

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Loargys 5 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Loargys samanstendur af kóbaltútskiptu argínasa 1-ensími manna sem framleitt er með raðbrigðaerfðatækni í *Escherichia coli*-frumum með samgildistengingu við metoxýpólýetýlenglýkól (mPEG)

Styrkleiki Loargys gefur til kynna magn argínasahluta pegzilargínasa án tillits til mPEG-ferjunnar.

Hvert 0,4 ml hettuglas inniheldur 2 mg af pegzilargínasa (5 mg pegzilargínasa í hverjum ml).  
Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 5 mg af pegzilargínasa (5 mg pegzilargínasa í hverjum ml).

Ekki ætti að bera virkni þessa lyfs saman við virkni annarra pegýleraðra eða ópegýleraðra lyfja í sama lyfjaflokki (sjá kafla 5.1).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn (inndæling/innrennslí)

Litlaus til fölgulur eða fölbleikur, tær til örlítið ópallýsandi vökvi.

Sýrustig: 7,0-7,6

Osmósupéttni: 250-305 mOsm/kg

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Loargys er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri til meðferðar við skorti á argínasa 1 (ARG1-D), sem einnig nefnist „arginínblæði“ (hyperargininemia).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með arfgenga efnaskiptasjúkdóma.

#### Skammtar

Loargys er ætlað fyrir langvarandi meðferð sjúklinga með ARG1-D samhliða einstaklingsmiðaðri meðhöndlun á sjúkdómnum, svo sem með takmörkun próteins í mataræði, inntöku fæðubótarefna með amínósýrum og meðferð með nitureyðandi lyfjum.

Loargys á að gefa með innrennsli í bláæð eða inndælingu undir húð með sömu skammtastærð. Í klínískum rannsóknum var meðferð hafin með inngjöf í bláæð og síðar var skipt yfir í inndælingu undir húð í fyrsta lagi eftir 8 vikur (sjá kafla 5.1).

Ráðlagður upphafsskammtur Loargys er 0,1 mg/kg á viku. Stækka eða minnka má skammtinn í 0,05 mg/kg þrepum til að ná meðferðarmarkmiðum. Skammtar yfir 0,2 mg/kg á viku hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum á ARG1-D.

Áður en meðferð er hafin þarf að mæla upphafsgildi fyrir plasmabéttni argíníns. Þegar meðferð hefur verið hafin, skal aðlaga vikuskammtinn í samræmi við plasmabéttni argíníns fyrir gjöf skammts til að hún haldist innan eðlilegra marka. Til að hámarka tíma innan eðlilegra marka skal með aðlögun skammta leitast við að plasmabéttni argíníns fyrir gjöf skammts sé nærri eðlilegum efri mörkum (sjá kafla 5.1). Aðlögun skammta skal alla jafna byggjast á tveimur samfelldum mælingum og skal fyrri mælingin gerð eftir 4 vikna meðferð. Ráðlagt er að hafa eftirlit með plasmagildum argíníns vikulega í 2 vikur eftir allar breytingar á skömmtum til að meta megi áhrif skammtabreytinga.

Þegar skammtastærð hefur verið ákvörðuð fyrir sjúkling er ráðlagt að hafa eftirlit með plasmabéttni argíníns í samræmi við staðlaðar klínískar eftirlitsvitjanir, ekki með lengri millibilum en 3-6 mánuðum.

Notast skal við fullgildar aðferðir við eftirlit með argíníngildum sjúklinga sem fá meðferð með Loargys, þar sem staðalaðferðir nægja ekki til að hafa stjórn á eftirstandandi ensímvirkni pegzilargínasa eftir sýnatöku og gætu leitt til þess að of lág argíníngildi mælist og rangrar skammtaaðlögunar (sjá kafla 4.4).

#### Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist skal gefa Loargys eins fljótt og mögulegt er. Ekki á að gefa 2 skammta til að bæta upp fyrir skammt sem gleymist og skulu að minnsta kosti 4 dagar vera milli skammta.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Loargys hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

##### Skert lifrarstarfsemi

Ekki er búist við því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á ráðlagða meðferðaráætlun Loargys (sjá kafla 5.2).

##### Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Loargys hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir. Ekki er búist við því að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á ráðlagða meðferðaráætlun Loargys (sjá kafla 5.2).

##### Börn

Skammtar fyrir börn 2 ára og eldri eru þeir sömu og skammtar fullorðinna.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Loargys hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Loargys er ætlað til innrennslis í bláæð eða inndælingar undir húð og skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

Ef við á má íhuga að sjúklingur eða umönnunaraðili gefi lyfið undir húð á heimili sjúklings eftir minnst 8 vikna meðferð þegar stöðugur viðhaldsskammtur hefur verið ákvarðaður og hætta á ofnæmisviðbrögðum er talin lítil (sjá kafla 4.4). Veita þarf sjúklingi eða umönnunaraðila viðunandi þjálfun áður en þessir aðilar mega gefa lyfið undir húð.

Loargys hettuglasið er eingöngu einnota.

Ákvarða skal heildarskammt og magn Loargys (og fjölda hettuglasa sem þarf) út frá þyngd sjúklings (kg) og skammtastærð (mg/kg).

- Reiknið heildarskammt út frá þeirri skammtastærð sem á að ná í mg/kg og þyngd sjúklings námundaðri upp í heila tölu.

Heildarskammtur (mg) = þyngd sjúklings (kg) x skammtastærð (mg/kg)

- Reiknið magn lausnar sem á að gefa inn út frá reiknuðum heildarskammti og styrkleika lausnar. Námundið reiknað magn upp í næsta 0,1 ml.
- Magn Loargys (ml) =  $\frac{\text{Heildarskammtur (mg)}}{\text{Styrkleiki lausnar (5 mg/ml)}}$
- Reiknið fjölda hettuglasa sem þarf út frá reiknuðu magni Loargys. Eitt hettuglas af Loargys inniheldur 0,4 ml eða 1 ml af lausn.

## Fyrir gjöf í bláæð

- Fyrir innrennslis í bláæð þarf að þynna Loargys og gefa með innrennslis á a.m.k. 30 mínútum.
- Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

## Fyrir gjöf undir húð

- Sjá kafla 6.6 varðandi upplýsingar um blöndun og gjöf lyfsins.

## **4.3 Frábendingar**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð við virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð (svo sem andlitsbólga, útbrot, roði) hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með Loargys. Viðbrögðin komu yfirleitt fram eftir einni af fyrstu skömmtunum, sjá nánari upplýsingar í kafla 4.8.

Fyrsta gjöf Loargys skal framkvæmd undir læknisfræðilegri umsjá þar sem hægt er að veita viðeigandi læknis meðferð við ofnæmisviðbrögðum.

Ef ofnæmisviðbrögð koma fram skal veita viðeigandi læknis meðferð og hafa eftirlit með sjúklingnum þar til teikn og einkenni hafa hjaðnað. Til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð gæti tímabundið þurft að stöðva innrennsli, hægja á innrennsli og/eða veita meðferð með andhistamínum og/eða barksterum. Íhuga skal forgjöf með andhistamínum og/eða barkstera fyrir sjúklinga sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð í tengslum við meðferð með pegzilargínasa.

Ef lyfið ef gefið á heimili af öðrum en heilbrigðisstarfsmanni skal upplýsa sjúklinginn um snemmbúin teikn alvarlegra ofnæmisviðbragða, svo sem ofsakláða, útbreiddan ofsakláða, þrengsli fyrir brjósti, önghljóð og lágrýsting. Ef einkenna alvarlegs ofnæmis verður vart skal ráðleggja sjúklingnum að hætta lyfjagjöfinni strax og hafa samband við heilbrigðisstofnun eða bráðavakt. Íhuga skal að ávísa neyðarlyfi til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð sem gætu verið alvarleg.

### Eftirlit með argíníni í plasma

Pegzilargínasi hefur áhrif á reglulegar greiningar á argíníni á rannsóknarstofum, sem leiðir til þess að of lág gildi greinast ranglega vegna niðurbrots argínín eftir sýnatöku. Upplýsa skal prófunarstofu um að verið sé að meðhöndla sjúkling með lyfi sem umbrýtur argíníni og lækkar gildi þess. Nota verður aðrar sannprófaðar sýnatökuaðferðir til að mæla argínín hjá sjúklingum sem fá meðferð með Loargys. Þar má meðal annars nefna CE-merkt blóðsýnatökuglös sem innihalda ensímblokkann nor-NOHA.

### Þýði sem voru ekki rannsökuð í klínískum rannsóknum

Engin gögn úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um miðaldra og aldraða sjúklinga með langvarandi skerðingu á hreyfigetu eða sjúklinga með argínín gildi nærri 200  $\mu\text{M}$  með eingöngu takmörkun á próteini í mataræði. Óljóst er hvernig færa má áhrif meðferðar sem sjást í meðferðarþýði klínísku rannsóknarinnar yfir á þessa hópa (sjá kafla 5.1). Meta verður jafnvægi ávinnings og áhættu á einstaklingsgrundvelli fyrir þessa sjúklinga.

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Pegzilargínasi er raðbrigða ensím manna og því er ekki gert ráð fyrir milliverkunum fyrir tilstilli cytókróms P450,

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pegzilargínasa á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Pegzilargínasi er hvorki ætlaður til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn.

## Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pegzilargínasi skilst út í brjóstamjólk manna eða dýra.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn sem eru á brjósti. Meta þarf hvort hætta skuli brjóstagjöf eða hætta/gera hlé á meðferð með Loargys m.t.t. ávinnings barns af brjóstagjöfinni og ávinnings móður af meðferðinni.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á menn. Í dýrarannsóknnum hafði pegzilargínasi áhrif á sæðismyndun og minnkaði frjósemi kvendýra (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Loargys hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum var ofnæmi (12,5%).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Mat á aukaverkunum byggði á útsetningu 48 sjúklinga með ARG1-D (8 fullorðnum og 40 börnum á aldrinum 2 til 31 árs) í allt að 4 ára meðferð í 3 klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og tíðni í töflu 1 hér fyrir neðan. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Vegna lítillar stærðar þýðis í gagnagrunni um lyfjaöryggi ARG1-D (N=48) var ekki hægt að meta tíðni sjaldgæfra og mjög sjaldgæfra aukaverkana og aukaverkana sem koma örsjaldan fyrir með áreiðanlegum hætti.

**Tafla 1: Aukaverkanir**

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Aukaverkanir á stungustað.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð með einkennum á borð við andlitsbólgu, útbrotum og roða. Í klínískum rannsóknum fundu 6 af 48 sjúklingum sem fengu meðferð með Loargys (12,5%) fyrir teiknum og einkennum sem annaðhvort samræmdust eða gætu tengst ofnæmisviðbrögðum. Viðbrögðin komu yfirleitt fram eftir einn af fyrstu skömmtunum. Viðbrögðin voru væg eða í meðallagi og gengu til baka af sjálfu sér eða fljótlega eftir hefðbundna meðferð. Engin viðbragðanna leiddu til þess að meðferðinni væri hætt. Í klínískum rannsóknum var forgjöf með andhistamínum sem ekki hafa slævandandi áhrif íhuguð á einstaklingsgrundvelli fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

### Aukaverkanir á stungustað

Tilkynnt var um aukaverkanir á stungustað hjá 8,8% (3/34) sjúklinga sem fengu meðferð með Loargys eftir gjöf undir húð. Á meðal teikna og einkenna voru roðapöt, þroti og útbrot á stungustað.

Aukaverkanir á stungustað voru vægar gengu til baka af sjálfu sér eða með hefðbundinni meðferð án þess að hlé væri gert á meðferð.

### Mótefnamyndun

Hætta er á mótefnamyndun við pegýleruðum meðferðarpróteinum. Það nýgengi mótefna gegn lyfinu sem hefur sést er afar háð næmi og sértæki prófunarinnar. Í öllum klínískum rannsóknum í ARG1-D þróunaráætlun pegzilargínasa fengu 12 af 48 einstaklingum (25%) jákvæða niðurstöðu fyrir prófun á mótefni gegn PEG- og/eða próteinhluta pegzilargínasa og meirihluti þeirra greindist eftir fyrsta skammtinn. Engin prófun til að greina hlutleysandi mótefni var til staðar í klínísku þróunaráætluninni. Mótefnamyndun gegn lyfinu var skammvinn og gekk til baka með áframhaldandi meðferð. Myndun mótefna gegn lyfinu tengdist skammvinnum breytingum á lyfjahvörfum og lyfhrifum Loargys í sjúklingum með ARG1-D.

### Börn

Meirihluti sjúklinga sem meðhöndlaður var með pegzilargínasa í ARG1-D þróunaráætluninni voru börn, eða 88% (40/48) (2-18 ára). Upplýsingar um öryggi pegzilargínasa sem kynntar eru í kaflanum um öryggi teljast því gefa réttar upplýsingar fyrir börn eldri en 2 ára.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Möguleg áhrif ofskömmtnunar yrðu líklega aukin lyfjafræðileg áhrif pegzilargínasa sem leiða til óeðlilegra lágra gilda argíníns í plasma (sjá kafla 5.3).

Í 1. stigs krabbameinsrannsókn á einstaklingum með langt gengin föst æxli fékk 1 sjúklingur fyrir slysi 1,6 mg/kg af pegzilargínasa (16 × ráðlagða upphafsskammtinn 0,1 mg/kg fyrir sjúklinga með ARG1-D). Einstaklingurinn fékk ógleði, uppköst, niðurgangur og þreytu og hlaut vel heppnaða stuðningsmeðferð í bláæð án afleiðinga.

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem grunur liggur á um að hafi fengið of stóran skammt og hefja almenna stuðningsmeðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím.

ATC-flokkur: A16AB24

### Verkunarháttur

ARG1-D er arfgengur efnaskiptasjúkdómur sem einkennist af skorti á argínasi 1 ensími og tengist þrálátri hækkun argínasa í plasma, sem leiðir til merkja um sjúkdóm og versnun klínískra einkenna.

Pegzilargínasi er kóbaltútskipt argínasa 1-ensími manna með samgildistengingu við 5 kDa mPEG-ferjur af þeirri stærðargráðu skiptihvarfa sem nemur 6-12 mólum af mPEG fyrir hvert mól af próteini. Mólmassi samtengds próteins er u.þ.b. 224-344 kDa. mPEG-ferjan minnkar úthreinsun pegzilargínasa, sem leiðir til lengri helmingunartíma samhliða því að virkni ensímsins er viðhaldið. Pegzilargínasa er ætlað að koma í stað skorts á argínasa 1 ensím-virkni hjá sjúklingum með ARG1-D. Sýnt hefur verið fram á að pegzilargínasi minnkar argínín í plasma hratt og með viðvarandi hætti og umbreytir því í þvagefni og ornítín.

### Lyfhrif

Lyfhrif pegzilargínasa hafa verið metin hjá fullorðnum og börnum með ARG1-D með mismunandi skömmtum sem gefnir voru bæði í bláæð og undir húð.

Gjöf pegzilargínasa í bláæð leiddi til snemmbúinnar lækkunar á gildum argíníns í plasma þar sem miðgildistími að lægsta gildi argíníns var 2-5 klukkustundir. Búist er við því að plasmagildi argíníns nái jafnvægi í eða fyrir viku 8 sjá mynd 1). Ekki er búist við því að upphafsgildi argíníns í plasma eða íkomuleið hafi áhrif á tímann sem það tekur að ná þessum gildum.

Áfram hélt stjórn á gildum argíníns í plasma eftir að skipt var úr gjöf í bláæð yfir í gjöf undir húð með sama skammti og leiddi gjöf undir húð til færri og styttri tilvika af lækkuðu argíníni í blóði (hypoargininemia) af völdum pegzilargínasa.

Sýnt var fram á samsvarandi marktæka hækkun á gildum ornítíns í plasma og lækkun á gildum gúanídínsambanda í plasma með meðferð með pegzilargínasa. Meðferð með pegzilargínasa hefur ekki bein áhrif á hækkun gildi ammoníaks í plasma.

### Verkun og öryggi

Öryggi og verkun pegzilargínasa voru metin í fjölsetra tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (CAEB1102-300A, „rannsókn 300A“) með 32 börnum og fullorðnum einstaklingum á aldrinum 2 til 29 ára með ARG1-D. Einstaklingum var slembiraðið með hlutfallinu 2:1 til að fá pegzilargínasa eða lyfleysu með gjöf í bláæð einu sinni í viku með 0,1 mg/kg sem upphafsskammt og títrun innan 0,05 mg til 0,2 mg/kg skammtabils. Allir einstaklingarnir áttu að halda áfram á hvers kyns fyrri meðferðaráætlun um mataræði og ammoníakseyðum allan rannsóknartímann.

Aðalendapunktur var mat á lækkun á argíníni í plasma frá upphafsgildi hjá einstaklingum sem fengu pegzilargínasa miðað við lyfleysu í viku 24. Helstu aukaendapunktur með mati á hreyfigetu voru E-hluti GMFM-mælingar (Gross Motor Function Measure, GMFM-E; ganga, hlaup, stökk) og 2 mínútna göngupróf (2MWT). Auk þess voru hlutfall sjúklinga sem náði plasmagildum argíníns undir markmiði samkvæmt meðferðarleiðbeiningum ( $< 200 \mu\text{M}$ ) og innan eðlilegra marka sem og áhrif D-hluta GMFM-mælingar (GMFM-D, staðið) metin sem aukaendapunktur.

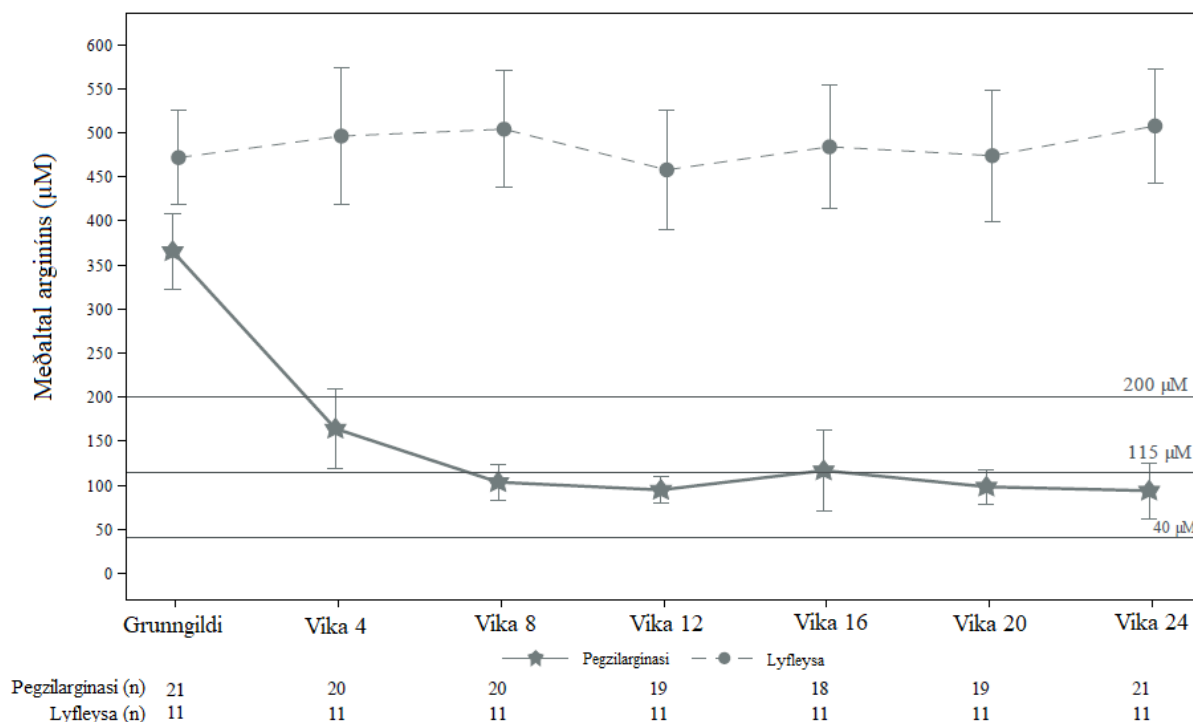
Meðferð með pegzilargínasa leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á argíníni í plasma miðað við lyfleysu ( $p < 0,0001$ ) eftir 24 vikna meðferð (tafla 2 og mynd 1). Plasmagildi argíníns undir ráðlögðu markmiði og innan eðlilegra marka náðist hjá 90,5% einstaklinga sem fengu meðferð með pegzilargínasa miðað við 0% einstaklinga sem fengu lyfleysu (tafla 2 og mynd 1).

**Tafla 1: Greining á endapunktum argínins í plasma á tvíblindu tímabili rannsóknar 300A**

	Pegzilargínasi (n=21)		Lyfleysa (n=11)	
Aðalendapunktur: Breyting frá grunnildi til viku 24 (log-umbreytt)				
	Upphafsgildi	Vika 24	Upphafsgildi	Vika 24
n	21	21	11	11
Margfeldismeðaltal (μM) (Frávíksstuðull) <sup>c</sup>	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Áætluð minnkun í viku 24 miðað við grunnildi (95% CI)	76,7% (-146,7%; 300,1%)		0,0% (-234,4%; 232,4%)	
Pegzilargínasi, áætluð minnkun í viku 24 miðað við lyfleysu (95% CI) <sup>a</sup>	76,7% (67,1%; 83,5%)			
p-gildi <sup>a</sup>	< 0,0001			
Hlutfall sjúklinga sem náði markgildum argíníns í plasma í viku 24				
Hlutfall sjúklinga sem náði ráðlögðu viðmiðunarmarki argíníngilda (< 200 μM)	19 (90,5%)			0 (0%)
Hlutfall sjúklinga sem náði markgildi eðlilegs argíníns (skilgreint sem < 115 μM)	19 (90,5%)			0 (0%)

<sup>a</sup> Byggt á MMRM með vitjun, meðferð í slembiraðaðri rannsókn og samskiptum milli vitjunar og meðferð í slembiraðaðri rannsókn þar sem verkun og skráð grunnildi voru skýribreytur. Sjálfgefið skipulag skýribreyta=óskipulegt. Áætluð prósentuminnkun í viku 24 var byggð á hlutfalli margfeldismeðaltala og meðfylgjandi 95% CI; Skammstafanir: CI=öryggisbil.

**Mynd 1 Samantekt á meðaltali minnstu kvaðrata (95% CI) gilda argíníns ( $\mu\text{M}$ ) 168 klukkustundum eftir gjöf skammts yfir tímabil á tvíblindu tímabili í rannsókn 300A**



Athugasemdir: Læknisfræðileg ráðlegging fyrir argínín í plasma:  $<200 \mu\text{M}$ ; eðlilegt bil skilgreint sem  $40\text{--}115 \mu\text{M}$  í klínísku rannsókninni. LOCF-aðferð (síðasta athugun yfirfærð) var notuð fyrir þau gildi sem vantaði í viku 24.

Meðferð með pegzilargínasa leiddi einnig til tölfræðilegrar bætingar á hreyfanleika miðað við lyfleysu eftir 24 vikur samkvæmt mati með GMFM-E, 2MWT og GMFM-D (tafla 3).

Í viku 24 uppfylltu fleiri einstaklingar sem fengu meðhöndlun með pegzilargínasa svörunarskilyrði fyrir argíníni og á mörgum sviðum hreyfanleika. Átta af 17 einstaklingum sem hægt var að meta og fengu meðferð með pegzilargínasa uppfylltu skilyrði fyrir svörun í  $\geq 2$  mælingum á hreyfitaugavirkni samhliða eðlilegum gildum argíníns, þar sem 6 svarendur sýndu enga versnun samkvæmt neinu mati. Án meðferðar með pegzilargínasa uppfylltu engir einstaklingar viðmið um klíníska svörun fyrir 2 eða fleiri klínískar útkomur.

**Tafla 2: Greining á aukaendapunktum hreyfigetu á tvíblindu tímabili rannsóknar 300A**

	Pegzilargínasi (n=21)	Lyfleysa (n=11)
GMFM-liður E (breyting frá grunnildi til viku 24)		
n	20	11
Meðaltal (staðalfrávik)	4,2 (7,69)	-0.4 (6,2)
Meðaltal minnstu fervika	4,2	-0,4
95% CI fyrir meðaltal minnstu fervika	0,8; 7,6	-4,9; 4,2
Munur á meðaltali minnstu fervika (pegzilargínasi – lyfleysa) (95% CI)	4.6 (-1,1; 10,2)	
2MWT (breyting frá grunnildi til viku 24)		
n	19	10
Meðaltal (staðalfrávik)	7,3 (30,64) metrar	2,7 (19,66) metrar
Meðaltal minnstu fervika	7,4	1,9
95% CI fyrir meðaltal minnstu fervika	-5,0; 19,8	-15,2; 19,1
Munur á meðaltali minnstu fervika (pegzilargínasi – lyfleysa) (95% CI)	5,5 (-15,6; 26,7)	
GMFM-liður D (breyting frá grunnildi til viku 24)		
n	20	10
Meðaltal (staðalfrávik)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Meðaltal minnstu fervika	2,7	0,4
Munur á meðaltali minnstu fervika (pegzilargínasi – lyfleysa) (95% CI)	2,3 (-0,4; 4,9)	

Skammstafanir: 2MWT=2. mínútna göngupróf; CI=öryggisbil; GMFM=Gross Motor Function Measure (mæling á hreyfigetu); MMRM=endurteknar mælingar með blönduðu líkani.

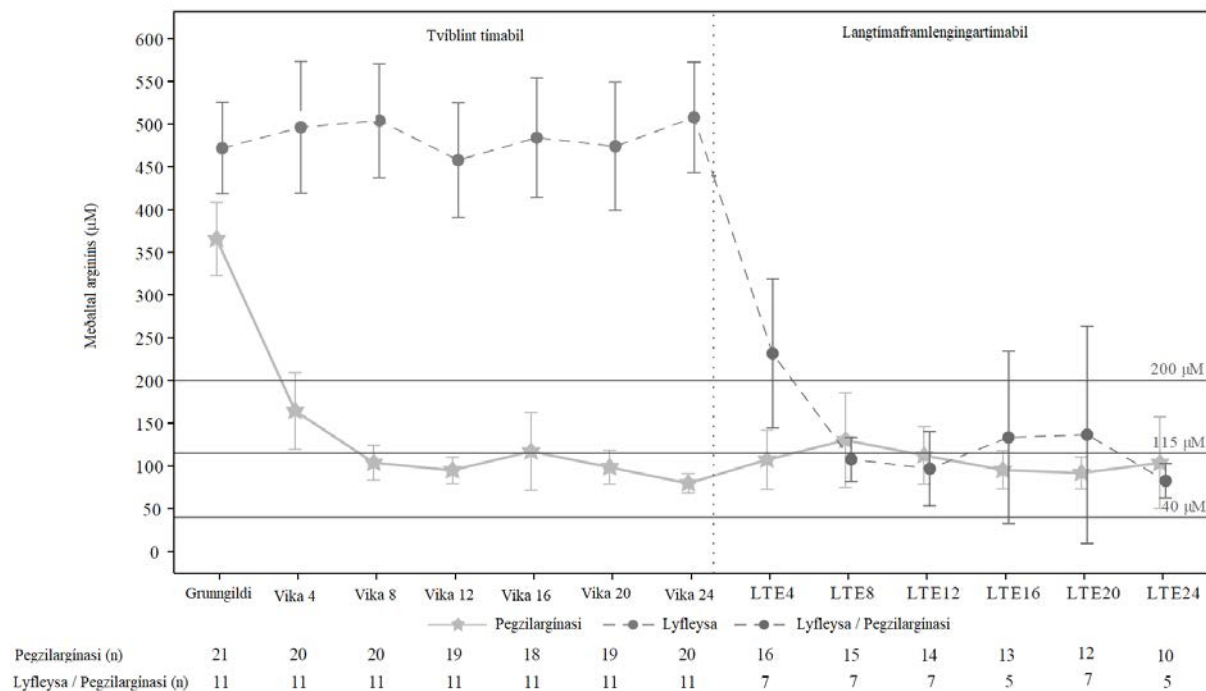
Athugið: Nema annað sé tekið fram byggja áætlanir út frá líkönum (meðaltal minnstu fervika, mismunur, 95% öryggisbil og p-gildi) á MMRM-greiningu með vitjun, meðferð í slembiraðaðri rannsókn og samskiptum milli vitjunar og meðferðar í slembiraðaðri rannsókn og grunnildi sem skýribreytur. Sjálfgefið skipulag skýribreyta=óskipulegt.

### Langtímameðferð við ARG1-D

Börn og fullorðnir einstaklingar sem tóku þátt í tvíblindu tímabili rannsóknar 300A voru taldir hæfir til að taka áfram þátt í opnu framlengingartímabili með einni vikulegri meðferð með pegzilargínasa. 31 einstaklingur (n=20 pegzilargínasi og n=11 lyfleysa) af 32 tók þátt á framlengingartímabilinu. Einstaklingar sem áður fengu pegzilargínasa skiptu yfir í gjöf undir húð eftir a.m.k. 8 vikur af meðferð með gjöf í bláæð. Meðaltími útsetningar fyrir pegzilargínasa var 31 vika (bil: 1 til 102 vikur).

Á opna framlengingartímabilinu sást viðvarandi bæting á gildum argíníns í plasma, GMFM-E- og GMFM-D-stigum og 2MWT hjá einstaklingum sem áður höfðu fengið pegzilargínasa. Einstaklingar sem upphaflega var slembiraðað til að fá lyfleysu eða meðferð með pegzilargínasa á opna framlengingartímabilinu sýndu einnig svipaða lækkun frá grunnildi á meðaltali argínínsgilda í plasma (mynd 2).

## Mynd 2 Samantekt á meðaltali gilda argíníns ( $\mu\text{M}$ ) 168 klukkustundum eftir gjöf yfir tímabil á tvíblindum tímabilum langtíma framlengingartímabilum í rannsókn 300A



Athugasemdir: 95% öryggisbil miðgildis er sýnt; læknisfræðileg ráðlegging fyrir argínín í plasma:  $<200 \mu\text{M}$ ; eðlilegt bil skilgreint sem  $40\text{--}115 \mu\text{M}$  í klínísku rannsókninni.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Loargys hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við argínasaskorti (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“. Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er, hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

### 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pegzilargínasa voru metin eftir gjöf í bláæð og undir húð fullorðinna einstaklinga og barna með ARG1-D. Þýðisgreining á lyfjahvörfum var notuð til að lýsa lyfjahvörfum pegzilargínasa.

Eftirfarandi lyfjahvarfabreytur við jafnvægi fengust með lyfjahvarfalíkani endanlegs þýðis (tafla 4). Endanlegt lyfjahvarfalíkan byggðist á gögnum sem fengust frá 20 kvenkyns og 17 karlkyns einstaklingum á aldrinum 2-31 árs með líkamsþyngd á bilinu  $12,2\text{--}76,7 \text{ kg}$ . Í klínískum rannsóknum var skammtabilið  $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/kg}$ . Hermdur skammtur í líkaninu var  $0,1 \text{ mg/kg}$  í 5 vikur.

**Tafla 3: Lyfjahvarfabreytur við jafnvægi**

	Pegzilargínasi	
	Í bláæð	Undir húð
Útsetning við jafnvægi [C <sub>max</sub> (µg/ml)]*	2,48 (19,9%)	0,579 (19,9%)
Útsetning við jafnvægi [AUC <sub>0-168</sub> (klst.*µg/ml)]*	108 (18,3%)	61,3 (18,3%)
T <sub>max</sub> (klst.)**	0,25^	34 (22,0 - 46,0)

Skammstafanir: AUC<sub>0-168</sub>=flatarmál undir ferli þéttni-tíma frá klukkustundum 0 til 168; C<sub>max</sub>=mesta þéttni sem sást;

t<sub>1/2</sub>=hellingunartími; T<sub>max</sub>=tími að hámarksþéttni

\* Birt gögn eru margfeldismeðaltal og fráviksstuðull (%)

\*\* Gögn sýnd sem [miðgildi (bil)]

^ Fyrir gjöf í bláæð samsvarar T<sub>max</sub> tíma fyrsta melda lyfjahvarfasýni. Í þessum hermunum var fyrsta lyfjahvarfasýnið í lok innrennslis (0,25 klst. efri gjöf) fyrir allra einstaklinga án breytileika.

Hermun var gerð fyrir sjúkling með 31 kg líkamspýngd.

### Frásög

Eftir gjöf undir húð var meðalnýting 57% og hámarksþéttni náðist u.þ.b. 34 klukkustundum eftir gjöf. Útsetning fyrir pegzilargínasa eykst u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta með línulegum lyfjahvörfum fyrir skammtabilið 0,04 til 0,2 mg/kg í bláæð og 0,06 til 0,2 mg/kg undir húð. Óveruleg uppsöfnun sást eftir vikulega skammta.

### Dreifing

Pegzilargínasi dreifist fyrst og fremst í æðakerfinu með u.þ.b. 47 ml/kg heildardreifingarrúmmáli, sem er svipað sermismagni manna. Lyfjahvörfum var best lýst með þýðislíkani lyfjahvarfa sem samanstóð af tveimur hölfum (mið- og útlægt (central and peripheral)).

### Brotthvarf

Pegzilargínasi er pegýlerað raðbrigða ensím manna. Til að hægt sé að gefa lyfið einu sinni í viku hefur PEG verið notað sem ferja til að lengja hellingunartíma pegzilargínasa miðað við innrænan argínasa. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er hellingunartími pegzilargínasa u.þ.b. 50 klukkustundir. Gert er ráð fyrir því að ensímið umbroti í lítil peptíð og amínósýrur með sundrunarferlum. Pegzilargínasi notast við 5 kDa PEG, sem skilst út með gauklasíun í nýrum hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

### Sérstakir sjúklingahópar

Aldur og kyn töldust ekki vera marktækar skýribreytur þegar tekið hafði verið tillit til líkamspýngdar. Mótefni gegn PEG var mikilvæg skýribreyta úthreinsunar, en þessu áhrif sáust þó við upphafsskammta og gert er ráð fyrir að það hafi ekki áhrif á útsetningu við jafnvægi.

### Skert nýrnastarfsemi

Pegzilargínasi hefur ekki verið rannsakaður hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að útiloka að brotthvarf PEG sé minna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### Skert lifrastarfsemi

Pegzilargínasi hefur ekki verið rannsakaður hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Búast má við breytingum á úthreinsun ensímsins þar sem pegzilargínasi umbrotnar með sundrunarferlum.

## Líkamsþyngd

Í heildina hafði líkamsþyngd lítil áhrif (< 20%) á útsetningu pegzilargínasa þegar skömmtun miðast við líkamsþyngd.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Dýrarannsóknir á eiturverkunum og/eða lyfhrifum

Rannsóknir með stökum skömmtum og með endurteknum skömmtum af pegzilargínasa og einnig rannsóknir með pegzilargínasa á þroska og æxlun sýndu greinanlegan og viðvarandi argínínskort undir eðlilegum mörkum hjá heilbrigðum dýrum (músum, rottum, kanínum og öpum) sem hafði skammtaháð og neikvæð áhrif á matarlyst og dró úr þyngdaraukningu. Þessar útkomur gengu til baka eftir að gjöf var hætt.

Í langtímarannsóknum með pegzilargínasa sáust eituráhrif á æxlunarfæri karldýra hjá einni dýrategund; heilbrigðum ungum rottum. Á meðal helstu aukaverkana við  $\geq 0,3$  mg/kg skammta voru minnkuð þyngd eistna, sáðblöðru, eistalyppna og blöðruhálskirtils, rýrnun sást í sáðpíplum. Útkomur fyrir líffæraþyngd karlkyns rotta gengu til baka. Vefjameinafræði staðfesti niðurstöður í eistum og eistalyppum, sem gengu ekki til baka á 6 vikna batatímabilinu, en hins vegar er vert að geta að eðlileg sæðishringrás er 9 vikur. Þessi áhrif gætu verið vegna aukinnar lyfjafræðilegrar verkunar hjá eðlilegum dýrum með eðlileg argínínildi í blóðrás í upphafi. Vægi þessa fyrir menn er þó óljóst.

#### Eiturverkun á æxlun og þroska

Rannsóknir sem gerðar voru með pegzilargínasa á rottum og kanínum með eðlileg argínínildi í blóðrás sýndu eiturverkun á æxlun hjá kvendýrum sem tengdist viðvarandi lækun á plasmabéttni argíníns undir eðlilegum mörkum á meðgöngu. Eiturverkun í tengslum við langvarandi aukna lyfjafræðilega verkun hjá þunguðum dýrum voru minnkuð líkamsþyngd móður, minnkuð fæðuneysla og meðalþyngd legs með fangi og tengd vaxtarseinkun fósturs.

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir got hjá rottum með eðlileg gildi argíníns í blóðrás sáust gallar hjá karlkyns afkvæmum dýra á brjósti sem fengu 1 mg/kg pegzilargínasa (u.þ.b. 7-falda útsetning manna miðað við AUC) sem hugsanlega voru vegna aukaáhrifa í tengslum við aukna lyfjafræðilega verkun hjá dýrum með eðlileg gildi argíníns í blóðrás (sjá kafla 4.6).

#### Frjósemi

Í mati á frjósemi sem gert var á eðlilegum dýrum með eðlileg gildi argíníns í blóðrás sáust minnkuð sæðismyndun og sæðishreyfanleiki hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg. Auk þess voru áhrif tengd pegzilargínasa hjá kvenkyns rottum, sem ekki höfðu áður fengið pegzilargínasa, sem paraðar voru við karldýr og fengu 1 mg/kg/skammt í 8 vikur fyrir þörun meðal annars marktæk fækkun egghreiddunarstaða í legi og aukið fanglát fyrir hreiðrun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð

Kalíumtvívetnisfosfat

Díkalíumfosfat

Glýseról

Saltsýra (til að stilla sýrustig)

Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

Vatn fyrir stungulyf

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

## 6.3 Geymsluþol

### Órofið hettuglas

2 ár

Þegar Loargys hefur verið tekið úr kæli má geyma það við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 2 klukkustundir.

### Eftir undirbúning

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisrænan stöðugleika í 2 klukkustundir við geymslu við stofuhita allt að 25 °C eða í allt að 4 klukkustundir ef geymt við 2 °C til 8 °C í kæli. Ef lyfið er ekki notað innan þessara tímamarka verður að farga því. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax eftir undirbúning.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir undirbúning/þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Í hverri pakkningu er 1 hettuglas með 0,4 ml eða 1 ml af stungulyfi/innrennslislyfi, lausn.

0,4 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í 3 ml hettuglasi úr gleri af gerð 1 með Fluorotec-húðuðum klóróbútýlgúmmítappa, álinnsigli og bláu smelluloki.

1 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í 5 ml hettuglasi úr gleri af gerð 1 með Teflon-húðuðum klóróbútýlgúmmítappa, álinnsigli og hvítu smelluloki.

Pakkning með 1 hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Má ekki hrista.

Loargys er ætlað til innrennslis í bláæð eða inndælingar undir húð og skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni. Ef við á má íhuga að sjúklingur eða umönnunaraðili gefi lyfið undir húð á heimili (sjá kafla 4.2).

Viðhafið smitgát þegar Loargys er undirbúið og gefið.

### Leiðbeiningar fyrir undirbúning

- Ákvarða skal heildarmagn Loargys sem á að gefa (og fjölda hettuglasa sem þarf) út frá þyngd og skammtastærð sjúklings (sjá kafla 4.2).
- Takið hettuglasið/hettuglösina úr kæli til að það/þau nái stofuhita.
- Skoðið útlit hettuglassins með tilliti til agna og upplitar fyrir lyfjagjöf. Loargys er litlaus til fölgulur eða fölbleikur, tær til örlítið ópallýsandi vökvi, að mestu leyti án sýnilegra agna. Fargið öllum hettuglösum sem ekki samræmast þessari lýsingu.
- Dragið fyrirhugaðan skammt inn í sprautuna. Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði.

### Fyrir gjöf í bláæð

- Þynnið með 9 mg/ml natríumklóríði (0,9%) stungulyfi, lausn til að ná nauðsynlegu innrennslismagni (hámarksþéttni pegzilargínasi er 0,5 mg/ml).
- Gefið með innrennsli á a.m.k. 30 mínútum.
- Ekki blanda öðrum lyfjum saman við Loargys eða gefa önnur lyf með innrennsli á sama tíma með sama æðalegg.

### Fyrir gjöf undir húð

- Gefið óþynnta lausn með inndælingu undir húð í kvið, hlið á læri eða á hlið eða aftanverðan upphandlegg. Víxlið stungustöðum á milli skammta. Ekki dæla inn í örvef eða svæði sem hafa roðnað eða bólгнаð eða eru þrútin.
- Ef dælt er í kvið, skal forðast svæðið umhverfis naflann.
- Ef fleiri en 1 inndælingu þarf fyrir stakan skammt af Loargys eiga inndælingarstaðirnir að vera með a.m.k. 3 cm millibili.

Fargið ónotuðum hlutum lyfsins.

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
864 31 Matfors  
Svíþjóð

Immedica Pharma AB  
Solnavägen 3H  
113 63 Stockholm  
Svíþjóð

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Loargys er markaðssett skal markaðsleyfishafi fá samþykki fyrir innihaldi og framsetningu fræðsluefnis, þar á meðal samskiptamiðli, dreifingarhætti og öðrum þáttum fræðsluefnisins, hjá lögbærum yfirvöldum í hverju aðildarríki fyrir sig.

Fræðsluefninu er ætlað að gefa þeim sem ekki eru heilbrigðisstarfsmenn (sjúklingum og umönnunaraðilum) leiðbeiningar um réttar aðferðir við lyfjagjöf til að bregðast við mögulegri hættu á rangri lyfjagjöf sem og til að lágmarka mögulega hættu á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að gefi Loargys með inndælingu undir húð á heimili í hverju aðildarríki þar sem Loargys er markaðssett fái eftirfarandi fræðsluefni:

- Leiðbeiningar um inndælingu fyrir sjúklinga og umönnunaraðila

Þetta fræðsluefni fyrir sjúklinga og umönnunaraðila skulu innihalda eftirfarandi meginatriði:

- Leiðbeiningar um mikilvægi réttrar meðhöndlunar, undirbúnings og gjafar Loargys til að minnka hættu á rangri lyfjagjöf.
- Nákvæma lýsingu á því hvernig á að undirbúa og gefa Loargys.
- Lýsingu á teiknum og einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða.
- Lýsingu á ráðlögðum viðbrögðum ef teikna og einkenna ofnæmisviðbragða verður vart.
- Upplýsingar um mikilvægi þess að tilkynna um aukaverkanir, þar á meðal ofnæmi og ranga lyfjagjöf.

## **E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á verkun eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að safna upplýsingum um langtímaverkun/klínískar útkomur hjá sjúklingum með skort á argínasa 1 (ARG1-D) sem meðhöndlaðir eru með pegzilargínasa, ætti markaðsleyfishafi að framkvæma og leggja fram niðurstöður rannsóknar á sjúklingum, byggðar á gögnum úr gagnagrunni.	Árlega (með árlegu endurmati)
Rannsókn án inngrips á öryggi eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til þess að leggja frekara mat á langtímaöryggi pegzilargínasa ætti markaðsleyfishafi að framkvæma og leggja fram niðurstöður rannsóknar á sjúklingum með skort á argínasa 1 (ARG1-D), byggt á gögnum úr gagnagrunni.	Árlega (með árlegu endurmati)
Til að leggja frekara mat á langtímaverkun og -öryggi pegzilargínasa ætti markaðsleyfishafi að leggja fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar CAEB1102-300A, sem er 3. stigs slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu á verkun og öryggi pegzilargínasa hjá fullorðnum, unglingum og börnum með skort á argínasa 1 (ARG1-D).	31. mars 2024
Til að leggja frekara mat á langtímaverkun og -öryggi pegzilargínasa ætti markaðsleyfishafi að leggja fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar CAEB1102-102A, sem er opin framhaldsrannsókn til að meta langtímaöryggi, -þol og -verkun pegzilargínasa hjá fullorðnum, unglingum og börnum með skort á argínasa 1 (ARG1-D).	31. mars 2024
Til að tryggja fullnægjandi eftirlit með öryggi og verkun pegzilargínasa við meðhöndlun á skorti á argínasa 1 (ARG1-D) hjá fullorðnum, unglingum og börnum, skal markaðsleyfishafi leggja árlega fram uppfærð gögn með öllum nýjum upplýsingum um öryggi og verkun pegzilargínasa.	Árlega (með árlegu endurmati)

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Loargys 5 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn  
pegzilargínasi

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver ml af lausn inniheldur 5 mg af pegzilargínasa.

**3. HJÁLPAREFNI**

Önnur innihaldsefni eru: natríumklóríð, kalíumtvívetnisfosfat, díkalíumfosfat, glýseról, saltsýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

1 hettuglas með 0,4 ml  
2 mg/0,4 ml

1 hettuglas með 1 ml  
5 mg/1 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Má ekki hrista.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð eða í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Svíþjóð

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Loargys 5 mg/ml stungulyf/innrennslislyf  
pegzilargínasi  
Til notkunar undir húð, í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Til notkunar undir húð, til notkunar í bláæð

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

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

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Loargys 5 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn pegzilargínasi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Loargys og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Loargys
3. Hvernig gefa á Loargys
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Loargys
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

### 1. Upplýsingar um Loargys og við hverju það er notað

Loargys inniheldur virka efnið pegzilargínasa, sem er breytt ensím manna sem framleitt er með raðbrigðaerfðatekni. Lyfið er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri til meðferðar við skorti á argínasa 1 (ARG1-D), sem einnig nefnist argínínblæði (hyperargininemia).

Sjúklingar með ARG1-D hafa lág gildi ensíms sem nefnist argínasi. Þetta ensím hjálpar líkamanum að hafa stjórn á gildum argíníns, sem er aminosýra sem líkaminn þarf til að mynda prótein. Ef ekki er höfð stjórn á argíníni getur það safnast upp í líkamanum (argínínblæði) og valdið einkennum á borð við erfiðleika við að hafa stjórn á vöðvum.

Loargys er notað samhliða öðrum leiðum til að meðhöndla sjúkdóminn. Þær kunna að vera:

- próteinskert mataræði
- fæðubótaefni sem innihalda aminosýrur
- lyf til að meðhöndla önnur einkenni sjúkdómsins, svo sem lyf sem lækka gildi ammoníaks í líkamanum.

#### Hvernig Loargys virkar

Pegzilargínasi, virka efnið í Loargys, verkar á svipaðan hátt og náttúrulega ensímið argínasi, sem er af skornum skammti eða starfar ekki sem skyldi hjá sjúklingum með ARG1-D. Það lækkar gildi argíníns í blóði og dregur þar með úr einkennum sjúkdómsins.

### 2. Áður en byrjað er að nota Loargys

#### Ekki má gefa þér Loargys

- ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við pegzilargínasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Loargys getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Líklegast er að þau komi fram eftir fyrstu skammtana.

Stöðvið inndælingu tafarlaust og hafið samband við heilbrigðisstofnun eða bráðavakt ef einhverra eftirfarandi einkenna alvarlegra ofnæmisviðbragða verður vart: ofsakláði, almennur kláði, þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar eða lágur blóðþrýstingur. Læknirinn gæti ákveðið að þú þurftir að fá viðbótar meðferð til að koma í veg fyrir eða meðhöndla ofnæmisviðbrögð.

Meðan á meðferðinni stendur mun læknirinn gera blóðrannsóknir til að athuga hvaða skammtur af Loargys henti þér.

### **Börn og unglingar**

Ekki skal gefa lyfið börnum yngri en 2 ára því ekki er vitað hvort Loargys sé öruggt og hafi verkun hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Loargys**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ekki er mælt með notkun Loargys á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjóst, skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú notar lyfið. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú ættir að hætta brjóstagið eða hætta meðferðinni.

### **Akstur og notkun véla**

Loargys hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Loargys inniheldur natríum og kalíum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumfrítt.

## **3. Hvernig gefa á Loargys**

Heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér Loargys. Læknirinn mun ákveða hve mikið þú færð af Loargys.

Ráðlagður upphafsskammtur Loargys er 0,1 mg á hvert kg líkamsþyngdar einu sinni á viku. Læknirinn gæti stækkað eða minnkað skammtinn til að hafa stjórn á gildum argíníns í blóði. Læknirinn mun gera reglulegar blóðrannsóknir til að athuga gildi argíníns í blóði og breyta skammtinum ef þörf krefur.

Loargys er gefið með innrennsli (dreypi) beint í bláæð eða með inndælingu undir húð, eftir því sem læknir telur við hæfi.

Læknirinn gæti ákveðið að þú megir fá Loargys gefið á heimili þínu með inndælingu undir húð. Þú getur gefið þér Loargys sjálf(ur) eftir að hafa fengið þjálfun frá lækni eða hjúkrunarfræðingi, sjá leiðbeiningar í kafla 7 hér fyrir neðan.

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

### **Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Loargys**

Læknirinn mun tryggja að þú fáið Loargys í réttu magni. Ef þú færð of mikið Loargys gætu gildi argíníns í blóði orðið of lág. Einkenni geta m.a. verið ógleði, uppköst, niðurgangur og þreyta. Ef þig eða lækninn grunar að þú hafir fengið meira magn Loargys en þú áttir að fá, skal hafa náð eftirlit með þér og veita þér meðferð eftir þörfum.

### **Ef gleymist að nota Loargys**

Ef þú gleymir skammti af Loargys skaltu hafa samband við lækinn til að áætla næsta skammt eins fljótt og hægt er. Ekki á gefa tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota og að minnsta kosti 4 dagar skulu vera á milli skammta.

### **Ef hætt er að nota Loargys**

Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að hætta að nota Loargys. Ef hætt er að nota Loargys er líklegt að gildi argíníns í blóði hækki á ný.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi). Einkenni geta m.a. verið bólga í andliti, húðútbrot og skyndilegur roði á húð.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Aukaverkanir á stungustað. Einkenni geta m.a. verið bólga, roði og útbrot umhverfis stungustaðinn.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Loargys**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þegar Loargys hefur verið tekið úr kæli má geyma það við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 2 klukkustundir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Loargys inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pegzilargínasi.
  - Hvert 0,4 ml hettuglas inniheldur 2 mg af pegzilargínasa.
  - Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 5 mg af pegzilargínasa.
  - Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, kalíumtvívetnisfosfat, díkalíumfosfat, glýseról, saltsýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.
- Loargys inniheldur natríum og kalíum, sjá kafla 2.

### Lýsing á útliti Loargys og pakkningastærðir

Loargys er litlaus eða fölgulur eða fölbleikur, tær eða örlítið ópallýsandi (perlulitaður) vökvi í gegnsæu hettuglasi úr gleri.

Í hverri pakkningu er 1 hettuglas með annaðhvort 0,4 ml eða 1 ml af stungulyfi/innrennslislyfi, lausn.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Svíþjóð

### Framleiðandi

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
864 31 Matfors  
Svíþjóð

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Einnig má finna upplýsingarnar með því að skanna QR-kóðann hér að neðan með snjallsíma eða á vefsíðunni <http://www.loargyspatient.eu>



## 7. Notkunarleiðbeiningar

Skrefin hér fyrir neðan lýsa því hvernig á að undirbúa og gefa Loargys heima fyrir með inndælingu undir húð. Ef þú munt sjálf(ur) sjá um að dæla lyfinu inn mun lækinn eða hjúkrunarfræðingur þjálf þig í að undirbúa og dæla inn Loargys.

Ekki dæla lyfinu inn sjálf(ur) nema þú hafir fengið þjálfun og skiljir skrefin.

Lækinn mun ávísar þér réttum skammti og segja þér hve miklu (í ml) þú átt að dæla inn. Þú gætir þurft fleiri en eitt hettuglas til að fá réttan skammt og gætir þurft að skipta heildarskammtinum upp í fleiri en eina inndælingu. Lækinn eða hjúkrunarfræðingur mun segja þér nákvæmlega hvað á við fyrir þig.

Hvert hettuglas er eingöngu einnota; notið alltaf nýtt hettuglas/ hettuglös fyrir hvern skammt.

Ekki má blanda Loargys saman við önnur stungulyf/innrennslislyf.

Má ekki hrísta.


### Undirbúningur:


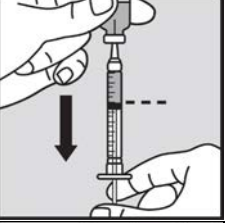

Gætið þess að allt sem þarf fyrir inndælingu sé til reiðu:

- Loargys hettuglas/hettuglös
- Kvörðuð sprauta
- 1 stór nál (t.d. 18 G) fyrir hvert hettuglas til að draga skammtinn upp í sprautuna
- 1 lítil nál (t.d. 26-27 G) fyrir hverja inndælingu
- Sprittþurrkur
- Grisjupúði
- Plástur, ef þörf krefur
- Nálabox

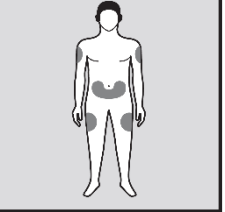

1. Athugið heiti og styrkleika á pakkningunni til að ganga úr skugga um að hún innihaldi rétt lyf. Athugið fyrningardagsetninguna á öskjunni. Ekki má nota útrunnið lyf.
2. Takið óopnað Loargys hettuglas/hettuglös úr kæli <b>15 til 30 mínútum</b> fyrir fyrirhugaða inndælingu til að lausnin geti náð stofuhita. Ekki nota hitagjafa.
3. Þvoið hendur.
4. Lausnin í hettuglasinu á að vera litlaus til fölgul eða fölbleik, tær til örlítið ópallýsandi (perlulituð). Ekki nota lausnina ef hún er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir.
5. Setjið hettuglasið á hreinan, sléttan flöt. Fjarlægið plastsmellulokið af hettuglasinu.
6. Þurrkið af toppi hettuglassins með sprittþurrku og látið þorna. Ekki snerta efsta hluta hettuglassins eða láta hann komast í snertingu við nokkuð eftir að þurrkað hefur verið af honum.

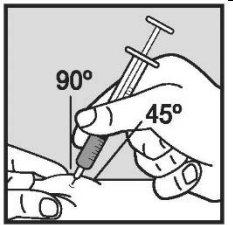
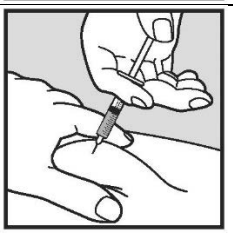
### Lausnin dregin úr hettuglasinu:

1. Festið stóra nál á tóma kvarðaða sprautuna. Takið nálarhettuna af.	
2. Togið stimpilinn út til að draga loft inn í kvörðuðu sprautuna sem jafngildir skammtinum (í ml).	

<p>3. Hafið hettuglasið á sléttum fleti og ýtið nálinni hægt í gegnum gúmmínnsiglið og inn í hettuglasið. Forðist að láta odd nálarinnar snerta lausnina.</p>	
<p>4. Þrýstið stimplinum alla leið niður til að dæla lofti inn í hettuglasið. 5. Haldið nálinni í hettuglasinu og snúið því á hvolf. Hafið nálina í lausninni og dragið stimpilinn hægt út að því marki sem jafngildir skammtinum.</p>	
<p>6. Gætið að því hvort einhverjar loftbólur séu í lausninni í sprautunni áður en nálin er fjarlægð úr hettuglasinu. Ef einhverjar loftbólur eru í henni skal áfram halda hettuglasinu á hvolfi þannig að nálin vísi upp. Pikkið gætilega í hólk sprautunnar með fingri. Þegar allar loftbólur eru efst skal þrýsta gætilega á stimpilinn til að ýta loftbólunum í gegnum nálina.</p>	
<p>7. Berið skammtinn aftur (í ml) saman við merkingarinnar á nálinni. Endurtakið ferlið ef þörf krefur. Það gæti þurft að nota mörg hettuglös til að draga inn allt magnið.</p>	
<p>8. Togið sprautuna og nálina úr hettuglasinu og setjið nálarhettuna aftur á.</p>	
<p>9. Fjarlægjið nálina af sprautunni og fargið í nálabox.</p>	

#### Gjöf skammts:

<p>1. Setjið litla nál á áfylltu sprautuna, ekki fjarlægja nálarhettuna. Gætið þess að nálin sé fest kyrfilega.</p> <p><u>Athugið:</u> Ef lausnin er ekki notuð strax þarf að setja sprautulokið gætilega aftur á nálaroddinn. Ekki snerta nálaroddinn eða innri innanvert lokið. Verjið sprautuna fyrir ljósi.</p> <p>Eftir undirbúning má geyma Loargys við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 2 klukkustundir fyrir gjöf. Eftir það má ekki lengur nota tilbúnu lausnina af Loargys og henni verður að farga.</p>	
<p>2. Takið nálarhettuna af. Haldið sprautunni þannig að nálin vísi upp og pikkið á hólkin með fingri til að fjarlægja allar loftbólur.</p> <p>Gangið úr skugga um að rétt magn sé í sprautunni. Rúmmál hverrar inndælingar skal ekki vera meira en 1 ml. Ef svo er þarf að dreifa mörgum inndælingum á mismunandi staði.</p>	
<p>3. Veljið stungustað (kvið, hlið á læri eða á hlið eða aftanverðan upphandlegg). Víxlið stungustöðum á milli skammta.</p> <p>Ekki dæla inn í örvef eða svæði sem hafa roðnað eða bólгнаð eða eru þrútin. Ef dælt er í kvið skal forðast svæðið umhverfis naflann.</p> <p>Ef fleiri en 1 inndælingu þarf fyrir stakan skammt af Loargys eiga inndælingarstaðirnir að vera með a.m.k. 3 cm millibili.</p>	
<p>4. Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku og leyfið húðinni að þorna.</p>	
<p>5. Klípið varlega í húðina á völdum stungustað milli þumals og vísingurs.</p>	

6. Haldið á sprautunni eins og penna eða píl. Stingið nálinni inn í húðina sem haldið upp með 45° til 90° horni.	
7. Haldið áfram að klípa um húðina og þrýstið stimplinum hægt niður þar til sprautan er tóm.	
8. Fjarlægið sprautuna með því að draga hana beint út. Sleppið húðinni og þrýstið gætilega á stungustaðinn í nokkrar sekúndur með grisjupúða. Setjið plástur á ef nauðsyn krefur.	
9. Látið notuðu sprautuna, nálar og hettur í nálaboxið. Farga skal notuðum hettuglösum samkvæmt þeim reglum sem gilda á hverjum stað, jafnvel þótt þau séu ekki tóm.	
<b>Áminning:</b> Ef fleiri en eina inndælingu þarf fyrir heildarskammtinn sem þér er ávísaður þurfa stungustaðir að vera með a.m.k. 3 cm millibili; endurtakið ofangreint ferli eftir þörfum. Notið alltaf nýja litla nál fyrir hverja inndælingu.	

Skráið dagsetningu inndælingar og alla stungustaði. Þannig er auðveldara að finna nýjan stungustað fyrir næstu inndælingu.

### Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Loargys er ætlað til innrennslis í bláæð eða inndælingar undir húð.

Viðhafið smitgát þegar Loargys er undirbúið og gefið.

Má ekki hrista.

### Leiðbeiningar fyrir undirbúning

- Ákvarða skal heildarmagn Loargys (og fjölda hettuglasa sem þarf) út frá þyngd sjúklings og skammtastærð.
- Takið hettuglasið/hettuglösin úr kæli til að þau nái stofuhita.
- Skoðið útlit hettuglassins með tilliti til agna og upplitarar fyrir lyfjagjöf.
  - Loargys er litlaus til fölgulur eða fölbléikur, tær til örlítið ópallýsandi vökvi, að mestu leyti án sýnilegra agna.
  - Fargið öllum hettuglösum sem ekki samræmast þessari lýsingu.
- Dragið fyrirhugaðan skammt inn í sprautuna.
- Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúna skammtsins í 2 klukkustundir þegar hann er geymdur í allt að 25 °C stofuhita eða í allt að 4 klukkustundir við geymslu við 2 °C til 8 °C í kæli. Ef lyfið er ekki notað innan þessara tímamarka verður að farga því. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax eftir blöndun.

### Fyrir gjöf í bláæð

- Þynnið með 9 mg/ml natríumklóríði (0,9%) stungulyfi, lausn til að ná tilætluðu innrennslismagni (hámarksþéttni pegzilargínasi er 0,5 mg/ml).
- Gefið með innrennsli á a.m.k. 30 mínútum.
- Ekki blanda öðrum lyfjum saman við Loargys eða gefa önnur lyf með innrennsli á sama tíma með sama legg.

**Fyrir gjöf undir húð**

- Gefið óþynnta lausn með inndælingu undir húð í kvið, hlið á læri eða á hlið eða aftanverðan upphandlegg. Víxlið stungustöðum á milli skammta.
- Ekki dæla inn í örvef eða svæði sem hafa roðnað eða bólгнаð eða eru þrútin.
- Ef dælt er í kvið skal forðast svæðið umhverfis naflann.
- Ef fleiri en 1 inndælingu þarf fyrir stakan skammt af Loargys eiga inndælingarstaðirnir að vera með a.m.k. 3 cm millibili.

Fargið ónotuðum hlutum lyfsins.

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

#### **VIÐAUKI IV**

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS  
SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK**

### **Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:**

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).