

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Loargys 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Loargys se sastoji od kobaltom supstituiranog rekombinantnog ljudskog enzima arginaze 1, proizvedenog u stanicama bakterije *Escherichia coli*, koji je kovalentno konjugiran s metoksipolietilenglikolom (mPEG).

Jačina lijeka Loargys pokazuje količinu udjela arginaze u pegzilarginazi, ne uzimajući u obzir nosač mPEG.

Jedna bočica od 0,4 ml sadrži 2 mg pegzilarginaze (5 mg pegzilarginaze po ml).

Jedna bočica od 1 ml sadrži 5 mg pegzilarginaze (5 mg pegzilarginaze po ml).

Jačina ovog lijeka ne smije se uspoređivati s jačinom drugog pegiliranog ili nepegiliranog proteina iste terapijske skupine (vidjeti dio 5.1).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija)

Bezbojna do svjetložuta ili svjetloružičasta, bistra do blago opalescentna tekućina.

pH: 7,0 – 7,6

Osmolalnost: 250 – 350 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Loargys indiciran je za liječenje nedostatka arginaze 1 (engl. *arginase 1 deficiency*, ARG1-D), poznatog i kao hiperargininemija, u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 godine i starije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s nasljednim metaboličkim bolestima.

Doziranje

Lijek Loargys namijenjen je kroničnom liječenju bolesnika koji imaju ARG1-D, u kombinaciji s individualiziranim liječenjem bolesti, primjerice ograničenjem unosa prehrambenih proteina, dodacima aminokiselina i farmakološkim liječenjem, uključujući i hvatače dušika.

Loargys se treba primjenjivati intravenskom infuzijom ili supkutanom injekcijom, u jednakoj dozi. U

kliničkim ispitivanjima liječenje je započelo intravenskom primjenom, s naknadnim prijelazom na supkutanu primjenu nakon najmanje osam tjedana (vidjeti dio 5.1).

Preporučena početna doza lijeka Loargys iznosi 0,1 mg/kg jedanput tjedno. Doza se može povećavati ili smanjivati u koracima od 0,05 mg/kg kako bi se postigli terapijski ciljevi. Doze veće od 0,2 mg/kg tjedno nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima za ARG1-D.

Prije početka liječenja potrebno je odrediti početnu koncentraciju arginina u plazmi. Nakon početka liječenja tjednu dozu potrebno je prilagoditi na temelju koncentracija arginina u plazmi prije primjene doze kako bi se arginin u plazmi zadržao unutar normalnog raspona. Kako bi se maksimiziralo vrijeme unutar normalnog raspona, prilagodbe doze trebaju biti usmjerene na to da se postigne razina arginina u plazmi prije primjene doze koja je blizu gornje granice normale (GGN) (vidjeti dio 5.1). Prilagodba doze općenito se treba temeljiti na dvama uzastopnim mjerenjima, a prva takva procjena treba se provesti nakon četiri tjedna primjene. Preporučuje se tjedno praćenje razina arginina u plazmi tijekom dva tjedna nakon svake prilagodbe doze kako bi se procijenio učinak promjene doze.

Nakon što se utvrdi individualizirana razina doze, preporučuje se praćenje koncentracije arginina u plazmi u skladu s posjetima u svrhu standardnog kliničkog praćenja, u vremenskim razmacima od najviše 3 do 6 mjeseci.

U bolesnika koji primaju lijek Loargys trebaju se primjenjivati validirane metode praćenja razina arginina jer standardne metode nisu primjerene za kontrolu rezidualne enzimske aktivnosti pegzilarginaze nakon uzorkovanja, pa mogu pokazati lažno niske razine arginina i imati za posljedicu netočne prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako se propusti jedna doza, Loargys treba primijeniti što je prije moguće. Bolesnicima se ne smije dati dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza, a između dviju doza moraju proći najmanje četiri dana.

Posebne populacije

Starija populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Loargys u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na preporučeni režim doziranja lijeka Loargys (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost lijeka Loargys u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na preporučeni režim doziranja lijeka Loargys (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Doziranje u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 2 godine i starijoj jednako je kao i u odraslih. Sigurnost i djelotvornost lijeka Loargys u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Loargys namijenjen je za intravensku infuziju ili supkutanu injekciju i treba ga davati zdravstveni radnik.

Prema potrebi, nakon najmanje osam tjedana liječenja može se razmotriti mogućnost supkutane primjene kod kuće od strane samog bolesnika ili njegovatelja, nakon što se utvrdi stabilna doza održavanja i ako se procijeni da je rizik od reakcija preosjetljivosti nizak (vidjeti dio 4.4). Prije samoprimjene potrebno je bolesnika ili njegovatelja odgovarajuće osposobiti.

Bočica lijeka Loargys namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Odrediti ukupnu dozu i volumen lijeka Loargys koji treba primijeniti (i broj potrebnih bočica) na temelju tjelesne težine bolesnika (kg) i razine doze (mg/kg).

- Izračunati ukupnu dozu na temelju željene razine doze u mg/kg i tjelesne težine bolesnika zaokružene na cijeli broj.

$$\text{Ukupna doza (mg)} = \text{težina bolesnika (kg)} \times \text{razina doze (mg/kg)}$$

- Izračunati volumen otopine koju treba primijeniti na temelju izračunane ukupne doze i jačine otopine. Zaokružiti izračunani volumen na najbližih 0,1 ml.

$$\text{Volumen lijeka Loargys (ml)} = \frac{\text{Ukupna doza (mg)}}{\text{Jačina otopine (5 mg/ml)}}$$

- Izračunati broj potrebnih bočica na temelju izračunanog volumena lijeka Loargys. Jedna bočica lijeka Loargys sadrži 0,4 ml ili 1 ml otopine.

Za intravensku primjenu

- Za intravensku infuziju Loargys se mora razrijediti i infundirati tijekom najmanje 30 minuta.
- Za upute o pripremi i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Za supkutanu primjenu

- Za upute o pripremi i primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Teška preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti

U osoba koje su primale lijek Loargys intravenski i supkutano pojavile su se reakcije preosjetljivosti (kao što su oticanje lica, osip, navale crvenila, dispneja). Reakcije su se obično pojavile kod prvih nekoliko doza, ali se mogu pojaviti i kasnije tijekom liječenja. Za više pojedinosti vidjeti dio 4.8.

U početku se lijek Loargys treba primjenjivati pod liječničkim nadzorom.

Ako dođe do reakcije preosjetljivosti, potrebno je pružiti odgovarajuću medicinsku skrb i nadzirati bolesnika sve dok znakovi i simptomi ne nestanu. Zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti može uključivati i privremeni prekid primjene ili smanjenje brzine infuzije i/ili liječenje antihistaminicima i/ili kortikosteroidima. U teškim slučajevima mogu biti potrebni prekid primjene i liječenje adrenalinom. U bolesnika kod kojih je prethodno došlo do reakcije preosjetljivosti povezane s liječenjem pegzilarginazom potrebno je razmotriti premedikaciju antihistaminikom i/ili kortikosteroidom.

Ako lijek kod kuće primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, bolesnika treba obavijestiti o ranim znakovima teških reakcija preosjetljivosti, kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju i hipotenzija. Potrebno je razmotriti propisivanje lijekova za liječenje moguće teške reakcije preosjetljivosti. Bolesnicima treba dati savjet što da učine u slučaju pojave simptoma teške preosjetljivosti, što uključuje i to da odmah potraže liječniku pomoć.

Praćenje arginina u plazmi

Pegzilarginaza će utjecati na vrijednosti rutinske laboratorijske analize arginina, odnosno rezultirat će lažno niskim vrijednostima zbog razgradnje arginina nakon prikupljanja. Laboratorij u kojem se obavlja testiranje treba obavijestiti o tome da bolesnik prima lijek koji metabolizira i smanjuje razinu arginina. U bolesnika koji primaju lijek Loargys moraju se primijeniti zamjenski validirani postupci uzorkovanja kako bi se izmjerila razina arginina. To uključuje epruvete za vađenje krvi s oznakom CE koje sadržavaju blokator enzima nor-NOHA.

Populacije koje nisu bile uključene u klinička ispitivanja

Podaci iz kliničkih ispitivanja nisu dostupni za bolesnike srednje i starije dobi s dugotrajnim motoričkim oštećenjem kao ni za bolesnike s razinama arginina blizu 200 μM u kojih je samo ograničen unos prehrambenih proteina. Ekstrapolacija učinaka liječenja, kako su prikazani za populaciju u kliničkim ispitivanjima, nije jasna (vidjeti dio 5.1). U tih bolesnika potrebno je utvrditi omjer koristi i rizika na pojedinačnoj osnovi.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Pegzilarginaza je rekombinantni ljudski enzim i stoga se ne očekuju interakcije s lijekovima koje su posredovane citokromom P450.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni pegzilarginaze u trudnica ne postoje ili su ograničeni.

Ispitivanjima provedenima na životinjama utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Pegzilarginaza se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pegzilarginaza u majčino mlijeko ili mlijeko životinja.

Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije lijekom Loargys, uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci za ljude. U ispitivanjima na životinjama pegzilarginaza je imala učinke na spermatogenezu i smanjenu plodnost u ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Loargys ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (13,6 %) i preosjetljivost (12,5 %).

Tablični prikaz nuspojava

Ocjena nuspojava temeljila se na izloženosti u 48 bolesnika koji su imali ARG1-D (8 odraslih osoba i 40 djece u dobi od 2 do 31 godine u vrijeme uključivanja u ispitivanje), a liječenje je trajalo do približno pet godina u trima kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti u Tablici 1. u nastavku. Učestalost je određena kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Zbog male veličine baze podataka o sigurnosti primjene lijeka u populaciji s ARG1-D (N = 48) nije bilo moguće pouzdano procijeniti učestalost za manje česte, rijetke i vrlo rijetke nuspojave.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti sa simptomima kao što su oticanje lica, osip, navale crvenila i dispneja.

U kliničkim ispitivanjima, kada se lijek Loargys primjenjivao intravenski, 6 od 48 (12,5 %) bolesnika koji su primili lijek imalo je znakove i simptome koji odgovaraju reakciji preosjetljivosti ili mogu biti povezani s njom. Reakcije su se općenito javile kod prvih nekoliko doza. Reakcije su bile blage ili umjerene i povukle su se spontano ili ubrzo nakon primjene standardnih medicinskih postupaka. Nijedna reakcija nije dovela do prekida liječenja. U kliničkim ispitivanjima, na pojedinačnoj je osnovi razmatrana premedikacija nesedirajućim antihistaminicima prije primjene lijeka (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti, čak i u supkutano liječenih bolesnika s premedikacijom antihistaminicima.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U 13,6 % (6 od 44) bolesnika koji su primili lijek Loargys, nakon supkutane primjene prijavljene su reakcije na mjestu primjene injekcije. Znakovi i simptomi uključivali su bol, eritem, oticanje, iritaciju i osip na mjestu primjene injekcije. Reakcije na mjestu primjene injekcije bile su blage i povukle su se spontano ili uz standardne medicinske postupke bez prekidanja doze.

Imunogenost

Postoji mogućnost imunogenosti na pegilirane terapijske proteine. Uočena incidencija protutijela na lijekove (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) u velikoj mjeri ovisi o osjetljivosti i specifičnosti testa. U svim kliničkim ispitivanjima tijekom programa razvoja pegzilarginaze za liječenje bolesti ARG1-D, u 12 od 48 ispitanika (25 %) zabilježeni su pozitivni rezultati testiranja na ADA-ove za PEG i/ili proteinsku komponentu pegzilarginaze, a većina je otkrivena ubrzo nakon prve doze. Tijekom programa kliničkog razvoja nije bio dostupan test za otkrivanje neutralizirajućih protutijela. ADA-ovi su bili prolazni i povukli su se tijekom nastavka liječenja. Prisutnost ADA-ova povezana je s prolaznim promjenama farmakokinetike i farmakodinamike lijeka Loargys u bolesnika koji imaju ARG1-D.

Pedijatrijska populacija

Većina bolesnika liječenih pegzilarginazom u programu razvoja za liječenje ARG1-D bili su pedijatrijski bolesnici, odnosno njih 88 % (40 od 48) bila su djeca (u dobi od 2 godine do 18 godina). Sigurnosni profil pegzilarginaze opisan u dijelu o sigurnosti primjene stoga se smatra reprezentativnim za pedijatrijsku populaciju stariju od 2 godine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Mogući učinci predoziranja vjerojatno bi bili prekomjerni farmakološki učinak pegzilarginaze, koji bi doveo do abnormalno niskih razina arginina u plazmi (vidjeti dio 5.3).

U ispitivanju 1. faze među onkološkim bolesnicima u ispitanika s uznapredovalim solidnim tumorima, jedan je ispitanik zabunom primio 1,6 mg/kg pegzilarginaze (16-struku preporučenu početnu dozu od 0,1 mg/kg u bolesnika koji imaju ARG1-D). U ispitanika su se pojavili mučnina, povraćanje, proljev i umor, a on je uspješno izliječen intravenskom potpornom skrbi bez posljedica.

Bolesnike za koje se sumnja da su primili prekomjernu dozu treba pomno pratiti i poduzeti opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi,
ATK oznaka: A16AB24

Mehanizam djelovanja

ARG1-D je nasljedna metabolička bolest koju karakterizira nedostatak enzima arginaze 1, a povezana je s perzistentnim povišenjem arginina u plazmi, što dovodi do manifestacija bolesti i progresije kliničkih simptoma.

Pegzilarginaza je kobaltom supstituiran rekombinantni ljudski enzim arginaza 1 konjugiran s 5 kDa mPEG-a kao nosačem pri stupnju supstitucije 6 – 12 mola mPEG-a po molu proteina. Molekularna masa konjugiranog proteina iznosi približno 224 – 344 kDa. Nosač mPEG smanjuje klirens pegzilarginaze, što dovodi do produljenog poluvijeka, uz istodobno zadržavanje funkcije enzima. Pegzilarginaza je namijenjena kao zamjena za nedostatnu aktivnost ljudskog enzima arginaze 1 u bolesnika koji imaju ARG1-D. Pokazalo se da pegzilarginaza brzo i postojano smanjuje arginin u plazmi i pretvara ga u ureu i ornitin.

Farmakodinamički učinci

Procijenjeni su farmakodinamički učinci pegzilarginaze u odraslih i pedijatrijskih ispitanika koji imaju ARG1-D, a primali su različite doze, primijenjene intravenski i supkutano.

Intravenska primjena pegzilarginaze rezultirala je ranim smanjenjem razina arginina u plazmi, pri čemu je medijan vremena do najniže razine arginina bio od 2 sata do 5 sati. Očekuje se da će arginin u plazmi dosegnuti stanje dinamičke ravnoteže u osmom tjednu ili prije toga (vidjeti Sliku 1.). Ne očekuje se da će početna vrijednost arginina u plazmi ili put primjene utjecati na vrijeme potrebno za dostizanje tih razina.

Razine arginina u plazmi ostale su pod kontrolom nakon prelaska s intravenske na supkutanu primjenu u istoj dozi, a supkutana primjena dovela je do manjeg broja i kraćih epizoda hipoarginemije izazvane pegzilarginazom.

Tijekom liječenja pegzilarginazom opažena su odgovarajuća znatna povećanja razine ornitina u plazmi i smanjenja razina spojeva gvanidina u plazmi.

Liječenje pegzilarginazom nije usmjereno izravno na povišene razine amonijaka u plazmi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost pegzilarginaze procijenjene su u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (CAEB1102-300A, „ispitivanje 300A”) kojim su bila obuhvaćena 32 pedijatrijska i odrasla ispitanika u dobi od 2 godine do 29 godina u vrijeme uključivanja u ispitivanje koji su imali ARG1-D. Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 u skupine koje su primale pegzilarginazu odnosno placebo intravenski jednom tjedno u početnoj dozi od 0,1 mg/kg i titrirano u rasponu od 0,05 mg do 0,2 mg/kg. Svi ispitanici trebali su nastaviti svoj prethodno propisani režim prehrane i primati hvatače amonijaka tijekom cijelog razdoblja ispitivanja.

U okviru primarne mjere ishoda ocijenjeno je smanjenje arginina u plazmi u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost u ispitanika liječenih pegzilarginazom u usporedbi s placebom. Ključne sekundarne mjere ishoda za ocjenu funkcionalne mobilnosti bile su mjera grubih motoričkih funkcija, dio E (engl. *Gross Motor Function Measure Part E*, GMFM-E, hodanje, trčanje, skakanje) i 2-minutni test hoda (engl. *2-minute walk test*, 2MWT). Osim toga, udio ispitanika koji su postigli razine arginina u plazmi ispod ciljne vrijednosti prema smjernicama za liječenje ($< 200 \mu\text{M}$), a unutar normalnog raspona, kao i učinak na GMFM, dio D (GMFM-D, stajanje) ocijenjeni su kao sekundarne mjere ishoda.

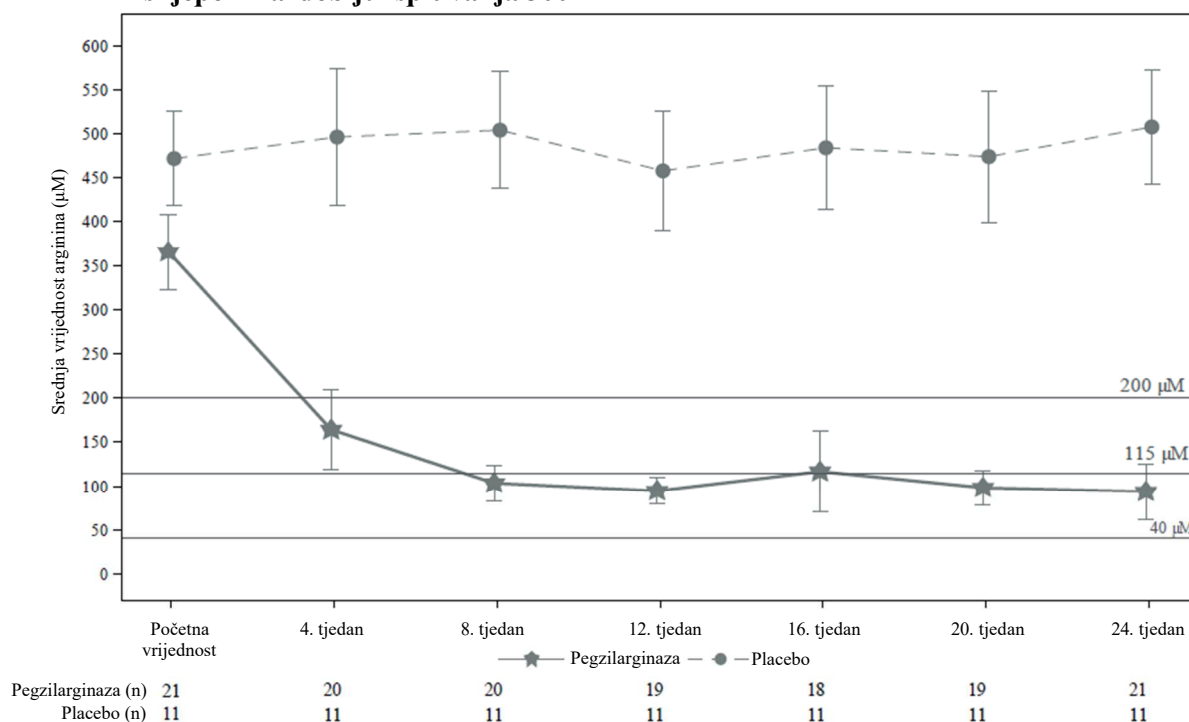
Rezultat liječenja pegzilarginazom bilo je statistički značajno smanjenje arginina u plazmi u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$) nakon 24 tjedna (Tablica 2. i Slika 1.). Razine arginina u plazmi ispod ciljne vrijednosti preporučene smjernicama, a unutar normalnog raspona postignute su u 90,5 % ispitanika liječenih pegzilarginazom u usporedbi s 0 % ispitanika u skupini koja je primala placebo (Tablica 2. i Slika 1.).

Tablica 2. Analiza mjera ishoda za arginin u plazmi tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja 300A

	Pegzilarginaza (n = 21)		Placebo (n = 11)	
Primarna mjera ishoda: Promjena od početne vrijednosti do 24. tjedna (logaritamski transformirano)				
	Početna vrijednost	24. tjedan	Početna vrijednost	24. tjedan
n	21	21	11	11
Geometrijska srednja vrijednost (μM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Procijenjeno smanjenje u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću (95 % CI)	76,7 % (-146,7 %; 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %; 232,4 %)	
Procijenjeno smanjenje u 24. tjednu primjene pegzilarginaze u odnosu na placebo (95 % CI) ^a	76,7 % (67,1 %; 83,5 %)			
p-vrijednost ^a	< 0,0001			
Udio ispitanika koji su postigli ciljne razine arginina u plazmi u 24. tjednu				
Udio ispitanika koji su postigli preporučene ciljne razine arginina u skladu sa smjernicama (< 200 μM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Udio ispitanika koji su postigli normalne ciljne razine arginina (definirane kao < 115 μM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^aNa temelju MMRM-a, s posjetom liječniku, randomiziranog liječenja tijekom ispitivanja, te interakcijom između posjeta i randomiziranog liječenja tijekom ispitivanja kao učincima, a zabilježena početna vrijednost uključena je kao kovarijat. Vrsta zadane strukture kovarijance = nestrukturirana. Procijenjeno %-tno smanjenje u 24. tjednu temeljilo se na omjeru geometrijske srednje vrijednosti i pripadajućem intervalu pouzdanosti (CI) od 95 %; Kratice: CI = interval pouzdanosti; CV = koeficijent varijacije.

Slika 1. Sažetak srednje vrijednosti, dobivene metodom najmanjih kvadrata (95 % CI), razine arginina (μM) 168 sati nakon primjene doze tijekom vremena u dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja 300A



Napomene: Preporuka iz medicinskih smjernica za arginin u plazmi: $< 200 \mu\text{M}$; normalni raspon definiran kao $40\text{--}115 \mu\text{M}$ u kliničkom ispitivanju. Zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) upotrijebljeno je za vrijednosti koje nedostaju u 24. tjednu.

Rezultat liječenja pegzilarginazom bili su i numerički trendovi poboljšanja mobilnosti u odnosu na placebo nakon 24 tjedna, što je ocijenjeno na temelju rezultata testova GMFM-E, 2MWT i GMFM-D (Tablica 3.).

U 24. tjednu više ispitanika liječenih pegzilarginazom ispunjavalo je definirane kriterije odgovora za arginin i u više područja mobilnosti. Osam od 17 ispitanika pogodnih za evaluaciju koji su primali pegzilarginazu zadovoljilo je kriterije za odgovor u ocjenama ≥ 2 neuromotoričke funkcije, uz normalizaciju razina arginina u plazmi, pri čemu u šest ispitanika koji su odgovorili na liječenje nije bilo pogoršanja ni u jednoj procjeni. Bez liječenja pegzilarginazom nijedan ispitanik nije ispunio kriterije kliničkog odgovora u dva ili više kliničkih ishoda.

Tablica 3. Analiza sekundarnih mjera ishoda za mobilnost iz dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja 300A

	Pegzilarginaza (n=21)	Placebo (n=11)
GMFM, dio E (promjena od početne vrijednosti do 24. tjedna)		
n	20	11
Srednja vrijednost (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata	4,2	-0,4
95 % CI za srednju vrijednost dobivenu metodom najmanjih kvadrata	0,8; 7,6	-4,9; 4,2
Razlika srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (pegzilarginaza – placebo) (95 % CI)	4,6 (-1,1; 10,2)	
2MWT (promjena od početne vrijednosti do 24. tjedna)		
n	19	10
Srednja vrijednost (SD)	7,3 (30,64) metra	2,7 (19,66) metra
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata	7.4	1,9
95 % CI za srednju vrijednost dobivenu metodom najmanjih kvadrata	-5,0; 19,8	-15,2; 19,1
Razlika srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (pegzilarginaza – placebo) (95 % CI)	5,5 (-15,6; 26,7)	
GMFM, dio D (promjena od početne vrijednosti do 24. tjedna)		
n	20	10
Srednja vrijednost (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata	2,7	0,4
Razlika srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (pegzilarginaza – placebo) (95 % CI)	2,3 (-0,4; 4,9)	

Kratice: 2MWT = 2-minutni test hoda; CI = interval pouzdanosti; GMFM = mjera grubih motoričkih funkcija; LS = metoda najmanjih kvadrata, MMRM = ponovljena mjerenja mješovitog modela; SD = standardno odstupanje; SE = standardna pogreška.

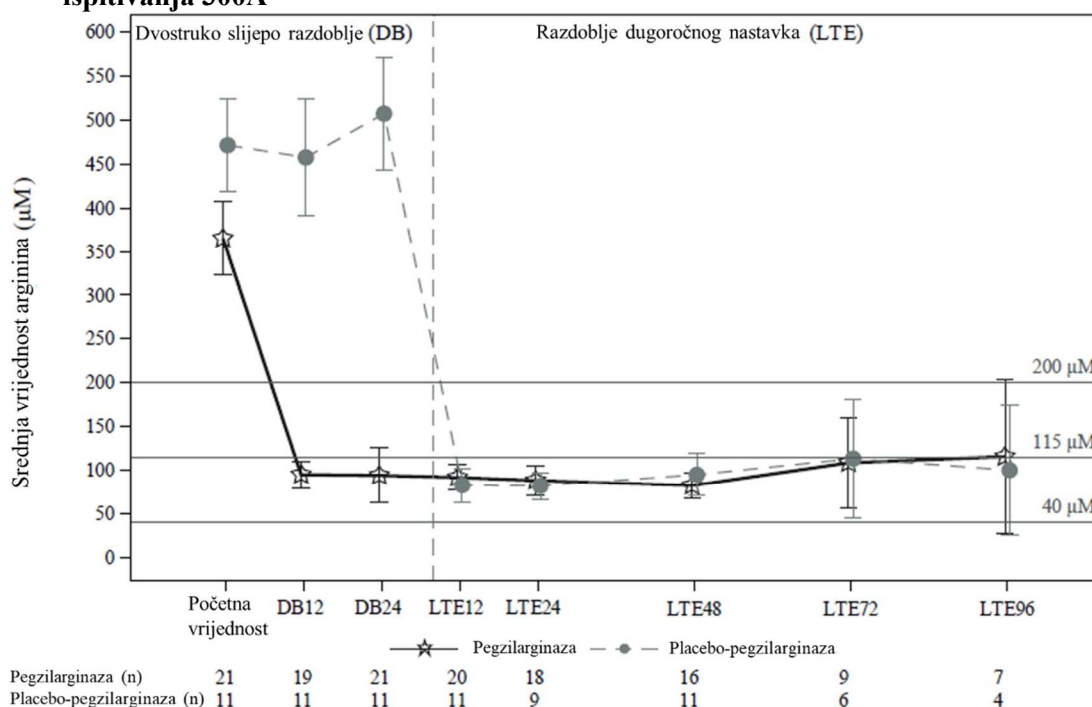
Napomena: Ako nije drugačije navedeno, procjene temeljene na modelima (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata, razlike, 95 % CI i p-vrijednosti) temelje se na analizi MMRM-a s posjetom, randomiziranim liječenjem tijekom ispitivanja, interakcijom između posjeta i randomiziranog liječenja tijekom ispitivanja te početnom vrijednošću kao kovarijatima. Vrsta zadane strukture kovarijance = nestrukturirana.

Dugoročno liječenje bolesti ARG1-D

Pedijatrijski i odrasli ispitanici koji su sudjelovali u dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja 300 A ispunjavali su uvjete za nastavak liječenja u razdoblju otvorenog nastavka ispitivanja, uz terapiju pegzilarginazom jednom tjedno. Od 32 ispitanika, 31 (n = 20 pegzilarginaza i n = 11 placebo) ušao je u razdoblje nastavka ispitivanja. U ispitanika koji su prethodno primali pegzilarginazu, supkutana primjena započela je najranije nakon osam tjedana intravenske terapije. Medijan trajanja izloženosti pegzilarginazi u dugoročnom nastavku ispitivanja, ne računajući dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja od 24 tjedna, iznosio je 94 tjedna (raspon: od 62 do 152 tjedna).

Tijekom otvorenog nastavka ispitivanja, u ispitanika koji su prethodno primali pegzilarginazu zabilježena su trajna poboljšanja razine arginina u plazmi, rezultata za GMFM-E i GMFM-D te 2MWT. U ispitanika koji su prvobitno randomizirani u skupinu koja prima placebo, a u razdoblju otvorenog nastavka liječeni pegzilarginazom također su zabilježena slična smanjenja srednje vrijednosti razina arginina u plazmi u odnosu na početnu vrijednost (Slika 2.).

Slika 2. Sažetak srednje vrijednosti razina arginina (μM) 168 sati nakon primjene doze tijekom vremena u dvostruko slijepom razdoblju i razdoblju dugoročnog nastavka ispitivanja 300A



Napomene: Prikazan je interval pouzdanosti od 95 % srednje vrijednosti; preporuka iz medicinskih smjernica za arginin u plazmi: $< 200 \mu\text{M}$; normalni raspon definiran kao $40 - 115 \mu\text{M}$ u kliničkom ispitivanju. Zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) upotrijebljeno je za vrijednosti koje nedostaju u 24. tjednu (DB24). Pokrate: DB (engl. *double blind period*) = razdoblje dvostruko slijepog ispitivanja, LTE (engl. *long term extension period*) = razdoblje dugoročnog nastavka ispitivanja

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Loargys u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje hiperargininemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva pegzilarginaze ocijenjena su nakon intravenske i supkutane primjene u odraslih i pedijatrijskih ispitanika koji imaju ARG1-D. Za karakterizaciju farmakokinetike pegzilarginaze upotrijebljena je analiza populacijske farmakokinetike.

Sljedeći farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže izvedeni su s pomoću konačnog modela populacijske farmakokinetike (Tablica 4.). Konačni farmakokinetički model temelji se na podacima prikupljenima od 20 ženskih i 17 muških ispitanika u dobi od 2 do 31 godine s tjelesnom težinom od $12,2 - 76,7 \text{ kg}$. U kliničkim ispitivanjima raspon doza iznosio je $0,015 - 0,2 \text{ mg/kg}$. Simulirana doza u modelu iznosila je $0,1 \text{ mg/kg}$ tijekom pet tjedana.

Tablica 4. Farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže

	Pegzilarginaza	
	Intravenski	Supkutano
Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže [AUC ₀₋₁₆₈ (h×µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0 – 46,0)

Kratice: AUC₀₋₁₆₈ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od vremena 0 do 168 sati; C_{max} = maksimalna zabilježena koncentracija; t_{1/2} = poluvijek; t_{max} = vrijeme do maksimalne koncentracije

* Prikazani podaci su geometrijska sredina i geometrijski koeficijent varijacije (%)

** Podaci prikazani kao [medijan (raspon)]

[^] Za intravensko doziranje, t_{max} odgovara vremenu prvog izmjerene farmakokinetičkog uzorka. U tim je simulacijama prvi farmakokinetički uzorak postavljen na kraju infuzije (0,25 h nakon primjene doze) za sve ispitanike bez varijabilnosti.

Provedene su simulacije za bolesnika s tjelesnom težinom od 31 kg.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti iznosila je 57 %, a najveća koncentracija dosegnuta je približno 34 sata nakon primjene doze. Izloženost pegzilarginazi povećava se približno proporcionalno dozi s linearnom farmakokinetikom u rasponu doza od 0,04 do 0,2 mg/kg intravenski i od 0,06 do 0,2 mg/kg supkutano. Nakon tjednog doziranja primijećena je zanemariva akumulacija.

Distribucija

Pegzilarginaza se uglavnom distribuira u krvožilnom sustavu, s ukupnim volumenom distribucije od približno 47 ml/kg, što je slično volumenu ljudskog seruma. Farmakokinetika je bila najbolje opisana modelom populacijske farmakokinetike koji se sastojao od dvaju odjeljaka (središnjeg i perifernog).

Eliminacija

Pegzilarginaza je pegilirani rekombinantni ljudski enzim. Kako bi se omogućila primjena jednom tjedno, PEG se upotrebljava kao nosač za produženje poluvijeka pegzilarginaze u usporedbi s endogenom arginazom. Na temelju analize populacijske farmakokinetike poluvijek pegzilarginaze iznosi približno 50 sati. Očekuje se da će se enzim metabolizirati u male peptide i aminokiseline kataboličkim putovima. Pegzilarginaza sadrži 5 kDa PEG-a, koji se eliminira bubrežnom glomerularnom filtracijom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Posebne populacije

Utvrđeno je da dob i spol nisu značajni kovarijati nakon uzimanja u obzir tjelesne težine. ADA-ovi za PEG smatrali su se važnim kovarijatom za klirens. Međutim, taj je učinak primijećen kod početnih doza i očekuje se da neće utjecati na izloženost u stanju dinamičke ravnoteže.

Oštećenje funkcije bubrega

Pegzilarginaza nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Ne može se isključiti mogućnost smanjenja eliminacije PEG-a u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Pegzilarginaza nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Očekuju se promjene klirensa enzima jer se pegzilarginaza metabolizira kataboličkim putovima.

Tjelesna težina

Općenito, tjelesna težina imala je minimalan utjecaj (< 20 %) na izloženost pegzilarginazi kada se doziranje temelji na težini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i/ili farmakologija u životinja

U toksikološkim ispitivanjima s jednom dozom i ponovljenim dozama te ispitivanjima razvojne i reproduktivne toksičnosti pegzilarginaze opaženi su neželjeni gubitak apetita i smanjenje tjelesne težine ovisni o dozi, što se pripisuje značajnom i kontinuiranom nedostatku arginina ispod normalnog raspona u normalnih životinja (miševa, štakora, kunića i majmuna). Ti su nalazi bili reverzibilni nakon prestanka primjene doza.

U dugoročnim ispitivanjima pegzilarginaze zabilježena je reproduktivna toksičnost u mužjaka jedne vrste, u zdravih mladih štakora. Glavni nalazi u pogledu škodljivosti pri razinama doze $\geq 0,3$ mg/kg uključivali su smanjenje težine testisa, sjemenih vezikula, epididimisa i prostate, a opažena je i atrofija sjemenovodnih kanalića. Nalazi u pogledu težine organa mužjaka štakora bili su reverzibilni. Histopatologijom su potvrđeni nalazi u testisima i epididimisima, koji nisu bili reverzibilni u razdoblju oporavka od šest tjedana. Međutim, treba napomenuti da normalni ciklus spermatogeneze traje devet tjedana. Ti bi učinci mogli biti posljedica pretjerane farmakologije u normalnih životinja s normalnim razinama cirkulirajućeg arginina na početku liječenja. Međutim, relevantnost za ljude nije jasna.

Reproduktivna i razvojna toksikologija

Ispitivanja pegzilarginaze provedena na štakorima i kunićima s normalnim razinama cirkulirajućeg arginina pokazala su reproduktivnu toksičnost za majku, što je povezano s trajnim smanjenjem koncentracija arginina u plazmi ispod normalnog raspona tijekom gestacije. Toksičnost povezana s produljenom prekomjernom farmakologijom u gravidnih životinja očitovala se kao smanjenje tjelesne mase majke, unosa hrane te srednje vrijednosti težine gravidne maternice i kao posljedično sekundarno usporavanje rasta fetusa.

U ispitivanjima toksičnosti tijekom prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora s normalnim razinama cirkulirajućeg arginina, u muških potomaka životinja koje su dojile, a koje su primale dozu od 1 mg/kg pegzilarginaze (približno 7-struka izloženost ljudi na temelju AUC-a), opaženi deficiti možda su posljedica sekundarnih učinaka povezanih s prekomjernom farmakologijom u životinja s normalnim razinama cirkulirajućeg arginina (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

Tijekom ocjena plodnosti provedenih u normalnih životinja s normalnim razinama cirkulirajućeg arginina, u mužjaka štakora koji su primali dozu od 1 mg/kg došlo je do smanjene proizvodnje sperme i smanjenog motiliteta. Osim toga, kod neliječenih ženki štakora parenih s mužjacima liječenima u dozi od 1 mg/kg tijekom osam tjedana prije parenja, učinci povezani s pegzilarginazom uključivali su znatno smanjenje mjesta za implantaciju u maternici i povećan gubitak zametka prije implantacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
kalijev hidrogenfosfat
glicerol
kloridna kiselina (za prilagodbu pH-vrijednosti)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH-vrijednosti)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon vađenja iz hladnjaka Loargys se može čuvati 2 sata na sobnoj temperaturi do 25 °C.

Nakon pripreme

Dokazane su kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 2 sata kada se čuva na sobnoj temperaturi do 25 °C odnosno do 4 sata ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ako se lijek ne upotrijebi unutar tih vremenskih okvira, mora se baciti. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon pripreme/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s 0,4 ml ili 1 ml otopine za injekciju/infuziju.

0,4 ml otopine za injekciju/infuziju u staklenoj bočici tipa 1 od 3 ml s čepom od klorobutilne gume s Fluorotec premazom, aluminijskim prstenom i plavom *flip-off* kapicom.

1 ml otopine za injekciju/infuziju u staklenoj bočici tipa 1 od 5 ml s čepom od klorobutilne gume s teflonskim premazom, aluminijskim prstenom i bijelom *flip-off* kapicom.

Pakiranje od 1 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ne tresti.

Lijek Loargys namijenjen je za intravensku infuziju ili supkutanu injekciju i treba ga davati zdravstveni radnik. Ako je potrebno, može se razmotriti mogućnost supkutane primjene kod kuće od strane samog bolesnika ili njegovatelja (vidjeti dio 4.2).

Prilikom pripreme i primjene lijeka Loargys primijeniti aseptičnu metodu.

Uputa za pripremu

- Odrediti ukupni volumen lijeka Loargys koji treba primijeniti (i broj potrebnih bočica) na temelju bolesnikove tjelesne težine i razine doze (vidjeti dio 4.2).
- Izvaditi bočicu(e) iz hladnjaka kako bi postigla(e) sobnu temperaturu.
- Prije primjene vizualno pregledati bočicu kako bi se otkrile eventualne vidljive čestice i promjena boje. Loargys je bezbojna do svjetložuta ili svjetloružičasta, bistra do blago opalescentna tekućina, uglavnom bez vidljivih stranih čestica. Baciti bočicu(e) ako izgled ne odgovara tom opisu.
- Izvući predviđenu dozu u štrcaljku. Vidjeti dio 6.3 za uvjete čuvanja.

Za intravensku primjenu

- Razrijediti 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida kako bi se postigao željeni volumen infuzije (maksimalna koncentracija pegzilarginaze 0,5 mg/ml).
- Primijeniti intravensku infuziju tijekom najmanje 30 minuta.
- Ne miješati druge lijekove s lijekom Loargys ni istodobno ubrizgavati druge lijekove putem iste intravenske pristupne linije.

Za supkutanu primjenu

- Nerazrijeđenu otopinu primijeniti kao supkutanu injekciju u abdomen, bočnu stranu bedra ili bočnu odnosno stražnju stranu nadlaktice. Mijenjati mjesta primjene injekcije za svaku dozu. Ne ubrizgavati u ožiljno tkivo ili područja zahvaćena crvenilom, upaljena ili otečena.
- Ako se ubrizgava u abdomen, izbjegavati područje u neposrednoj blizini pupka.
- Ako je potrebno dati više od jedne injekcije za jednu dozu lijeka Loargys, razmak između mjesta primjene injekcije treba biti najmanje 3 cm.

Baciti neiskorišteni dio lijeka.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za

lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 Sjeverna Karolina
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Švedska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Loargys u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje u promet (MAH) mora s nadležnim nacionalnim regulatornim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj je edukacijskog programa pružiti upute osobama koje nisu zdravstveni radnici (bolesnicima i njegovateljima) o odgovarajućim tehnikama primjene lijeka kako bi se otklonio mogući rizik od medikacijskih pogrešaka te kako bi se minimizirao potencijalni rizik od teške reakcije preosjetljivosti.

Nositelj odobrenja mora osigurati da se u svakoj državi članici u kojoj se lijek Loargys stavlja u promet svim bolesnicima ili njegovateljima za koje se očekuje da će primjenjivati lijek Loargys supkutano injekcijom u kućnom okruženju dostave sljedeći edukacijski materijali:

- Vodič za davanje injekcije za bolesnike i njegovatelje.

Taj edukacijski materijal za bolesnike i njegovatelje mora sadržavati sljedeće ključne informacije:

- upute o važnosti pravilnog rukovanja, pripreme i primjene lijeka Loargys kako bi se smanjio rizik od medikacijskih pogrešaka
- detaljan opis načina pripreme i primjene lijeka Loargys
- opis znakova i simptoma teških reakcija preosjetljivosti
- opis preporučenog tijeka postupanja ako se pojave znakovi i simptomi preosjetljivosti
- informacije o važnosti prijavljivanja nuspojava, uključujući preosjetljivost i medikacijske pogreške.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se prikupile informacije o dugoročnoj učinkovitosti / kliničkim ishodima u bolesnika koji imaju ARG1-D liječenih pegzilarginazom, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate ispitivanja na bolesnicima na temelju podataka iz registra.	Jednom godišnje (s ponovnom procjenom svake godine)
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se dodatno opisala dugoročna sigurnost primjene pegzilarginaze, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate ispitivanja među bolesnicima koji imaju ARG1-D na temelju podataka iz registra.	Jednom godišnje (s ponovnom procjenom svake godine)
Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje sigurnosti primjene i djelotvornosti pegzilarginaze u liječenju nedostatka arginaze 1 (ARG1-D) u odraslih, adolescenata i djece, nositelj odobrenja treba svake godine dostavljati nove informacije o sigurnosti primjene i djelotvornosti pegzilarginaze.	Jednom godišnje (s ponovnom procjenom svake godine)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Loargys 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
pegzilarginaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 5 mg pegzilarginaze.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev hidrogenfosfat, glicerol, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju/infuziju

1 bočica od 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 bočica od 1 ml
5 mg/1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Loargys 5 mg/ml injekcija/infuzija
pegzilarginaza
s.c., i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena, intravenska primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Loargys 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju pegzilarginaza

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Loargys i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Loargys
3. Kako primjenjivati Loargys
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Loargys
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Loargys i za što se koristi

Loargys sadrži djelatnu tvar pegzilarginazu, a to je modificirani ljudski enzim proizveden tehnologijom rekombinantne DNA. Lijek se koristi za liječenje nedostatka arginaze 1 (ARG1-D), poznatog i kao hiperargininemija, u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 2 godine i starije.

Bolesnici s nedostatkom arginaze 1 imaju niske razine enzima koji se naziva arginaza. Taj enzim pomaže tijelu u kontroli razine arginina, aminokiseline koja je tijelu potrebna za proizvodnju bjelancevina. Ako arginin nije pod kontrolom, može se nakupljati u tijelu i uzrokovati simptome kao što su problemi s kontrolom mišića.

Loargys se koristi u kombinaciji s drugim načinima kontrole bolesti. Oni mogu uključivati:

- prehranu s niskim udjelom bjelancevina
- dodatke prehrani s esencijalnim aminokiselinama
- lijekove za liječenje drugih simptoma bolesti, kao što su lijekovi koji snižavaju razine amonijaka u tijelu.

Kako Loargys djeluje

Pegzilarginaza, djelatna tvar u lijeku Loargys, djeluje slično prirodnom enzimu arginazi, koji nedostaje ili ne djeluje pravilno u bolesnika koji imaju ARG1-D. Na taj se način smanjuju razine arginina u krvi, čime se ublažavaju simptomi bolesti.

2. Što morate znati prije nego primite Loargys

Ne smijete primiti lijek Loargys

- ako ste imali tešku alergijsku reakciju na pegzilarginazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Loargys može prouzročiti alergijske reakcije. One će se najvjerojatnije pojaviti nakon prvih nekoliko doza, ali mogu se pojaviti i kasnije tijekom liječenja.

Ako je moguće, odmah prekinite primjenu i postupite prema savjetu liječnika, uključujući i savjet da odmah potražite liječniku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma teške alergijske reakcije: koprivnjača, generalizirani svrbež, stezanje u prsnoj koži, otežano disanje ili nizak krvni tlak. Vaš liječnik može odlučiti da Vam je potrebno dodatno medicinsko liječenje kako biste spriječili ili otklonili alergijsku reakciju.

Tijekom liječenja Vaš će liječnik obaviti krvne pretrage kako bi provjerio koja je doza lijeka Loargys odgovarajuća za Vas.

Djeca i adolescenti

Lijek se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 2 godine jer nije poznato je li lijek Loargys siguran i učinkovit u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Loargys

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije uporabe ovog lijeka. Ako ste trudni, ne preporučuje se uporaba lijeka Loargys.

Nije poznato prenosi li se lijek u majčino mlijeko. Ako dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije primanja ovog lijeka. Vaš će Vam liječnik pomoći da odlučite trebate li prestati dojiti ili prekinuti liječenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Loargys ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Loargys sadrži natrij i kalij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako primjenjivati Loargys

Lijek Loargys dat će Vam zdravstveni radnik. Vaš će liječnik odlučiti o količini lijeka Loargys koja Vam je potrebna.

Preporučena početna doza lijeka Loargys iznosi 0,1 mg po kilogramu tjelesne težine i primjenjuje se jednom tjedno. Liječnik može povećati ili smanjiti dozu kako bi se razina arginina u krvi držala pod kontrolom. Vaš će liječnik redovito obavljati krvne pretrage kako bi provjerio razine arginina u krvi i, ako je potrebno, promijenio dozu.

Loargys se daje infuzijom (kap po kap (drip)) izravno u venu ili injekcijom pod kožu (supkutano), ovisno o tome što Vaš liječnik smatra primjerenim.

Vaš liječnik može odlučiti da Vam se Loargys može davati kod kuće injekcijom pod kožu. Nakon što Vas liječnik ili medicinska sestra za to osposobe, možete si sami dati injekciju lijeka Loargys, pogledajte upute u dijelu 7. u nastavku.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ako primite više lijeka Loargys nego što ste trebali

Vaš će liječnik osigurati da dobijete odgovarajuću količinu lijeka Loargys. Ako ste primili previše lijeka Loargys, razina arginina u krvi može postati preniska. Simptomi mogu uključivati mučninu, povraćanje, proljev i umor. Ako Vi ili Vaš liječnik sumnjate da ste primili više lijeka Loargys nego što ste trebali, Vaše stanje treba pomno pratiti i, prema potrebi, liječiti.

Ako ste zaboravili primijeniti Loargys

Ako ste propustili dozu lijeka Loargys, obratite se svom liječniku kako biste sljedeću dozu primili što je prije moguće. Ne smijete primiti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu, a između dviju doza trebaju proći najmanje četiri dana.

Ako prestanete primati Loargys

Liječnik će odlučiti trebate li prestati primati lijek Loargys. Ako prestanete primati lijek Loargys, razina arginina u krvi vjerojatno će ponovno porasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcija na mjestu primjene injekcije. Simptomi mogu uključivati bol, oticanje, nadražaj, crvenilo i osip na mjestu primjene injekcije.
- alergijska reakcija (preosjetljivost). Simptomi mogu uključivati oticanje lica, kožni osip, iznenadno crvenilo kože (navale crvenila) i otežano disanje (dispneju).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Loargys

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon vađenja iz hladnjaka Loargys se može čuvati 2 sata na sobnoj temperaturi do 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Loargys sadrži

- Djelatna tvar je pegzilarginaza.
- Jedna bočica od 0,4 ml sadrži 2 mg pegzilarginaze.
- Jedna bočica od 1 ml sadrži 5 mg pegzilarginaze.

- Drugi sastojci su natrijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev hidrogenfosfat, glicerol, kloridna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije. Loargys sadrži natrij i kalij, pogledajte dio 2.

Kako Loargys izgleda i sadržaj pakiranja

Loargys je bezbojna do svjetložuta ili svjetloružičasta, bistra do blago opalescentna (sedefasta) tekućina, u bočici od prozirnog stakla.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu s 0,4 ml ili 1 ml otopine za injekciju/infuziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Ovu uputu o lijeku i materijale za obuku za ovaj lijek koje je odobrilo regulatorno tijelo možete pronaći i tako da pametnim telefonom skenirate QR kod u nastavku ili na internetskoj stranici <http://www.loargypatient.eu>



7. Upute za uporabu

U nastavku su opisani koraci za pripremu i primjenu lijeka Loargys kod kuće injekcijom pod kožu. Ako si sami injicirate lijek, liječnik ili medicinska sestra osposobit će Vas za pripremu i primjenu lijeka Loargys.

Nemojte sami injicirati ovaj lijek ako za to niste osposobljeni i ne razumijete korake.

Liječnik će propisati Vašu ispravnu dozu i reći će Vam koji volumen (u ml) injicirati. Možda će Vam

trebati više bočica da biste postigli ispravnu dozu, a možda ćete morati podijeliti ukupnu dozu na više injekcija. Vaš liječnik ili medicinska sestra točno će Vam reći ono što je ispravno za Vas.

Jedna bočica namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu, za svaku dozu uvijek upotrijebite novu bočicu(e).

Loargys se ne smije miješati s drugim otopinama za injekciju ili infuziju.

Nemojte tresti.

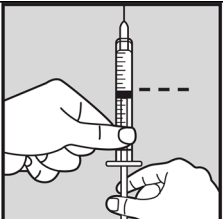
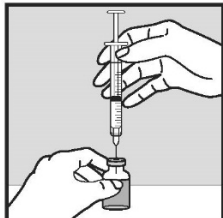
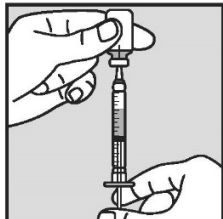
Priprema:

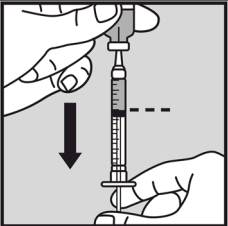
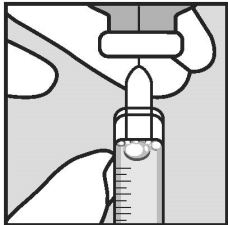
Pobrinite se da imate sve što Vam je potrebno za injekciju(e):

- bočicu(e) lijeka Loargys
- graduiranu štrcaljku
- 1 veliku iglu (npr. 18 G) po bočici, za izvlačenje doze
- 1 malu iglu (npr. 26 – 27 G) po injekciji
- alkoholne tupfere
- jastučiće gaze
- flaster, ako je potrebno
- spremnik za odlaganje oštih predmeta.

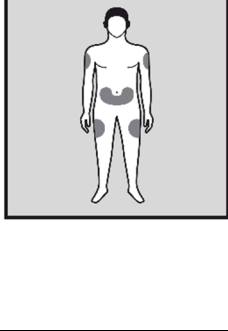
1. Provjerite naziv i jačinu na bočici (bočicama) kako biste bili sigurni da sadrži ispravan lijek i da imate točan broj bočica pri ruci. Provjerite rok valjanosti na kutiji. Nemojte upotrijebiti lijek ako je istekao rok valjanosti.
2. Izvadite neotvorenu bočicu(e) lijeka Loargys iz hladnjaka 15 do 30 minuta prije planirane injekcije kako bi otopina postigla sobnu temperaturu. Ne upotrebljavajte vanjski izvor topline.
3. Operite ruke.
4. Otopina u bočici treba biti bezbojna do svjetložuta ili svjetloružičasta, bistra do blago opalescentna (sedefasta). Ne upotrebljavajte ako je otopina zamućena ili sadrži vidljive čestice.
5. Stavite bočicu na čistu ravnu površinu. Skinite plastičnu <i>flip-off</i> kapicu s bočice.
6. Obrišite vrh bočice alkoholnim tupferom i ostavite da se osuši na zraku. Nemojte dodirivati vrh bočice i pazite da nakon brisanja ne dotakne nešto drugo.

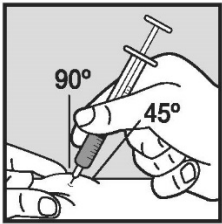
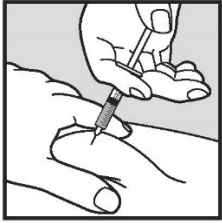
Povlačenje otopine iz bočice:

1. Pričvrstite veliku iglu na graduiranu štrcaljku. Skinite kapicu s igle.	
2. Povucite klip unatrag i uvucite zrak u graduiranu štrcaljku, do volumena koji trebate izvući iz bočice (u ml).	
3. Bočicu držite na ravnoj površini, polako uvedite iglu kroz gumeni čep u bočicu.	
a) Za jednu ili prvu bočicu: Da bi se izbjeglo stvaranje pjene, vrh igle ne smije se umočiti u otopinu. Prijeđite na 4. korak. b) Za sljedeću(e) bočicu(e): Da bi se izbjeglo stvaranje pjene, bočicu okrenite naopako, tako da vrh igle bude iznad otopine, u dijelu bočice koji je ispunjen zrakom.	
4. Polako potisnite klip kako biste zrak ubrizgali u bočicu.	

5. Držite iglu u bočici, a bočicu držite naopačke. Držeći iglu u otopini polako povlačite klip do oznake koja odgovara potrebnom volumenu.	
6. Prije nego što iglu izvučete iz bočice, provjerite ima li mjehurića zraka u otopini u štrcaljki. Ako ima mjehurića, nastavite držati bočicu naopačke s iglom usmjerenom prema gore. Lagano lupkajte prstom po tijelu štrcaljke. Kad su svi mjehurići zraka na vrhu, nježno potisnite klip kako biste mjehuriće potisnuli kroz iglu.	
7. Provjerite volumen koji trebate primijeniti (u ml) u odnosu na oznake na štrcaljki kako biste se uvjerali da ste izvukli točnu količinu otopine.	
8. Izvucite iglu iz bočice, vratite kapicu na iglu i odložite je u spremnik za odlaganje oštih predmeta.	
9. Možda će Vam trebati nekoliko bočica da biste izvukli cjelokupni potreban volumen (u ml). U tom slučaju ponovite prethodne korake (od 1. do 8.) sa svakom bočicom dok ne napunite štrcaljku do ukupne doze (u ml) ili kako Vam je pokazao liječnik ili medicinska sestra. Uvijek se pridržavajte uputa koje su Vam dali liječnik ili medicinska sestra. Napominjemo da za svaku novu bočicu trebate uzeti i novu iglu.	
10. Stavite malu iglu na napunjenu štrcaljku, nemojte skidati kapicu s igle. Uvjerite se da igla čvrsto stoji.	
Napomena: Ako se otopina neće odmah primijeniti, zaštitite štrcaljku od svjetlosti. Nakon pripreme lijek Loargys može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najduže 2 sata prije primjene. Nakon isteka tog vremena pripremljeni lijek Loargys više se ne smije primijeniti i mora se baciti.	

Primjena doze:

1. Skinite kapicu s igle. Držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore i prstom lupkajte po tijelu štrcaljke kako biste uklonili sve mjehuriće zraka. Vizualno provjerite je li u štrcaljki sadržan točan volumen. Volumen po injekciji ne smije biti veći od 1 ml. Ako je potreban veći volumen i više od jedne injekcije, treba ih primijeniti na različitim mjestima.	
2. Odaberite mjesto primjene injekcije (trbuh, bočna strana bedra odnosno bočna ili stražnja stana nadlaktice). Mijenjajte mjesta primjene injekcije za svaku dozu. Ne ubrizgavajte u ožiljno tkivo ili područja zahvaćena crvenilom, upaljena ili otečena. Ako se ubrizgava u trbuh, izbjegavajte područje u neposrednoj blizini pupka. Ako je potrebno dati više od jedne injekcije za jednu dozu lijeka Loargys, razmak između mjesta primjene injekcije treba biti najmanje 3 cm.	
3. Očistite mjesto primjene injekcije alkoholnim tupferom i pustite da se koža osuši.	
4. Nježno uhvatite nabor kože na odabranom mjestu primjene injekcije između palca i kažiprsta.	

5. Držite štrcaljku kao olovku ili strelicu za pikado. Ubodite iglu u uzdignutu kožu pod kutom od 45° do 90°.	
6. Cijelo vrijeme držeći nabor kože, polako potiskujte klip dok ne ubrizgate željeni volumen. Podsjetnik: Ako trebate ubrizgati volumen lijeka Loargys veći od 1 ml, promijenite mjesto primjene injekcije i pobrinite se da novo mjesto primjene injekcije bude udaljeno najmanje 3 cm. Polako potiskujte klip prema dolje dok ne ubrizgate potreban volumen. Ponavljajte postupak dok ne ubrizgate ukupnu dozu (u ml). Uvijek upotrijebite novu malu iglu za svaku injekciju.	
7. Izvucite štrcaljku ravnim pokretom. Otpustite nabor kože i na mjesto primjene injekcije nježno pritisnite jastučić gaze i držite ga nekoliko sekundi. Ako je potrebno, stavite flaster.	
8. Upotrijebljenu štrcaljku, igle i kapice odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta. Upotrijebljene bočice, čak i ako nisu prazne, treba zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama.	

Zabilježite datum injekcije i sva mjesta na kojima ste je primijenili. To će Vam pomoći da za sljedeću injekciju odaberete neko drugo mjesto.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Lijek Loargys namijenjen je za intravensku infuziju ili supkutanu injekciju. Prilikom pripreme i primjene lijeka Loargys primijenite aseptičnu tehniku.

Nemojte tresti.

Uputa za pripremu

- Odredite ukupni volumen lijeka Loargys koji treba primijeniti (i broj potrebnih bočica) na temelju bolesnikove težine i razine doze.
- Izvadite bočicu(e) iz hladnjaka kako bi postigla(e) sobnu temperaturu.
- Prije primjene vizualno pregledajte bočicu kako biste otkrili eventualne vidljive čestice i promjenu boje.
 - Loargys je bezbojna do svjetložuta ili svjetloružičasta, bistra do blago opalescentna tekućina, uglavnom bez vidljivih stranih čestica.
 - Bacite bočicu(e) ako izgled ne odgovara tom opisu.
- Izvucite predviđenu dozu u štrcaljku.
- Dokazane su kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene doze tijekom 2 sata kada se čuva na sobnoj temperaturi do 25 °C odnosno do 4 sata ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ako se lijek ne upotrijebi unutar tih vremenskih okvira, mora se baciti. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

Za intravensku primjenu

- Razrijedite 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida kako bi se postigao željeni volumen infuzije (maksimalna koncentracija pegzilarginaze 0,5 mg/ml).
- Primijenite intravensku infuziju tijekom najmanje 30 minuta.
- Nemojte miješati druge lijekove s lijekom Loargys ni istodobno ubrizgavati druge lijekove putem iste intravenske pristupne linije.

Za supkutanu primjenu

- Nerazrijeđenu otopinu primijenite kao supkutanu injekciju u trbuh, bočnu stranu bedra ili bočnu odnosno stražnju stranu nadlaktice. Mijenjajte mjesta primjene injekcije za svaku dozu.
- Ne ubrizgavajte u ožiljno tkivo ili područja zahvaćena crvenilom, upaljena ili otečena.
- Ako ubrizgavate otopinu u trbuh, izbjegavajte područje u neposrednoj blizini pupka.
- Ako je potrebno dati više od jedne injekcije za jednu dozu lijeka Loargys, razmak između mjesta primjene injekcije treba biti najmanje 3 cm.

Bacite neiskorišteni dio lijeka.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.