

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Loargys 5 mg/mL soluzione per iniezione/infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Loargys è costituito dall'enzima ricombinante umano arginasi 1, con un cobalto sostituito, covalentemente coniugato a metossipoli-etilen glicole (mPEG), prodotto in cellule di Escherichia coli.

La concentrazione di Loargys indica la quantità della frazione dell'arginasi di pegzilarginasi senza tener conto del supporto mPEG.

Ogni flaconcino da 0,4 mL contiene 2 mg di pegzilarginasi (5 mg di pegzilarginasi per mL).  
Ogni flaconcino da 1 mL contiene 5 mg di pegzilarginasi (5 mg di pegzilarginasi per mL).

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata, o non pegilata, della stessa classe terapeutica (vedere paragrafo 5.1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile/per infusione (iniezione/infusione)

Da incolore a leggermente giallo o rosa, liquido da limpido a leggermente opalescente.

pH: 7,0-7,6

Osmolalità: 250-305 mOsm/kg

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Loargys è indicato per il trattamento del deficit di arginasi 1 (ARG1-D), noto anche come iperargininemia, in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti affetti da malattie metaboliche ereditarie.

#### Posologia

Loargys è indicato per la gestione cronica di pazienti affetti da ARG1-D in associazione ad una gestione personalizzata della malattia, come la restrizione delle proteine alimentari, gli integratori di aminoacidi e il trattamento farmacologico, compresi i sistemi di riduzione dell'azoto.

Loargys deve essere somministrato, alla stessa dose, per infusione endovenosa o iniezione

sottocutanea. Negli studi clinici, il trattamento è stato iniziato come somministrazione endovenosa con successiva transizione alla somministrazione sottocutanea al più presto dopo 8 settimane (vedere paragrafo 5.1).

La dose iniziale raccomandata di Loargys è di 0,1 mg/kg una volta alla settimana. La dose può essere aumentata o diminuita in incrementi di 0,05 mg/kg per conseguire obiettivi terapeutici. Dosi superiori a 0,2 mg/kg alla settimana non sono state studiate in sperimentazioni cliniche nell'ARG1-D.

Prima di iniziare il trattamento deve essere ottenuta una concentrazione plasmatica di arginina al basale. Dopo l'inizio del trattamento, la dose settimanale deve essere aggiustata sulla base delle concentrazioni plasmatiche pre-dose di arginina per mantenere l'arginina plasmatica nell'intervallo di normalità. Per massimizzare il tempo entro l'intervallo normale, gli adattamenti della dose devono mirare a raggiungere un livello pre-dose di arginina plasmatica vicino al limite superiore della norma (ULN) (vedere paragrafo 5.1). L'adattamento della dose deve essere basato in genere su due misurazioni consecutive e la prima valutazione di questo tipo deve essere eseguita dopo 4 settimane di somministrazione. Si raccomanda di monitorare settimanalmente i livelli plasmatici di arginina per 2 settimane dopo ogni adattamento della dose per valutare l'impatto della variazione.

Una volta stabilito il livello di dose personalizzato, si raccomanda di eseguire il monitoraggio della concentrazione plasmatica di arginina conformemente alle visite standard di monitoraggio clinico, a intervalli non superiori a 3-6 mesi.

Per monitorare i livelli di arginina nei pazienti trattati con Loargys devono essere utilizzati metodi validati, in quanto i metodi standard non sono adeguati per controllare l'attività enzimatica residua di pegzilarginasi dopo il campionamento e possono portare a livelli artificialmente bassi di arginina e ad adattamenti della dose non corretti (vedere paragrafo 4.4).

#### Dose dimenticata

Se si dimentica una dose, somministrare Loargys il prima possibile. Ai pazienti non devono essere somministrate 2 dosi per compensare la dose dimenticata e devono trascorrere un minimo di 4 giorni tra una dose e l'altra.

#### Popolazione speciale

##### Popolazione anziana

La sicurezza e l'efficacia di Loargys in pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Compromissione epatica

Non si prevede che la compromissione epatica influisca sul regime posologico raccomandato di Loargys (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di Loargys nei pazienti con insufficienza renale non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non si prevede che la compromissione renale influisca sul regime posologico raccomandato di Loargys (vedere paragrafo 5.2).

##### Popolazione pediatrica

La posologia nella popolazione pediatrica di età pari o superiore ai 2 anni è la stessa di quella utilizzata negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Loargys nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Loargys è indicato per l'infusione endovenosa o l'iniezione sottocutanea e deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Se del caso, la somministrazione sottocutanea a domicilio da parte del paziente o di chi lo assiste può essere presa in considerazione dopo almeno 8 settimane di trattamento, dopo che il rischio di reazioni di ipersensibilità è stato valutato come basso ed è stata stabilita una dose di mantenimento stabile (vedere paragrafo 4.4). Prima dell'autosomministrazione, il paziente o chi lo assiste deve aver ricevuto adeguate istruzioni.

Il flaconcino di Loargys è monouso.

Determinare la dose totale e il volume di Loargys da somministrare (e il numero di flaconcini necessari) in base al peso (kg) e al livello di dose (mg/kg) del paziente.

- Calcolare la dose totale sulla base del livello di dose desiderato in mg/kg e del peso del paziente arrotondato a un numero intero.

$$\text{Dose totale (mg)} = \text{peso del paziente (kg)} \times \text{livello di dose (mg/kg)}$$

- Calcolare il volume di soluzione da somministrare in base alla dose totale e alla concentrazione di soluzione calcolate. Arrotondare il volume calcolato allo 0,1 mL più vicino.

$$\text{Volume di Loargys (mL)} = \frac{\text{Dose totale (mg)}}{\text{Concentrazione della soluzione (5 mg/mL)}}$$

- Calcolare il numero di flaconcini necessari in base al volume calcolato di Loargys. Un flaconcino di Loargys contiene 0,4 mL o 1 mL di soluzione.

### Per somministrazione endovenosa

- Per l'infusione endovenosa, Loargys deve essere diluito e infuso nell'arco di almeno 30 minuti.
- Per le istruzioni sulla preparazione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### Per somministrazione sottocutanea

- Per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità severa al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Reazioni di ipersensibilità

Nei soggetti trattati con Loargys mediante somministrazione endovenosa e sottocutanea si sono

verificate reazioni di ipersensibilità (come tumefazione del viso, eruzione cutanea, rossore, dispnea). Le reazioni si sono generalmente verificate con le prime dosi, ma possono verificarsi anche più avanti nel corso del trattamento (vedere paragrafo 4.8 per ulteriori dettagli).

Le somministrazioni iniziali di Loargys devono essere effettuate sotto osservazione medica.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, deve essere fornito un trattamento medico appropriato e il paziente deve essere monitorato fino alla risoluzione dei segni e dei sintomi. Il trattamento delle reazioni di ipersensibilità può comprendere l'interruzione temporanea della somministrazione o l'abbassamento della velocità di infusione e/o il trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi. Nei casi gravi può essere necessario interrompere la somministrazione e avviare il trattamento con adrenalina. Nei pazienti che in precedenza hanno sviluppato una reazione di ipersensibilità in associazione al trattamento con pegzilarginasi deve essere presa in considerazione la premedicazione con un antistaminico e/o un corticosteroide.

In caso di somministrazione a domicilio da parte di un operatore non sanitario, il paziente deve essere informato dei primi segni di severe reazioni di ipersensibilità, ad es. orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante e ipotensione. Deve essere presa in considerazione la prescrizione di medicinali per il trattamento di una potenziale reazione di ipersensibilità severa. I pazienti devono essere istruiti su cosa fare se manifestano sintomi di ipersensibilità severa, inclusa la necessità di cercare immediata assistenza medica.

#### Monitoraggio dell'arginina plasmatica

Pegzilarginasi interferirà con le analisi di routine del laboratorio relative all'arginina, dando luogo a misurazioni erroneamente basse a causa della degradazione post-raccolta dell'arginina. Il laboratorio di analisi deve essere informato del fatto che il paziente è trattato con un medicinale che metabolizza e riduce i livelli di arginina. Nei pazienti trattati con Loargys devono essere utilizzate alternative procedure di campionamento validate per la misurazione dell'arginina. Ciò comprende i tubi per la raccolta del sangue contrassegnati con la marcatura CE contenenti l'inibitore enzimatico nor-NOHA.

#### Popolazioni non studiate nelle sperimentazioni cliniche

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici in pazienti di mezza età e anziani con compromissione motoria di lunga durata o in pazienti con livelli di arginina prossimi a 200  $\mu\text{M}$  con la sola restrizione dietetica delle proteine. L'estrapolazione degli effetti terapeutici come indicato nella popolazione sottoposta a sperimentazione clinica non è chiara (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti il rapporto beneficio/rischio deve essere determinato su base individuale.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, questo significa che è essenzialmente "privo di sodio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, questo significa che è essenzialmente "privo di potassio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Pegzilarginasi è un enzima umano ricombinante e pertanto non si prevedono interazioni farmaco-farmaco mediate dal citocromo P450.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono disponibili o sono disponibili in numero limitato dati relativi all'impiego di pegzilarginasi in

donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pegzilarginasi non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### Allattamento

Non è noto se pegzilarginasi sia escreta nel latte umano o animale.

Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Loargys tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'uomo. Negli studi condotti su animali, pegzilarginasi ha prodotto effetti sulla spermatogenesi e ha ridotto la fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Loargys non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici sono state reazioni in sede di iniezione (13,6 %) e ipersensibilità (12,5 %).

#### Tabella delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse si è basata sull'esposizione in 48 pazienti affetti da ARG1-D (8 adulti e 40 bambini di età compresa tra 2 e 31 anni al momento dell'arruolamento) con una durata del trattamento fino a circa 5 anni in 3 sperimentazioni cliniche.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi di MedDRA e alla frequenza nella tabella 1. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), molto rara ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

A causa delle dimensioni ridotte della banca dati della popolazione ARG1-D sulla sicurezza dei medicinali (N = 48), non è stato possibile stimare in modo affidabile la frequenza delle reazioni avverse non comuni, rare e molto rare.

**Tabella 1. Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione

#### Descrizione di reazioni avverse particolari

### Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità con sintomi quali tumefazione del viso, eruzione cutanea, rossore e dispnea.

Nelle sperimentazioni cliniche, in caso di somministrazione per via endovenosa, 6 pazienti su 48 (12,5 %) trattati con Loargys hanno manifestato segni e sintomi coerenti con una reazione di ipersensibilità o che possono essere correlati ad una reazione di ipersensibilità. Le reazioni si sono generalmente verificate con le prime dosi. Le reazioni sono state lievi o moderate e si sono risolte spontaneamente o rapidamente dopo trattamento medico standard. Nessuna delle reazioni ha portato alla sospensione del trattamento. Nelle sperimentazioni cliniche, il trattamento preliminare con antistaminici non ad azione sedativa è stato preso in considerazione su base individuale prima della somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, le quali hanno interessato anche i pazienti trattati mediante somministrazione sottocutanea che erano stati premedicati con antistaminici.

### Reazioni in sede di iniezione

Reazioni in sede di iniezione sono state riportate nel 13,6 % (6/44) dei pazienti trattati con Loargys dopo la somministrazione sottocutanea. Segni e sintomi includevano dolore, eritema, tumefazione, irritazione ed eruzione cutanea nel sito di iniezione. Le reazioni nel sito di iniezione sono state di lieve severità e si sono risolte spontaneamente o con cure mediche standard senza interruzione della dose.

### Immunogenicità

Esiste un potenziale di immunogenicità per le proteine terapeutiche peghilate. L'incidenza osservata di anticorpi anti-farmaco (ADA) dipende in larga misura dalla sensibilità e dalla specificità del saggio. In tutte le sperimentazioni cliniche nell'ambito del programma di sviluppo di pegzilarginasi ARG1-D, 12 dei 48 soggetti (25 %) sono risultati positivi agli ADA contro il PEG e/o la porzione proteica di pegzilarginasi, la maggior parte dei quali rilevati subito dopo la prima dose. Non erano disponibili test per la rilevazione di anticorpi neutralizzanti durante il programma di sviluppo clinico. Gli ADA sono stati di natura transitoria e si sono risolti con il proseguimento della terapia. La presenza di ADA è stata associata a cambiamenti transitori nella farmacocinetica (PK) e nella farmacodinamica (PD) di Loargys nei pazienti affetti da ARG1-D.

### Popolazione pediatrica

La maggior parte dei pazienti trattati con pegzilarginasi nel programma di sviluppo di ARG1-D era costituita da una popolazione pediatrica in cui l'88 % (40/48) era costituito da bambini e adolescenti (di età compresa tra 2 e 18 anni). Il profilo di sicurezza di pegzilarginasi presentato nel paragrafo sulla sicurezza è quindi considerato rappresentativo della popolazione pediatrica di età superiore ai 2 anni.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

I potenziali effetti di un sovradosaggio sarebbero probabilmente un effetto farmacologico esagerato di pegzilarginasi, con conseguenti livelli plasmatici di arginina anormalmente bassi (vedere paragrafo 5.3).

In una sperimentazione oncologica di fase 1 in soggetti con tumori solidi in fase avanzata, un soggetto ha ricevuto inavvertitamente 1,6 mg/kg di pegzilarginasi (16 volte la dose iniziale raccomandata di 0,1 mg/kg nei pazienti affetti da ARG1-D). Il soggetto ha sviluppato nausea, vomito, diarrea e stanchezza ed è stato trattato con cure di supporto endovenose senza sequele.

I pazienti che hanno presumibilmente ricevuto un sovradosaggio devono essere attentamente monitorati e devono essere avviate misure generali di sostegno.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, enzimi.  
Codice ATC: A16AB24

#### Meccanismo d'azione

ARG1-D è una malattia metabolica ereditaria caratterizzata da carenza dell'enzima arginasi 1 e associata all'incremento persistente dell'arginina plasmatica che porta a manifestazioni della malattia e alla progressione dei sintomi clinici.

Pegzilarginasi è un enzima umano arginasi 1 ricombinante sostituito dal cobalto, coniugato a vettori mPEG da 5 kDa, con un grado di sostituzione di 6-12 moli di mPEG per mole di proteina. La massa molecolare della proteina coniugata è di circa 224-344 kDa. Il vettore mPEG riduce la clearance di pegzilarginasi, prolungando l'emivita e mantenendo nel contempo le funzioni dell'enzima. Pegzilarginasi è destinata a sostituire l'attività dell'enzima arginasi 1 umano carente nei pazienti affetti da ARG1-D. È stato dimostrato che pegzilarginasi riduce rapidamente e in maniera sostenuta l'arginina plasmatica e la converte in urea e ornitina.

#### Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di pegzilarginasi sono stati valutati negli adulti e nei soggetti pediatrici affetti da ARG1-D in una serie di dosi somministrate sia per via endovenosa sia per via sottocutanea.

La somministrazione endovenosa di pegzilarginasi ha determinato riduzioni precoci dei livelli di arginina plasmatica con tempo mediano al nadir (livello minimo di arginina) di 2-5 ore. Si prevede che l'arginina plasmatica raggiungerà lo stato stazionario alla settimana 8 o prima di tale settimana (vedere la figura 1). Non si prevede che il tempo necessario per raggiungere questi livelli sia influenzato dal valore al basale di arginina plasmatica o dalla via di somministrazione.

I livelli plasmatici di arginina sono rimasti controllati dopo il passaggio dalla somministrazione per via endovenosa a quella per via sottocutanea alla stessa dose, e la somministrazione per via sottocutanea ha portato ad un minor numero e più brevi episodi di ipoargininemia indotta da pegzilarginasi.

Un corrispondente aumento significativo dei livelli plasmatici di ornitina e una diminuzione dei livelli del composto di guanidinici plasmatici sono stati dimostrati con il trattamento di pegzilarginasi. Il trattamento con pegzilarginasi non agisce direttamente sugli elevati livelli plasmatici di ammoniaca.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di pegzilarginasi sono state valutate in uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (CAEB1102-300A, "Studio 300A") che comprendeva 32 soggetti pediatrici e adulti di età compresa tra 2 e 29 anni al momento dell'arruolamento con ARG1-D. I soggetti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere pegzilarginasi o placebo per via endovenosa una volta alla settimana a una dose iniziale di 0,1 mg/kg e sottoposti a modifiche graduali della dose in un



intervallo compreso tra 0,05 mg e 0,2 mg/kg. Per tutto il periodo di sperimentazione, tutti i soggetti dovevano continuare a seguire il regime alimentare precedentemente prescritto e i sistemi di riduzione dell'ammoniaca.

L'endpoint primario ha valutato la riduzione rispetto al basale dell'arginina plasmatica nei soggetti trattati con pegzilarginasi rispetto al placebo alla settimana 24. I principali endpoint secondari che valutavano la mobilità funzionale erano la Gross Motor Function Measure Part E (GMFM-E, camminare, correre, saltare) ed il 2-minute walk test (2MWT). Inoltre, sono stati valutati come endpoint secondari, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto livelli plasmatici di arginina inferiori all'obiettivo per linee guida di trattamento (< 200 µM) e all'interno dell'intervallo normale, nonché l'effetto su GMFM Parte D (GMFM-D, stare in piedi).

Il trattamento con pegzilarginasi ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'arginina plasmatica rispetto al placebo ( $p < 0,0001$ ) dopo 24 settimane di trattamento (tabella 2 e figura 1). Sono stati raggiunti livelli di arginina plasmatica al di sotto dell'obiettivo raccomandato dalle linee guida e all'interno dell'intervallo normale nel 90,5 % dei soggetti trattati con pegzilarginasi rispetto allo 0 % dei soggetti nel braccio del placebo (tabella 2 e figura 1).

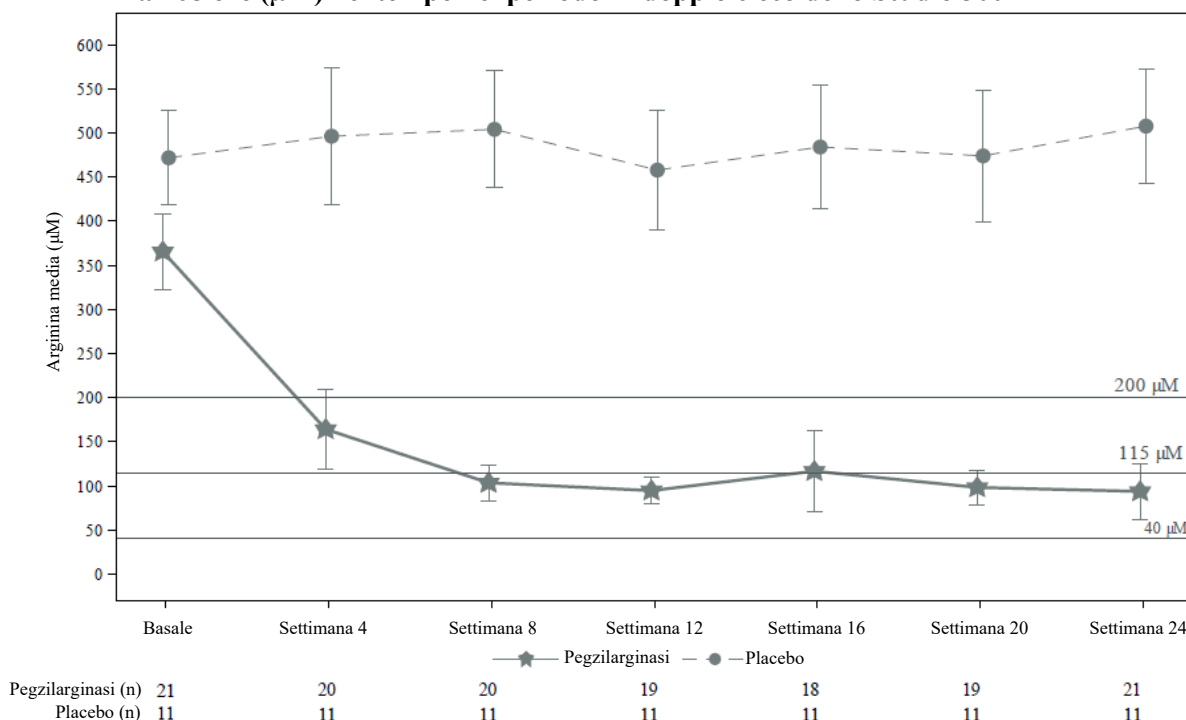
**Tabella 2. Analisi degli endpoint plasmatici di arginina durante lo studio 300A, periodo in doppio cieco**

	<b>Pegzilarginasi (n=21)</b>		<b>Placebo (n=11)</b>	
<b>Endpoint primario: variazione dal basale alla settimana 24 (log-trasformato)</b>				
	<b>Basale</b>	<b>Settimana 24</b>	<b>Basale</b>	<b>Settimana 24</b>
n.	21	21	11	11
Media geometrica (µM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Riduzione stimata alla settimana 24 rispetto al basale (IC al 95 %)	76,7 % (-146,7 %; 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %; 232,4 %)	
Riduzione stimata di pegzilarginasi alla settimana 24 rispetto al placebo (IC al 95 %) <sup>a</sup>	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
valore p <sup>a</sup>	< 0,0001			
<b>Percentuale di soggetti che hanno raggiunto i livelli obiettivo di arginina plasmatica alla settimana 24</b>				
Percentuale di soggetti che hanno raggiunto i livelli obiettivo di arginina raccomandati nelle linee guida (< 200 µM)	19 (90,5 %)		0 (0 %)	
Percentuale di soggetti che hanno raggiunto i livelli-obiettivo normali di arginina (definiti come < 115 µM)	19 (90,5 %)		0 (0 %)	

<sup>a</sup>Sulla base di un MMRM con visita, trattamento di sperimentazione randomizzata nonché interazione tra visita e trattamento di sperimentazione randomizzata sotto forma di effetti e valore basale registrato incluso come covariata. Tipo di struttura di covarianza predefinita = non strutturata. La riduzione percentuale stimata per la settimana 24 si basava sul rapporto medio geometrico e su una IC del 95 % di accompagnamento;

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; CV = coefficiente di variazione.

**Figura 1 Riepilogo della media dei minimi quadrati (IC 95 %) dei livelli di arginina post-dose a 168 ore ( $\mu\text{M}$ ) nel tempo nel periodo in doppio cieco dello Studio 300A**



Nota bene: raccomandazione medica di orientamento per l'arginina plasmatica:  $<200 \mu\text{M}$ ; intervallo normale definito come  $40-115 \mu\text{M}$  nella sperimentazione clinica. L'ultima osservazione riportata (LOCF) è stata utilizzata per i valori mancanti durante la settimana 24.

Il trattamento con pegzilarginasi ha inoltre determinato tendenze numeriche di miglioramento della mobilità rispetto al placebo dopo 24 settimane, come valutato dalle prestazioni di GMFM-E, 2MWT e GMFM-D (tabella 3).

Alla settimana 24, un maggior numero di soggetti trattati con pegzilarginasi ha soddisfatto i criteri di risposta definiti per l'arginina e in molteplici domini di mobilità. Otto dei 17 soggetti valutabili trattati con pegzilarginasi hanno soddisfatto i criteri di risposta in  $\geq 2$  valutazioni della funzione neuromotoria in combinazione con la normalizzazione dei livelli di arginina plasmatica, e 6 dei rispondenti non hanno registrato alcun peggioramento in nessuna valutazione. Senza il trattamento con pegzilarginasi, nessun soggetto ha soddisfatto i criteri di risposta clinica su 2 o più esiti clinici.

**Tabella 3. Analisi degli endpoint di mobilità secondaria del periodo in doppio cieco dello studio 300A**

	<b>Pegzilarginasi (n=21)</b>	<b>Placebo (n=11)</b>
<b>Voce E GMFM (variazione dal basale alla settimana 24)</b>		
n.	20	11
Media (DS)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Media LS	4,2	-0,4
95 % IC per la media LS	0,8; 7,6	-4,9; 4,2
Differenza media dei minimi quadrati (pegzilarginasi – placebo) (IC al 95 %)	4,6 (-1,1, 10,2)	
<b>2MWT (variazione dal basale alla settimana 24)</b>		
n.	19	10
Media (DS)	7,3 (30,64) metri	2,7 (19,66) metri
Media LS	7,4	1,9
95 % IC per la media LS	-5,0; 19,8	-15,2; 19,1
Differenza media dei minimi quadrati (pegzilarginasi – placebo) (IC al 95 %)	5,5 (-15,6; 26,7)	
<b>GMFM elemento D (cambiamento dal valore di base alla settimana 24)</b>		
n.	20	10
Media (DS)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Media LS	2,7	0,4
Differenza media dei minimi quadrati (pegzilarginasi – placebo) (IC al 95 %)	2,3 (-0,4; 4,9)	

Abbreviazioni: 2MWT = 2-minute walk test, test della camminata di 2 minuti; IC = intervallo di confidenza; GMFM = Gross Motor Function Measure, misurazione della funzione motoria lorda; LS = minimi quadrati, MMRM = mixed model repeated measures, misure ripetute di modello misto; DS = deviazione standard; SE = errore standard.

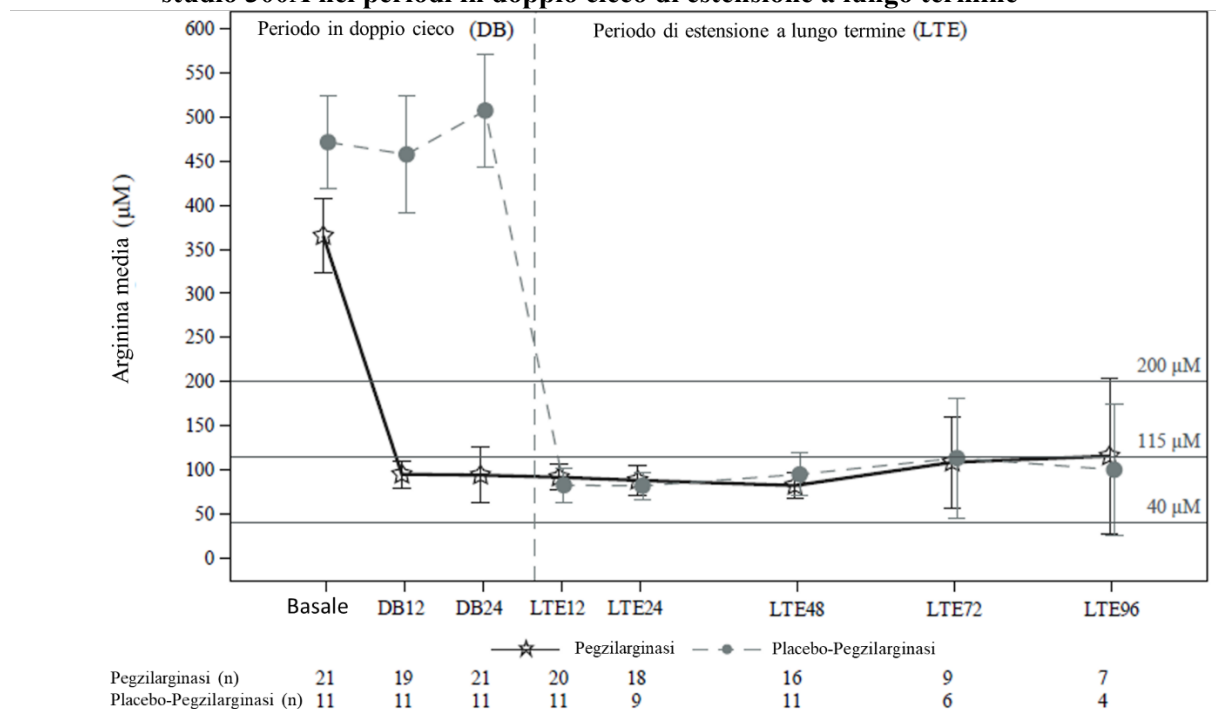
Nota bene: salvo diversa indicazione, le stime basate su modelli (medie LS, differenze, IC al 95 % e valori p) si basano su un'analisi MMRM con visita, trattamento sperimentale randomizzato nonché interazione tra la visita e il trattamento randomizzato della sperimentazione e il valore di riferimento come covariati. Tipo di struttura di covarianza predefinita = non strutturata.

### Trattamento a lungo termine di ARG1-D

I soggetti pediatrici e gli adulti che hanno partecipato al periodo in doppio cieco dello studio 300A erano idonei a continuare il trattamento in un periodo di estensione in aperto con un trattamento a base di pegzilarginasi una volta alla settimana. Trentuno (n=20 pegzilarginasi e n=11 placebo) dei 32 soggetti sono entrati nel periodo di estensione. I soggetti precedentemente trattati con pegzilarginasi sono passati alla somministrazione sottocutanea non prima di 8 settimane di trattamento endovenoso. La durata mediana dell'esposizione a pegzilarginasi nel periodo di estensione a lungo termine, escluso il periodo in doppio cieco di 24 settimane, è stata di 94 settimane (intervallo: da 62 a 152 settimane).

Durante l'estensione in aperto, i soggetti che avevano precedentemente ricevuto pegzilarginasi hanno dimostrato miglioramenti sostenuti nei livelli plasmatici di arginina, nei punteggi GMFM-E e GMFM-D e nella 2MWT. Anche i soggetti randomizzati inizialmente al placebo e trattati con pegzilarginasi nel periodo di estensione in aperto hanno mostrato riduzioni simili rispetto al basale nei livelli medi di arginina plasmatica (figura 2).

**Figura 2 Riepilogo dei livelli medi di arginina post-dose a 168 ore ( $\mu\text{M}$ ) nel tempo nello studio 300A nei periodi in doppio cieco di estensione a lungo termine**



Nota bene: viene visualizzato un intervallo di confidenza del 95 % della media; raccomandazione medica di orientamento per l'arginina plasmatica:  $<200 \mu\text{M}$ ; intervallo normale definito come  $40\text{-}115 \mu\text{M}$  nella sperimentazione clinica. Per i valori mancanti durante la settimana 24 (DB24) è stata usata l'ultima osservazione riportata (LOCF).  
 Abbreviazioni: DB = periodo in doppio cieco; LTE = periodo di estensione a lungo termine.

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Loargys in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'iperargininemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agencia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche (PK) di pegzilarginasi sono state valutate a seguito di somministrazione endovenosa e sottocutanea in adulti e soggetti pediatrici con ARG1-D. Per caratterizzare la farmacocinetica di pegzilarginasi è stata utilizzata l'analisi PK della popolazione.

I seguenti parametri farmacocinetici allo stato stazionario sono stati ottenuti utilizzando il modello PK della popolazione finale (tabella 4). Il modello farmacocinetico finale si basava sui dati ottenuti da 20 soggetti di sesso femminile e 17 soggetti di sesso maschile di età compresa tra 2 e 31 anni con peso corporeo compreso tra 12,2 e 76,7 kg. Nelle sperimentazioni cliniche, l'intervallo di dosaggio è stato di  $0,015\text{-}0,2 \text{ mg/kg}$ . La dose simulata nel modello era di  $0,1 \text{ mg/kg}$  per 5 settimane.

**Tabella 4. Parametri farmacocinetici allo stato stazionario**

	Pegzilarginasi	
	Endovenosa	Sottocutanea
Esposizione allo stato stazionario [C <sub>max</sub> (µg/mL)]*	2,48 (19.9%)	0,579 (19.9%)
Esposizione allo stato stazionario [AUC <sub>0-168</sub> (h×µg/mL)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t <sub>max</sub> (h)**	0,25^	34 (22,0 – 46,0)

Abbreviazioni: AUC<sub>0-168</sub>= area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 a 168 ore; C<sub>max</sub>= concentrazione massima osservata; t<sub>1/2</sub>= dimezzamento; t<sub>max</sub>= tempo di concentrazione massima

\* I dati visualizzati sono la media geometrica e il coefficiente geometrico di variazione (%)

\*\* dati visualizzati come [mediana (intervallo)]

In caso di somministrazione endovenosa, il t<sub>max</sub> corrisponde al tempo del primo campione farmacocinetico misurato. In queste simulazioni, il primo campione farmacocinetico è stato fissato al termine dell'infusione (0,25 ore dopo la dose) per tutti i soggetti senza variabilità.

Sono state effettuate simulazioni per un paziente con un peso corporeo di 31 kg.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta media è stata del 57 % e la concentrazione massima è stata raggiunta circa 34 ore dopo la somministrazione. L'esposizione a pegzilarginasi aumenta in modo approssimativamente proporzionale alla dose con farmacocinetica lineare in un intervallo di dosi da 0,04 a 0,2 mg/kg per via endovenosa e da 0,06 a 0,2 mg/kg per via sottocutanea. Dopo la somministrazione settimanale è stato osservato un accumulo trascurabile.

### Distribuzione

Pegzilarginasi si distribuisce principalmente nel sistema vascolare, con un volume totale di distribuzione di circa 47 mL/kg, simile al volume sierico umano. La migliore modalità di descrizione della farmacocinetica è risultata essere un modello di popolazione-PK composto da due compartimenti (centrale e periferico).

### Eliminazione

Pegzilarginasi è un enzima umano ricombinante peghilato. Per consentire la somministrazione una volta alla settimana, il PEG è stato utilizzato come vettore per prolungare l'emivita di pegzilarginasi rispetto all'arginasi endogena. Sulla base di un'analisi PK della popolazione, pegzilarginasi ha un tempo di dimezzamento pari a circa 50 ore. Si prevede che l'enzima venga metabolizzato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche. Pegzilarginasi utilizza un PEG da 5 kDa che viene eliminato attraverso la filtrazione glomerulare renale in pazienti con funzionalità renale normale.

### Popolazioni speciali

L'età e il sesso non sono risultati essere covariate significative una volta tenuto conto del peso corporeo. Gli anti-PEG ADA sono stati considerati un'importante covariata sulla clearance; tuttavia, questo effetto è stato osservato con le dosi iniziali e si prevede che l'esposizione allo stato stazionario non sarà interessata.

### Compromissione renale

Pegzilarginasi non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale. Non si può escludere che l'eliminazione del PEG sia diminuita nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

### Compromissione epatica

Pegzilarginasi non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. Si prevedono variazioni

nella clearance dell'enzima in quanto pegzilarginasi viene metabolizzata da percorsi catabolici.

### Peso corporeo

Nel complesso, il peso corporeo ha avuto un impatto minimo (< 20 %) sull'esposizione a pegzilarginasi quando il dosaggio è basato sul peso.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicologia e/o farmacologia animale

In studi di tossicologia a dose singola e ripetuta, nonché in studi di tossicità riproduttiva e per lo sviluppo con pegzilarginasi, sono state osservate perdita dell'appetito dose-dipendente e riduzione dell'aumento di peso corporeo attribuite a deplezione marcata e prolungata di arginina al di sotto del range normale in animali normali (topi, ratti, conigli e scimmie). Questi risultati sono stati reversibili dopo la cessazione della somministrazione.

Negli studi a lungo termine con pegzilarginasi, sono state rilevate tossicità riproduttive maschili in un'unica specie di ratti giovani sani. Tra i principali risultati avversi a dosi  $\geq 0,3$  mg/kg si sono annoverate diminuzione del peso dei testicoli, delle vescicole seminali, degli epididimi e della prostata; nei tubuli seminiferi si è riscontrata atrofia. I risultati relativi al peso degli organi dei ratti maschi erano reversibili. L'istopatologia ha confermato i risultati nei testicoli e negli epididimi, che non sono stati reversibili nel periodo di guarigione di 6 settimane; tuttavia, è opportuno osservare che il normale ciclo spermatico è di 9 settimane. Questi effetti potrebbero essere dovuti a una farmacologia esagerata in animali normali con livelli normali di arginina in circolo al basale. Tuttavia, la rilevanza per l'uomo non è chiara.

### Tossicologia della riproduzione e dello sviluppo

Gli studi condotti con pegzilarginasi in ratti e conigli con livelli normali di arginina in circolo hanno dimostrato tossicità riproduttiva materna, associata a diminuzioni prolungate delle concentrazioni plasmatiche di arginina al di sotto del range normale durante la gestazione. Le tossicità associate alla farmacologia esagerata e prolungata nelle femmine gravide erano una diminuzione del peso corporeo materno, del consumo di cibo e del peso medio dell'utero gravido nonché il ritardo di crescita fetale secondario associato.

In studi di tossicologia dello sviluppo pre- e postnatale in ratti con normali livelli di arginina in circolo, la prole di ratto maschio di femmine allattanti a cui è stata somministrata 1 mg/kg di pegzilarginasi (circa 7 volte l'esposizione umana basata sull'AUC) ha rivelato deficit probabilmente dovuti a effetti secondari legati a una farmacologia esagerata in animali con normali livelli di arginina in circolo (vedere paragrafo 4.6).

### Fertilità

Durante le valutazioni della fertilità condotte in animali normali con livelli di arginina in circolazione normale, i ratti maschi a cui veniva somministrata una dose di 1 mg/kg hanno mostrato una diminuzione della produzione di spermatozoi e della motilità. Inoltre, nei ratti femmina naïve accoppiati a maschi trattati a 1 mg/kg/dose per le 8 settimane precedenti l'accoppiamento, gli effetti correlati a pegzilarginasi hanno comportato una riduzione significativa dei siti di impianto uterino e una maggiore perdita prima dell'impianto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Potassio diidrogeno fosfato  
Fosfato dipotassico  
Glicerolo  
Acido cloridrico (per la correzione del pH)  
Sodio idrossido (per la correzione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## **6.3 Periodo di validità**

### Flaconcino integro

3 anni

Una volta tolto dal frigorifero, Loargys può essere conservato per 2 ore a temperatura ambiente fino a 25 °C.

### Dopo la preparazione

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 2 ore quando il prodotto è conservato a temperatura ambiente fino a 25 °C o fino a 4 ore se conservato refrigerato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Se il prodotto non è utilizzato entro questi termini, deve essere smaltito. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la preparazione.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la preparazione/diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni confezione contiene 1 flaconcino con 0,4 mL o 1 mL di soluzione iniettabile/per infusione.

0,4 mL di soluzione iniettabile/per infusione in un flaconcino di vetro di tipo 1 da 3 mL con tappo di gomma clorobutilica rivestita di Fluorotec, sigillo in alluminio e capsula di chiusura a strappo blu.

1 mL di soluzione iniettabile/per infusione in un flaconcino di vetro di tipo 1 da 5 mL con tappo di gomma clorobutilica rivestita di Teflon, sigillo in alluminio e capsula a strappo bianca.

Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Non agitare.

Loargys è indicato per l'infusione endovenosa o l'iniezione sottocutanea e deve essere somministrato da un operatore sanitario. Se del caso, può essere presa in considerazione la somministrazione sottocutanea a domicilio da parte del paziente o di chi lo assiste (vedere paragrafo 4.2).

Utilizzare la tecnica asettica per la preparazione e la somministrazione di Loargys.

#### Istruzioni per la preparazione

- Determinare il volume totale di Loargys da somministrare (e il numero di flaconcini necessari) in base al peso e al livello di dosaggio del paziente (vedere paragrafo 4.2).
- Rimuovere il(i) flaconcino(i) dal frigorifero in modo che raggiunga(no) la temperatura ambiente.
- Prima della somministrazione controllare visivamente il flaconcino per verificare l'eventuale presenza di particelle o alterazione del colore. Loargys è un liquido da incolore a leggermente giallo o leggermente rosa, da limpido a leggermente opalescente, sostanzialmente privo di particelle estranee visibili. Smaltire il flaconcino, o i flaconcini, che non corrispondono a questo aspetto.
- Prelevare la dose prevista nella siringa. Vedere paragrafo 6.3 per le condizioni di conservazione.

#### Per somministrazione endovenosa

- Diluire con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per ottenere il volume desiderato di infusione (concentrazione massima di pegzilarginasi 0,5 mg/mL).
- Somministrare l'infusione endovenosa per almeno 30 minuti.
- Non miscelare altri medicinali con Loargys né somministrare contemporaneamente altri medicinali attraverso la stessa sede di accesso per via endovenosa.

#### Per somministrazione sottocutanea

- Somministrare la soluzione non diluita come iniezione sottocutanea nell'addome, nella parte laterale della coscia o nella parte laterale o posteriore della parte superiore delle braccia. Cambiare a rotazione le sedi di iniezione tra una dose e l'altra. Non iniettare nel tessuto cicatriziale o nelle zone arrossate, infiammate o tumefatte.
- In caso di iniezione nell'addome, evitare la zona che circonda direttamente l'ombelico.
- Se è necessaria più di un'iniezione per una singola dose di Loargys, le sedi di iniezione devono essere distanti almeno 3 cm l'uno dall'altro.

Smaltire la parte non utilizzata del medicinale.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stoccolma  
Svezia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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



## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/12/2023

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Immedica Pharma AB  
Solnavägen 3H  
113 63 Stoccolma  
Svezia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'immissione in commercio di Loargys in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma di informazione, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del suddetto programma, con l'autorità nazionale competente.

Il programma di informazione mira a fornire a coloro che non sono operatori sanitari (pazienti e prestatori di assistenza) istruzioni in merito a tecniche di somministrazione adeguate ad affrontare il rischio potenziale di errori terapeutici e a ridurre al minimo il rischio potenziale di reazione grave di ipersensibilità.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, in ciascuno Stato membro in cui Loargys è commercializzato, tutti i pazienti o prestatori di assistenza che dovrebbero somministrare Loargys come iniezione sottocutanea nel contesto domestico ricevano il seguente materiale informativo:

- Guida all'iniezione per pazienti e prestatori di assistenza

Tale materiale informativo, destinato ai pazienti e ai prestatori di assistenza, deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- istruzioni sull'importanza di una corretta manipolazione, preparazione e somministrazione di Loargys per ridurre il rischio di errori terapeutici;
- una descrizione dettagliata di come preparare e somministrare Loargys;
- una descrizione dei segni e dei sintomi delle reazioni di ipersensibilità gravi;
- una descrizione dell'azione raccomandata in caso di comparsa di segni e sintomi di ipersensibilità;
- informazioni sull'importanza della segnalazione degli effetti indesiderati, tra cui ipersensibilità ed errori terapeutici.

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento (CE) n. 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di raccogliere informazioni sull'efficacia a lungo termine/sugli esiti clinici nei pazienti con carenza di arginasi 1 (ARG1-D) trattati con pegzilarginasi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio sui pazienti, sulla base dei dati provenienti da un registro, e presentarne i risultati.	Annualmente (con rivalutazione annuale)
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza a lungo termine di pegzilarginasi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio su pazienti con carenza di arginasi 1 (ARG1-D) sulla base dei dati provenienti da un registro.	Annualmente (con rivalutazione annuale)
Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di pegzilarginasi nel trattamento della carenza di arginasi 1 (ARG1-D) negli adulti, negli adolescenti e nei bambini, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su eventuali nuove informazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia di tale sostanza.	Annualmente (con rivalutazione annuale)

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA DI CARTONE

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Loargys 5 mg/mL soluzione per iniezione/infusione  
Pegzilarginasi

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 5 mg di pegzilarginasi.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, dipotassio fosfato, glicerolo, acido cloridrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile/per infusione

1 flaconcino da 0,4 mL  
2 mg/0,4 mL

1 flaconcino da 1 mL  
5 mg/1 mL

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso sottocutaneo o endovenoso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Immedica Pharma AB

113 63 Stoccolma

Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1774/001

EU/1/23/1774/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Loargys 5 mg/mL, iniezione/infusione  
pegzilarginasi  
S.c., per via endovenosa

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo, uso endovenoso

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

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

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Loargys 5 mg/mL soluzione per iniezione/infusione Pegzilarginasi

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Loargys e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Loargys
3. Come viene somministrato Loargys
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Loargys
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è Loargys e a cosa serve

Loargys contiene il principio attivo pegzilarginasi, che è un enzima umano modificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il medicinale è utilizzato per il trattamento del deficit di arginasi 1 (ARG1-D), noto anche come iperargininemia, in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

I pazienti affetti da ARG1-D presentano bassi livelli di un enzima denominato arginasi. Questo enzima aiuta l'organismo a controllare i livelli di arginina, un aminoacido di cui l'organismo ha bisogno per produrre proteine. Se l'arginina non è controllata, può accumularsi nell'organismo e causare sintomi, come problemi di controllo muscolare.

Loargys è utilizzato in combinazione con altri metodi di gestione della malattia. Questi possono includere:

- una dieta povera di proteine;
- integratori alimentari con aminoacidi essenziali
- medicinali per gestire altri sintomi della malattia, come i medicinali che riducono i livelli di ammoniaca nell'organismo.

#### Come funziona Loargys

Pegzilarginasi, il principio attivo di Loargys, agisce in modo simile all'enzima naturale arginasi, che manca o non funziona correttamente nei pazienti affetti da ARG1-D. Questo riduce i livelli di arginina nel sangue, riducendo in tal modo i sintomi della malattia.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Loargys

##### Non prenda Loargys

- se ha avuto una grave reazione allergica a pegzilarginasi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### **Avvertenze e precauzioni**

Loargys può provocare reazioni allergiche. È più probabile che ciò si verifichi dopo le prime dosi, ma può verificarsi anche più avanti nel corso del trattamento.

Se possibile, interrompa immediatamente la somministrazione e segua le indicazioni del medico, cercando immediata assistenza medica se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di grave reazione allergica: orticaria, prurito generalizzato, senso di costrizione toracica, respirazione difficoltosa o bassa pressione sanguigna. Il medico può decidere che lei ha bisogno di un trattamento terapeutico supplementare per prevenire o trattare una reazione allergica.

Durante il trattamento, il medico effettuerà esami del sangue per verificare quale dose di Loargys sia corretta per lei.

### **Bambini e adolescenti**

Il medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 2 anni, poiché non è noto se Loargys sia sicuro ed efficace in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e Loargys**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. L'uso di Loargys non è raccomandato in caso di gravidanza.

Non è noto se il medicinale passi nel latte materno. Se sta allattando, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Loargys non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **Loargys contiene sodio e potassio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, questo significa che è essenzialmente "privo di sodio". Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, questo significa che è essenzialmente "privo di potassio".

## **3. Come viene somministrato Loargys**

Loargys le sarà somministrato da un operatore sanitario. Il medico deciderà la quantità di Loargys che le verrà somministrata.

La dose iniziale raccomandata di Loargys è di 0,1 mg per chilogrammo di peso corporeo, da assumere una volta alla settimana. La dose può essere aumentata o ridotta dal medico per tenere sotto controllo i livelli di arginina nel sangue. Il medico effettuerà regolarmente esami del sangue per controllare i livelli di arginina e, se necessario, modificare la dose.

Loargys è somministrato come infusione (goccia a goccia) direttamente nella vena o come iniezione sottocutanea, secondo quanto ritenuto opportuno dal medico.

Il medico può decidere che Loargys può esserle somministrato a casa, sotto forma di iniezione sottocutanea. Dopo aver ricevuto istruzioni dal medico o dall'infermiere, può praticarsi l'iniezione di Loargys da solo (vedere le istruzioni nel paragrafo 7 di seguito).

Usi sempre questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio

illustrativo o le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

#### **Se prende più Loargys di quanto deve**

Il medico si assicurerà che lei prenda la giusta quantità di Loargys. Se le è stata somministrata una quantità eccessiva di Loargys, i livelli di arginina nel sangue potrebbero diventare troppo bassi. I sintomi possono includere nausea, vomito, diarrea e stanchezza. Se lei o il suo medico sospetta che le sia stato somministrato più Loargys di quanto avrebbe dovuto, deve essere attentamente monitorato e deve esserle somministrato il trattamento necessario.

#### **Se dimentica di prendere Loargys**

Se ha dimenticato una dose di Loargys, contatti il medico per programmare la dose successiva il prima possibile. Non le deve essere somministrata una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose e devono trascorrere almeno 4 giorni tra una dose e l'altra.

#### **Se interrompe il trattamento con Loargys**

Il medico deciderà se deve interrompere l'assunzione di Loargys. Se interrompe il trattamento con Loargys, è probabile che il livello di arginina nel sangue aumenti nuovamente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Molto comune** (può interessare più di una 1 persona su 10):

- reazione al sito di iniezione. I sintomi possono includere dolore, gonfiore, irritazione, arrossamento ed eruzione cutanea intorno al sito di iniezione.
- reazione allergica (ipersensibilità). I sintomi possono includere gonfiore del viso, eruzione cutanea, arrossamento improvviso della pelle (rossore) e respiro corto (dispnea).

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Loargys**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta tolto dal frigorifero, Loargys può essere conservato per 2 ore a temperatura ambiente fino a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Loargys

- Il principio attivo è pegzilarginasi.
- Ogni flaconcino da 0,4 mL contiene 2 mg di pegzilarginasi.
- Ogni flaconcino da 1 mL contiene 5 mg di pegzilarginasi.
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, dipotassio fosfato, glicerolo, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili. Loargys contiene sodio e potassio (cfr. sezione 2).

### Descrizione dell'aspetto di Loargys e contenuto della confezione

Loargys è un liquido da incolore a leggermente giallo o leggermente rosa, da limpido a leggermente opalescente (perlaceo), in un flaconcino di vetro trasparente.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino con 0,4 ml o 1 mL di soluzione iniettabile/per infusione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Immedica Pharma AB  
113 63 Stoccolma  
Svezia

### Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

È possibile trovare questo foglio illustrativo e i materiali di formazione approvati dalle autorità regolatorie su questo medicinale anche effettuando una scansione del codice QR riportato di seguito con uno smartphone o tramite il sito web <http://www.loargyspatient.eu>



## 7. Istruzioni per l'uso

Le fasi riportate di seguito descrivono come preparare e somministrare Loargys a casa, per iniezione

sottocutanea. Se si sta iniettando questo medicinale a se stesso, riceverà istruzioni su come preparare e iniettare Loargys da parte del medico o dell'infermiere.

Non si inietti questo medicinale da solo, a meno che non abbia ricevuto istruzioni e non abbia compreso le fasi.

Il medico le prescriverà la dose corretta e le dirà il volume (in mL) da iniettare. Potrebbe essere necessario più di un flaconcino per ottenere la dose corretta e potrebbe essere necessario suddividere la dose totale in più di un'iniezione. Il medico o l'infermiere le dirà esattamente cosa è giusto per lei.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso, utilizzi sempre uno o più flaconcini nuovi per ciascuna dose.

Loargys non deve essere miscelato con altre soluzioni per iniezione o infusione.

Non agitare.

### Preparazione

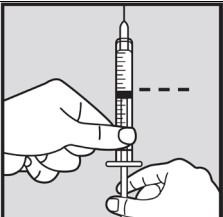
Si assicuri di disporre di tutto il necessario per l'iniezione, o le iniezioni:

- flaconcini di Loargys;
- una siringa graduata;
- 1 ago grande (ad es. calibro 18) per flaconcino, per prelevare la dose;
- 1 ago piccolo (ad es. calibro 26-27) per iniezione;
- salviette alcoliche;
- tampone di garza;
- cerotto, se necessario;
- contenitore per oggetti taglienti.

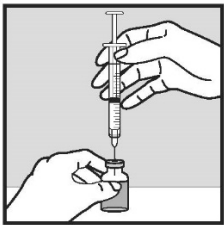

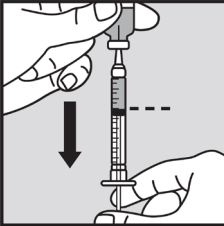
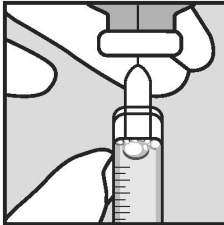
1. Controllare il nome e il dosaggio del(i) flaconcino(i) per assicurarsi che contenga/che contengano il medicinale corretto e assicurarsi di avere il numero corretto di flaconcini a portata di mano. Verificare la data di scadenza sulla scatola. Non utilizzare se il prodotto è scaduto.
2. Togliere il flaconcino, o i flaconcini, di Loargys non aperti dal frigorifero <b>da 15 a 30 minuti</b> prima dell'iniezione per consentire alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente. Non utilizzare calore esterno.
3. Lavarsi le mani
4. La soluzione nel flaconcino deve essere da incolore a leggermente gialla o leggermente rosa, da limpida a leggermente opalescente (perlata). Non usare se la soluzione è torbida o contiene particelle visibili.
5. Collocare il flaconcino su una superficie piana pulita. Rimuovere la capsula di chiusura a strappo di plastica dal flaconcino.
6. Pulire la parte superiore del flaconcino con un batuffolo imbevuto di alcool e lasciar asciugare all'aria. Non toccare la parte superiore del flaconcino o lasciare che entri in contatto con qualcos'altro una volta pulito.

### Prelevare la soluzione dal flaconcino:

1. Applicare un ago grande alla siringa graduata. Togliere il tappo dell'ago.
2. Tirare indietro lo stantuffo per aspirare aria nella siringa graduata, pari al volume da aspirare dal flaconcino (in mL).

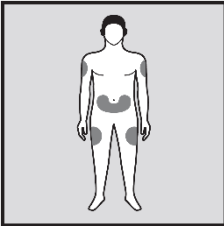

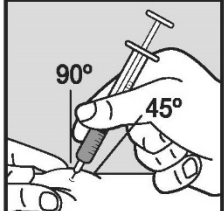
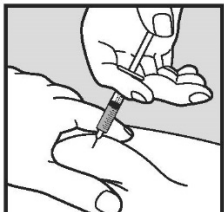




<p>3. Tenere il flaconcino su una superficie piana, inserire lentamente l'ago attraverso il sigillo di gomma all'interno del flaconcino.</p> <p><b>a) Per un solo flaconcino o per il primo flaconcino:</b> la punta dell'ago non deve venire a contatto con la soluzione per evitare la formazione di schiuma. Proseguire con il passaggio 4.</p> <p><b>b) Per i flaconcini successivi:</b> capovolgere il flaconcino, assicurarsi che la punta dell'ago si trovi nello spazio d'aria sopra la soluzione per evitare la formazione di schiuma.</p>	
<p>4. Spingere lentamente lo stantuffo per iniettare l'aria nel flaconcino.</p>	
<p>5. Mantenere l'ago nel flaconcino e tenerlo capovolto. Con l'ago nella soluzione, tirare lentamente lo stantuffo fino al segno corrispondente al volume necessario.</p>	
<p>6. Prima di rimuovere l'ago dal flaconcino, controllare la soluzione nella siringa per rilevare la presenza di bolle d'aria. In presenza di bolle, continuare a tenere il flaconcino capovolto con l'ago rivolto verso l'alto. Picchiare delicatamente il cilindro della siringa con il dito; una volta che tutte le bolle d'aria sono situate in alto, spingere delicatamente lo stantuffo per far uscire le bolle attraverso l'ago.</p>	
<p>7. Controllare la dose (in mL) con i segni della scala graduata riportata sulla siringa per verificare di aver aspirato la quantità corretta di soluzione.</p>	
<p>8. Estrarre l'ago dal flaconcino, rimettere il tappo sull'ago e gettarlo nel contenitore per oggetti taglienti.</p>	
<p>9. Può essere necessario utilizzare più flaconcini per aspirare tutto il volume previsto (in mL). A tal fine, ripetere i passaggi da 1 a 8 sopra riportati per ogni flaconcino necessario per ottenere la dose totale (in mL) o come indicato dal medico o dall'infermiere. Seguire sempre le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere. Tenere presente che per ogni nuovo flaconcino si deve utilizzare anche un ago nuovo.</p>	
<p>10. Inserire un ago piccolo sulla siringa riempita, senza togliere il tappo dall'ago. Assicurarsi che l'ago sia ben serrato.</p> <p><u>Nota:</u> se la soluzione non viene utilizzata immediatamente, proteggere la siringa dalla luce. Dopo la preparazione, Loargys può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 2 ore prima della somministrazione. Una volta trascorso questo tempo dalla preparazione, Loargys non può più essere utilizzato e deve essere eliminato.</p>	

### Somministrazione della dose

<p>1. Togliere il tappo dell'ago. Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto e picchiare il cilindro della siringa con il dito per rimuovere eventuali bolle d'aria.</p> <p>Controllare visivamente che il volume contenuto nella siringa sia corretto. Il volume per iniezione non deve superare 1 mL. In tal caso, devono essere iniettate più iniezioni in siti diversi.</p>
---

<p>2. Scegliere una sede di iniezione (addome, lato della coscia o il lato o la parte posteriore della parte superiore delle braccia). Cambiare a rotazione i siti di iniezione tra una dose e l'altra.</p> <p>Non iniettare nel tessuto cicatriziale o nelle zone arrossate, infiammate o gonfie. In caso di iniezione nell'addome, evitare la zona che circonda direttamente l'ombelico.</p> <p>Se è necessaria più di un'iniezione per una singola dose di Loargys, i siti di iniezione devono essere distanti almeno 3 cm l'uno dall'altro.</p>	
<p>3. Pulire il sito di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool e lasciare asciugare la pelle.</p>	
<p>4. Pizzicare leggermente la pelle del sito di iniezione scelto tra il pollice e il dito indice.</p>	
<p>5. Tenere la siringa come una matita o una freccetta. Inserire l'ago nella pelle sollevata con un angolo compreso tra 45° e 90°.</p>	
<p>6. Continuando a pizzicare la pelle, spingere lentamente lo stantuffo fino ad iniettare il volume desiderato.</p> <p><b>Promemoria:</b> se è necessario iniettare un volume di Loargys superiore a 1 mL, cambiare il sito di iniezione assicurandosi che il nuovo sito di iniezione si trovi a più di 3 cm di distanza dal precedente. Premere lentamente lo stantuffo fino ad iniettare il volume necessario. Ripetere l'operazione finché non sarà stata iniettata la dose totale (in mL). Utilizzare sempre un nuovo ago piccolo per ciascuna iniezione.</p>	
<p>7. Rimuovere la siringa tirandola dritto. Rilasciare la pelle pizzicata e premere delicatamente una garza sul sito di iniezione per alcuni secondi. Se necessario, applicare un cerotto.</p>	
<p>8. Inserire la siringa, gli aghi e i tappi usati nel contenitore per oggetti taglienti. I flaconcini utilizzati, anche se non vuoti, devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali.</p>	

Annotare la data dell'iniezione e tutti i siti in cui è stata iniettata. Questo la aiuta a utilizzare un sito di iniezione diverso per l'iniezione successiva.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Loargys è indicato per infusione endovenosa o sottocutanea.  
Utilizzare la tecnica asettica per la preparazione e la somministrazione di Loargys.

Non agitare.

**Istruzioni per la preparazione**

- Determinare il volume totale di Loargys da somministrare (e il numero di flaconcini necessari) in base al peso e al livello di dose del paziente.

- Rimuovere il(i) flaconcino(i) dal frigorifero in modo che raggiunga(no) la temperatura ambiente.
- Prima della somministrazione controllare visivamente il flaconcino per verificare l'eventuale presenza di particelle e alterazione del colore.
  - Loargys è un liquido da incolore a leggermente giallo o leggermente rosa, da limpido a leggermente opalescente, sostanzialmente privo di particelle estranee visibili.
  - Eliminare qualsiasi flaconcino, o i flaconcini, che non corrispondono a questo aspetto.
- Prelevare la dose prevista nella siringa.
- La stabilità chimica e fisica della dose preparata è stata dimostrata per 2 ore quando il prodotto è conservato a temperatura ambiente fino a 25° C o fino a 4 ore se conservato refrigerato a una temperatura compresa tra 2° C e 8° C. Se il prodotto non è utilizzato entro questi termini, deve essere smaltito. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione.

#### **Per somministrazione endovenosa**

- Diluire con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per ottenere il volume desiderato di infusione (concentrazione massima di pegzilarginasi 0,5 mg/mL).
- Somministrare l'infusione endovenosa per almeno 30 minuti.
- Non miscelare altri medicinali con Loargys o somministrare contemporaneamente altri medicinali attraverso la stessa sede di accesso per via endovenosa.

#### **Per somministrazione sottocutanea**

- Somministrare la soluzione non diluita come iniezione sottocutanea nell'addome, nella parte laterale della coscia o nella parte laterale o posteriore della parte superiore delle braccia. Cambiare a rotazione i siti di iniezione tra una dose e l'altra.
- Non iniettare nel tessuto cicatriziale o nelle zone arrossate, infiammate o tumefatte.
- In caso di iniezione nell'addome, evitare la zona che circonda direttamente l'ombelico.
- Se è necessaria più di un'iniezione per una singola dose di Loargys, i siti di iniezione devono essere distanti almeno 3 cm l'uno dall'altro.

Smaltire la parte non utilizzata del medicinale.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.