb oder leicht rosa und klar bis leicht schillernd (perlmutterfarben) sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie trüb ist oder sichtbare Partikel enthält.
5. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine saubere, ebene Fläche. Entfernen Sie die Abziehschutzkappe aus Kunststoff von der Durchstechflasche.
6. Wischen Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab und lassen Sie sie

trocknen. Berühren Sie die Oberseite der Durchstechflasche nach dem Abwischen nicht mehr, auch nicht mit anderen Gegenständen.

So entnehmen Sie die Lösung aus der Durchstechflasche:

1. Befestigen Sie eine große Nadel an der, mit einer Einteilung versehenen Spritze. Ziehen Sie die Nadelschutzkappe ab.	
2. Ziehen Sie den Spritzenkolben zurück, um die mit einer Einteilung versehene Spritze mit einer Menge an Luft zu füllen, die dem Volumen entspricht, dass aus der Durchstechflasche entnommen werden soll (in ml).	
3. Belassen Sie die Durchstechflasche auf einer ebenen Fläche und führen Sie die Nadel langsam durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche ein. a) Für eine einzelne oder die erste Durchstechflasche: Die Nadelspitze darf die Lösung nicht berühren, um Schaumbildung zu vermeiden. Fahren Sie mit Schritt 4 fort. b) Für weitere Durchstechflaschen: Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und stellen Sie sicher, dass sich die Nadelspitze im Luftraum über der Lösung befindet, um Schaumbildung zu vermeiden.	 
4. Drücken Sie den Kolben langsam herunter, sodass die Luft in die Durchstechflasche injiziert wird.	
5. Belassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und halten Sie sie mit dem Kopf nach unten. Ziehen Sie mit der Nadel in der Lösung langsam den Kolben bis zu derjenigen Markierung zurück, die dem benötigten Volumen entspricht.	
6. Bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche herausziehen, überprüfen Sie die Lösung in der Spritze auf Luftblasen. Wenn Blasen vorhanden sind, halten Sie die Durchstechflasche weiterhin auf dem Kopf, wobei die Nadel nach oben zeigt. Klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger gegen den Zylinder der Spritze. Sobald sich alle Luftblasen oben befinden, drücken Sie vorsichtig den Kolben, um die Blasen durch die Nadel herauszudrücken.	
7. Überprüfen Sie das zu gebende Volumen (in ml) anhand der Markierungen auf der Spritze, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Menge an Lösung entnommen haben.	
8. Ziehen Sie die Spritze und die Nadel aus der Durchstechflasche, setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und entsorgen Sie sie in Ihrem Abfallbehälter für spitze Gegenstände.	
9. Möglicherweise müssen Sie zur Entnahme des gesamten Volumens (in ml) mehrere Durchstechflaschen aufziehen. Wiederholen Sie dazu für jede Durchstechflasche, die Sie benötigen, um die Gesamtdosis (in ml) zu erhalten, die oben genannten Schritte 1 bis 8 oder verfahren Sie so, wie es Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt wurde. Befolgen Sie stets die Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gegeben hat. Bitte beachten Sie, dass Sie für jede neue Durchstechflasche auch eine neue Nadel verwenden müssen.	
10. Befestigen Sie eine kleine Nadel an der gefüllten Spritze; entfernen Sie nicht die Nadelschutzkappe. Stellen Sie sicher, dass die Nadel fest sitzt.	

Hinweis: Schützen Sie die Spritze vor Licht, wenn die Lösung nicht sofort verwendet werden soll. Nach der Zubereitung kann Loargys vor der Anwendung bis zu 2 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Nach diesem Zeitraum kann das zubereitete Loargys nicht mehr verwendet werden und muss entsorgt werden.

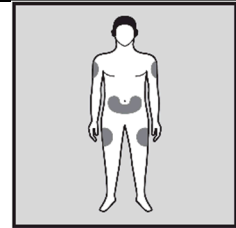
Anwendung der Dosis:

1. Ziehen Sie die Nadelschutzkappe ab. Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und klopfen Sie mit Ihrem Finger gegen den Zylinder der Spritze, um etwaige Luftblasen zu entfernen.

Kontrollieren Sie visuell, dass die in der Spritze enthaltene Menge richtig ist. Das bei einer Injektion injizierte Volumen sollte 1 ml nicht überschreiten. Ist das Volumen größer, sollten mehrere Injektionen an unterschiedlichen Stellen injiziert werden.

2. Wählen Sie eine Injektionsstelle (Bauch, Seite des Oberschenkels oder Seite oder Rückseite des Oberarms). Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Dosisgabe.

Nicht in Narbengewebe oder in Bereiche spritzen, die gerötet, entzündet oder geschwollen sind. Wenn Sie in den Bauch injizieren, meiden Sie den Bereich direkt um den Bauchnabel.



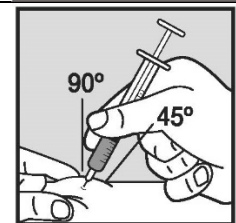
Wenn für eine Einzeldosis Loargys mehr als 1 Injektion erforderlich ist, sollten die Injektionsstellen mindestens 3 cm auseinander liegen.

3. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie die Haut trocknen.

4. Drücken Sie die Haut um die ausgewählte Injektionsstelle herum zwischen Daumen und Zeigefinger vorsichtig zusammen.

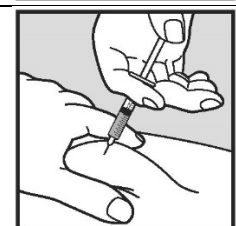


5. Halten Sie die Spritze wie einen Stift oder einen Dartpfeil. Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45° bis 90° in die angehobene Haut ein.



6. Während Sie die Haut zusammengedrückt halten, drücken Sie langsam den Kolben herunter, bis Sie das gewünschte Volumen injiziert haben.

Zur Erinnerung: Wechseln Sie die Injektionsstelle, wenn Sie ein Volumen von mehr als 1 ml Loargys injizieren müssen und stellen Sie sicher, dass die neue Injektionsstelle mehr als 3 cm entfernt ist. Drücken Sie den Kolben langsam nach unten, bis Sie das benötigte Volumen injiziert haben. Wiederholen Sie den Vorgang, bis Sie Ihre Gesamtdosis (in ml) injiziert haben. Verwenden Sie für jede Injektion stets eine neue kleine Nadel.



7. Entfernen Sie die Spritze, indem Sie sie gerade herausziehen. Lassen Sie die zusammengedrückte Haut los und drücken Sie einige Sekunden lang sanft einen Mulltupfer auf die Injektionsstelle. Bei Bedarf ein Pflaster benutzen.

8. Legen Sie Ihre gebrauchte Spritze, Nadeln und Schutzkappen in den Behälter für spitze Gegenstände. Benutzte Durchstechflaschen sind entsprechend Ihren lokalen Entsorgungsrichtlinien zu entsorgen, auch

wenn sie nicht leer sind.

Notieren Sie sich das Datum der Injektion und alle Stellen, an denen Sie injiziert haben. Dies hilft Ihnen, bei der nächsten Injektion eine andere Injektionsstelle zu benutzen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Loargys ist zur intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion bestimmt.

Loargys ist unter Anwendung von aseptischen Verfahren zuzubereiten und anzuwenden.

Nicht schütteln.

Hinweise zur Zubereitung

- Bestimmen Sie das Gesamtvolumen von Loargys, das gegeben werden soll (sowie die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen) auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten und der Dosisstufe.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche(n) aus der Kühlung, damit sie die Raumtemperatur erreichen.
- Prüfen Sie die Durchstechflasche vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung.
 - Loargys ist eine farblose bis leicht gelbe oder leicht rosafarbene, klare bis leicht schillernde (perlmutterfarbene) Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Fremdpartikeln ist.
 - Entsorgen Sie Durchstechflaschen, auf die diese Beschreibung nicht zutrifft.
- Ziehen Sie die vorgesehene Dosis in die Spritze auf.
- Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Dosis wurde bei Lagerung bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C für 2 Stunden bzw. bei Kühlschranklagerung zwischen 2 °C und 8 °C für bis zu 4 Stunden nachgewiesen. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb dieser Zeiträume angewendet wird, muss es entsorgt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden.

Bei intravenöser Anwendung

- Verdünnen Sie das Arzneimittel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, um das gewünschte Infusionsvolumen zu erreichen (maximale Pegzilarginase-Konzentration 0,5 mg/ml).
- Die intravenöse Infusion ist über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten zu geben.
- Mischen Sie andere Arzneimittel nicht mit Loargys oder infundieren Sie andere Arzneimittel nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang.

Bei subkutaner Anwendung

- Verabreichen Sie die unverdünnte Lösung als subkutane Injektion in den Bauch, den seitlichen Teil des Oberschenkels oder die Seite oder die Rückseite des Oberarms. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Dosisgabe.
- Nicht in Narbengewebe oder in Bereiche spritzen, die gerötet, entzündet oder geschwollen sind.
- Wenn Sie in den Bauch injizieren, meiden Sie den Bereich direkt um den Bauchnabel.
- Wenn für eine Einzeldosis Loargys mehr als 1 Injektion erforderlich ist, sollten die Injektionsstellen mindestens 3 cm auseinander liegen.

Entsorgen Sie nicht verwendete Mengen des Arzneimittels.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.