

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Loargys 5 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Loargys sastāv no kobalta aizvietota, rekombinanta cilvēka argināzes 1 enzīma, kas iegūts *Escherichia coli* šūnās, un kas ir kovalenti konjugēts ar metoksilpolietilēnglikolu (mPEG).

Loargys stiprums norāda pegzilargināzes argināzes struktūrdaļas daudzumu, neņemot vērā mPEG nesējvielu.

Katrs 0,4 ml flakons satur 2 mg pegzilargināzes (pegzilarginase) (5 mg pegzilargināzes vienā ml).  
Katrs 1 ml flakons satur 5 mg pegzilargināzes (pegzilarginase) (5 mg pegzilargināzes vienā ml).

Šo zāļu stiprumu nevajadzētu salīdzināt ar citas pegilētas vai nepegilētas olbaltumvielas, kas pieder pie tās pašas terapeitiskās grupas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām (injekcija/infūzija)

Bezkrāsains līdz nedaudz dzeltens vai viegli sārts, dzidrs vai viegli opalescējošs šķidrums.

pH: 7,0-7,6

Osmolalitāte: 250–305 mOsm/kg

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Loargys ir indicēts argināzes 1 deficīta (ARG1-D), kas pazīstams arī kā hiperargininēmija, ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 2 gadiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pacientu ar iedzimtām metaboliskām slimībām ārstēšanā.

#### Devas

Loargys ir paredzēts hroniskai ARG1-D pacientu ārstēšanai kopā ar individualizētu slimības ārstēšanu, piemēram, olbaltumvielu ierobežošanu uzturā, aminoskābju piedevām un farmakoloģisko ārstēšanu, tostarp slāpekļa saistītājiem.

Loargys ir jāievada intravenozas infūzijas vai subkutānas injekcijas veidā, izmantojot tādu pašu devu. Klīniskajos pētījumos ārstēšana tika uzsākta ar intravenozu ievadīšanu ar vēlāku pāreju uz subkutānu ievadīšanu ne ātrāk kā pēc 8 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicamā sākotnējā Loargys deva ir 0,1 mg/kg nedēļā. Lai sasniegtu terapeitiskos mērķus, devu var palielināt vai samazināt pa 0,05 mg/kg. Devas, kas pārsniedz 0,2 mg/kg nedēļā, nav pētītas klīniskajos pētījumos ar ARG1-D.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka sākotnējā arginīna koncentrācija plazmā. Pēc ārstēšanas uzsākšanas iknedēļas deva jāpielāgo atkarībā no arginīna koncentrācijas plazmā pirms devas ievadīšanas, lai uzturētu arginīna līmeni plazmā normas robežās. Lai maksimāli paildzinātu laiku normas robežās, devas pielāgošana jāveic tā, lai pirms devas lietošanas panāktu arginīna līmeni plazmā, kas ir tuvu normas augšējai robežai (*upper limit of normal*, ULN) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Parasti devas pielāgošana jāveic, pamatojoties uz diviem secīgiem mērījumiem, un pirmais šāds novērtējums jāveic pēc četrām nedēļām lietošanas. Ieteicams katru nedēļu 2 nedēļas pēc devas pielāgošanas uzraudzīt arginīna līmeni plazmā, lai novērtētu devas izmaiņu ietekmi.

Kad individuālais devas līmenis ir noteikts, arginīna koncentrācijas plazmā monitoringu ieteicams veikt saskaņā ar standarta klīniskās uzraudzības apmeklējumiem, ne retāk kā reizi 3-6 mēnešos.

Ar Loargys ārstētiem pacientiem jāizmanto apstiprinātas metodes arginīna līmeņa kontrolei, jo standarta metodes nav piemērotas, lai kontrolētu pegzilargināzes enzīma aktivitātes atlikumu pēc paraugu ņemšanas, un var izraisīt mākslīgi pazeminātu arginīna līmeni un nepareizu devas pielāgošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, ievadiet Loargys pēc iespējas ātrāk. Pacientiem nedrīkst ievadīt divas devas, lai kompensētu izlaisto devu, un starp devām jābūt vismaz 4 dienām.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki cilvēki

Loargys drošums un efektivitāte pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

##### Aknu darbības traucējumi

Paredzams, ka aknu darbības traucējumi neietekmēs ieteicamo Loargys dozēšanas režīmu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### Nieru darbības traucējumi

Loargys drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Paredzams, ka nieru darbības traucējumi neietekmēs ieteicamo Loargys dozēšanas režīmu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### Pediātriskā populācija

Devas pediātriskajā populācijā vecumā no 2 gadiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem. Loargys drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Loargys ir paredzētas intravenozai infūzijai vai subkutānai injekcijai, un tās jāievada veselības aprūpes speciālistam.

Ja nepieciešams, pēc vismaz 8 nedēļu ilgas ārstēšanas var apsvērt subkutānu ievadīšanu mājās, ko veic pacients vai aprūpētājs, tiklīdz ir noteikta stabila uzturošā deva un paaugstinātas jutības reakciju risks ir novērtēts kā zems (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms pašievadīšanas pacientam vai aprūpētājam jābūt atbilstoši apmācītam.

Loargys flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Nosakiet kopējo ievadāmo Loargys devu un tilpumu (un nepieciešamo flakonu skaitu), pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu (kg) un devas lielumu (mg/kg).

- Aprēķiniet kopējo devu, pamatojoties uz vēlamo devas līmeni mg/kg un pacienta ķermeņa masu, kas noapaļots līdz veselam skaitlim.

Kopējā deva (mg) = pacienta ķermeņa masa (kg) x devas līmenis (mg/kg)

- Aprēķiniet ievadāmo šķīduma tilpumu, pamatojoties uz aprēķināto kopējo devu un šķīduma stiprumu. Noapaļojiet aprēķināto tilpumu līdz tuvākajam 0,1 ml.

Loargys tilpums (ml) = 
$$\frac{\text{Kopējā deva (mg)}}{\text{Šķīduma stiprums (5 mg/ml)}}$$

- Aprēķina vajadzīgo flakonu skaitu, pamatojoties uz aprēķināto Loargys tilpumu. Viens Loargys flakons satur 0,4 ml vai 1 ml šķīduma.

#### Intravenozai ievadīšanai

- Intravenozai infūzijai Loargys jāatšķaida un jāievada vismaz 30 minūtes.
- Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### Subkutānai ievadīšanai

- Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Smaga paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, skaidri jānorāda ievadīto zāļu nosaukums un partijas numurs.

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Ar Loargys ārstētiem pacientiem novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, sejas pietūkums, izsitumi, piesarkums). Reakcijas parasti parādījas pēc pirmajām dažām devām, papildu informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā.

Sākotnējās Loargys ievadīšanas jāveic ārsta uzraudzībā, kur var nodrošināt pienācīgu medicīnisko aprūpi paaugstinātas jutības reakciju gadījumā.

Ja rodas paaugstinātas jutības reakcija, jānodrošina atbilstoša medicīniskā palīdzība un pacients jāuzrauga, līdz pazīmes un simptomi izzūd. Paaugstinātas jutības reakciju ārstēšana var ietvert infūzijas

pagaidu pārtraukšanu, infūzijas ātruma samazināšanu un/vai ārstēšanu ar antihistamīna līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem. Pacientiem, kuriem iepriekš saistībā ar ārstēšanu ar pegzilargināzi ir attīstījusies paaugstinātas jutības reakcija, jāapsver premedikācija ar antihistamīna līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem.

Ja zāles mājās ievada persona, kas nav veselības aprūpes speciālists, pacients jāinformē par agrīnām smagu paaugstinātas jutības reakciju pazīmēm, piemēram, nātreni, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūškurvī, sēkšanu un hipotensiju. Ja rodas smagas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāiesaka nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un sazināties ar veselības aprūpes sniedzēju vai neatliekamās palīdzības nodaļu. Jāapsver medikamentu izrakstīšana iespējamās smagas paaugstinātas jutības reakcijas ārstēšanai.

#### Plazmas arginīna uzraudzība

Pegzilargināze traucē parasto arginīna laboratorisko analīžu veikšanu, izraisot kļūdainus zema līmeņa mērījumus arginīna noārdīšanās dēļ pēc savākšanas. Testēšanas laboratorija jāinformē, ka pacients tiek ārstēts ar zālēm, kas metabolizē un samazina arginīna līmeni. Ar Loargys ārstētiem pacientiem jāizmanto alternatīvas validētas paraugu ņemšanas procedūras arginīna noteikšanai. Tas attiecas arī uz *CE* marķētām asins ņemšanas mēģenēm, kas satur enzīmu blokatoru *nor-NOHA*.

#### Populācijas, kas nav pētītas klīniskajos pētījumos

Nav pieejami dati no klīniskiem pētījumiem vidēja vecuma un gados vecākiem pacientiem ar ilgstošiem kustību traucējumiem vai pacientiem, kuriem arginīna līmenis ir tuvu 200 μM, tikai ierobežojot olbaltumvielu lietošanu uzturā. Klīnisko pētījumu populācijā novērotās ārstēšanas ietekmes ekstrapolācija nav skaidra (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ieguvumu un riska attiecība šiem pacientiem ir jānosaka individuāli.

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā devā, – būtībā tās ir "kāliju nesaturošas".

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pegzilargināze ir rekombinants cilvēka enzīms, tāpēc nav gaidāma citohroma P450 mediēta zāļu mijiedarbība.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav vai ir ierobežoti dati par pegzilargināzes lietošanu grūtniecēm.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pegzilargināzi nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pegzilargināze izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim, kurš barots ar krūti. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar Loargys ir jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

## Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem pegzilargināze ietekmēja spermatoģenēzi un samazināja mātišu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Loargys neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība pacientiem klīniskajos pētījumos bija paaugstināta jutība (12,5%).

#### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību novērtējums tika veikts, pamatojoties uz iedarbību 48 pacientiem ar ARG1-D (8 pieaugušajiem un 40 bērniem vecumā no diviem līdz 31 gadam), kuru ārstēšanas ilgums trīs klīniskajos pētījumos bija līdz aptuveni četriem gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc MedDRA sistēmas orgānu klases un biežuma 1. tabulā. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Zāļu drošuma ARG1-D populācijas datubāzes nelielā apjoma dēļ (N=48) nebija iespējams ticami novērtēt retāku, retu un ļoti retu blakusparādību biežumu.

#### **1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>
Imūnās sistēmas traucējumi	Hipersensitivitāte	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija injekcijas vietā

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Paaugstināta jutība

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar simptomiem, ieskaitot sejas pietūkumu, izsitumiem un pietūkumu. Klīniskajos pētījumos, ievadot intravenozi, 6 no 48 (12,5 %) ar Loargys ārstētiem pacientiem radās pazīmes un simptomi, kas atbilst paaugstinātas jutības reakcijai vai var būt saistīti ar to. Reakcijas parasti parādījās pēc pirmajām dažām devām. Šīs reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda spontāni vai ātri pēc ārstēšanas ar standarta medicīnisko aprūpi. Neviens no reakcijām neizraisīja ārstēšanas pārtraukšanu. Klīniskajos pētījumos pirms lietošanas individuāli tika apsvērta premedikācijas lietošana ar nesedatīviem antihistamīna līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Reakcijas injekcijas vietā

Par reakcijām injekcijas vietā pēc subkutānas ievadīšanas ziņots 8,8 % (3/34) ar Loargys ārstēto pacientu. Pazīmes un simptomi bija eritēma, pietūkums un izsitumi injekcijas vietā. Reakcijas injekcijas vietā bija vieglas un izzuda spontāni vai ar standarta medicīnisko aprūpi bez devas pārtraukšanas.

## Imūngenitāte

Ir iespējama imūngenitāte pret pegilētiem terapeitiskiem proteīniem. Novērotais antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies, ADA*) biežums ir ļoti atkarīgs no testa jutīguma un specifiskuma. Visos pegzilargināzes ARG1-D izstrādes programmas klīniskajos pētījumos 12 no 48 pētāmajām personām (25 %) bija pozitīvi *ADA* testi pret PEG un/vai pegzilargināzes proteīna daļu, un lielāko daļu no tiem atklāja agri pēc pirmās devas. Klīniskās izstrādes programmas laikā neitralizējošo antivielu noteikšanai nebija pieejams tests. *ADA* bija pārejoša rakstura un izzuda ārstēšanas turpināšanas laikā. *ADA* klātbūtne bija saistīta ar pārejošām izmaiņām Loargys farmakokinētikā (FK) un farmakodinamikā (FD) pacientiem ar ARG1-D.

## Pediatriskā populācija

ARG1-D izstrādes programmā lielākā daļa ar pegzilargināzi ārstēto pacientu bija pediatrijas pacienti - 88 % (40/48) pacientu bija bērni (divu līdz 18 gadu vecumā). Tāpēc drošuma sadaļā sniegtais pegzilargināzes drošuma profils tiek uzskatīts par reprezentatīvu pediatriškai populācijai, kas vecāka par diviem gadiem.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Iespējamā pārdozēšanas ietekme varētu būt pegzilargināzes pārspīlēta farmakoloģiskā iedarbība, kas izraisa pārmērīgi zemu arginīna līmeni plazmā (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Onkoloģijas 1. fāzes pētījumā pacientiem ar progresējošiem solīdiem audzējiem 1 pacients nejauši saņēma 1,6 mg/kg pegzilargināzes (16 reizes vairāk nekā ieteicamā sākotnējā deva 0,1 mg/kg ARG1-D pacientiem). Pētāmajai personai parādījās slikta dūša, vemšana, caureja un nogurums, un to veiksmīgi ārstēja ar intravenozu atbalstošu terapiju bez sekām.

Pacienti, par kuriem ir aizdomas par pārdozēšanu, rūpīgi jānovēro un jāuzsāk vispārēji atbalstoši pasākumi.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, enzīmi.  
ATĶ kods: A16AB24

### Darbības mehānisms

ARG1-D ir iedzimta vielmaiņas slimība, ko raksturo enzīma argināzes 1 deficīts un kas saistīta ar pastāvīgu arginīna līmeņa paaugstināšanos plazmā, izraisot slimības izpausmes un klīnisko simptomu progresēšanu.

Pegzilargināze ir ar kobaltu aizvietots rekombinants cilvēka argināzes 1 enzīms, konjugēts ar 5 kDa mPEG nesējiem ar aizvietošanas pakāpi 6-12 molu mPEG uz vienu proteīna molu. Konjugētā proteīna molekulārā masa ir aptuveni 224–344 kDa. mPEG nesējs samazina pegzilargināzes klīrensu, tādējādi pagarinot eliminācijas pusperiodu, vienlaikus saglabājot enzīma funkcijas. Pegzilargināze ir paredzēta, lai aizstātu nepietiekamo cilvēka argināzes 1 enzīma aktivitāti pacientiem ar ARG1-D. Pierādīts, ka pegzilargināze ātri un ilgstoši samazina plazmas arginīna daudzumu un pārvērš to urīnvielā un ornitīnā.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Pegzilargināzes FD iedarbība ir novērtēta pieaugušajiem un bērniem ar ARG1-D, lietojot dažādas devas gan intravenozi, gan subkutāni.

Intravenozi ievadot pegzilargināzi, agrīni samazinājās arginīna līmenis plazmā ar vidējo laiku līdz zemākajam skaitam (zemākajam arginīna līmenim) 2 līdz 5 stundas. Paredzams, ka plazmas arginīns sasniegs līdzsvara koncentrāciju 8. nedēļā vai pirms tās (sk. 1. attēlu). Nav paredzams, ka šo līmeņu sasniegšanas laiku ietekmēs arginīna sākotnējais rādītājs plazmā vai lietošanas veids.

Pārejot no intravenozas uz subkutānu ievadīšanu ar to pašu devu, arginīna līmenis plazmā saglabājās kontrolēts, un subkutāna ievadīšana izraisīja mazāk un īsākas pegzilargināzes izraisītas hipoargininēmijas epizodes.

Lietojot pegzilargināzi, tika novērots atbilstošs nozīmīgs ornitīna līmeņa plazmā pieaugums un gvanidīna savienojumu līmeņa samazināšanās plazmā. Ārstēšana ar pegzilargināzi nav tieši vērsta pret paaugstinātu amonjaka līmeni plazmā.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

Pegzilargināzes drošums un efektivitāte tika novērtēta daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (CAEB1102-300A, "Study 300A"), kurā piedalījās 32 bērnu un pieaugušo pacienti vecumā no 2 līdz 29 gadiem ar ARG1-D. Pētāmās personas tika randomizētas 2:1, lai saņemtu pegzilargināzi vai placebo vienu reizi nedēļā intravenozi ar sākotnējo devu 0,1 mg/kg un titrētu 0,05 mg līdz 0,2 mg/kg robežās. Visām pētāmajām personām izmēģinājuma laikā bija jāturpina lietot iepriekš noteikto uztura režīmu un amonjaka noārdīšanas līdzekļus.

Primārais mērķa kritērijs novērtēja ar pegzilargināzi ārstēto pētāmo personu arginīna līmeņa samazināšanos plazmā no sākotnējā līmeņa, salīdzinot ar placebo, 24. nedēļā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji, ar kuriem novērtēja funkcionālo mobilitāti, bija kopējo motorisko funkciju mērījuma E daļa ((*Gross Motor Function Measure Part E*, GMFM-E), iešana, skriešana, lēkšana) un 2 minūšu gājiena tests (2 *minute walk test*, 2MWT). Turklāt kā sekundārie mērķa kritēriji tika novērtēta to pētāmo personu daļa, kuru arginīna līmenis plazmā ir zemāks par mērķa rādītāju saskaņā ar ārstēšanas vadlīnijām (< 200 μM) un normas robežās, kā arī ietekme uz GMFM D daļu (GMFM-D, stāvus).

Pēc 24 nedēļu ārstēšanas ar pegzilargināzi izraisīja statistiski nozīmīgu arginīna līmeņa samazināšanos plazmā salīdzinājumā ar placebo ( $p < 0,0001$ ) (2. tabula un 1. attēls). Arginīna līmenis plazmā zem vadlīnijās ieteiktā mērķa un normas robežās tika sasniegts 90,5 % ar pegzilargināzi ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0 % pacientu placebo grupā (2. tabula un 1. attēls).

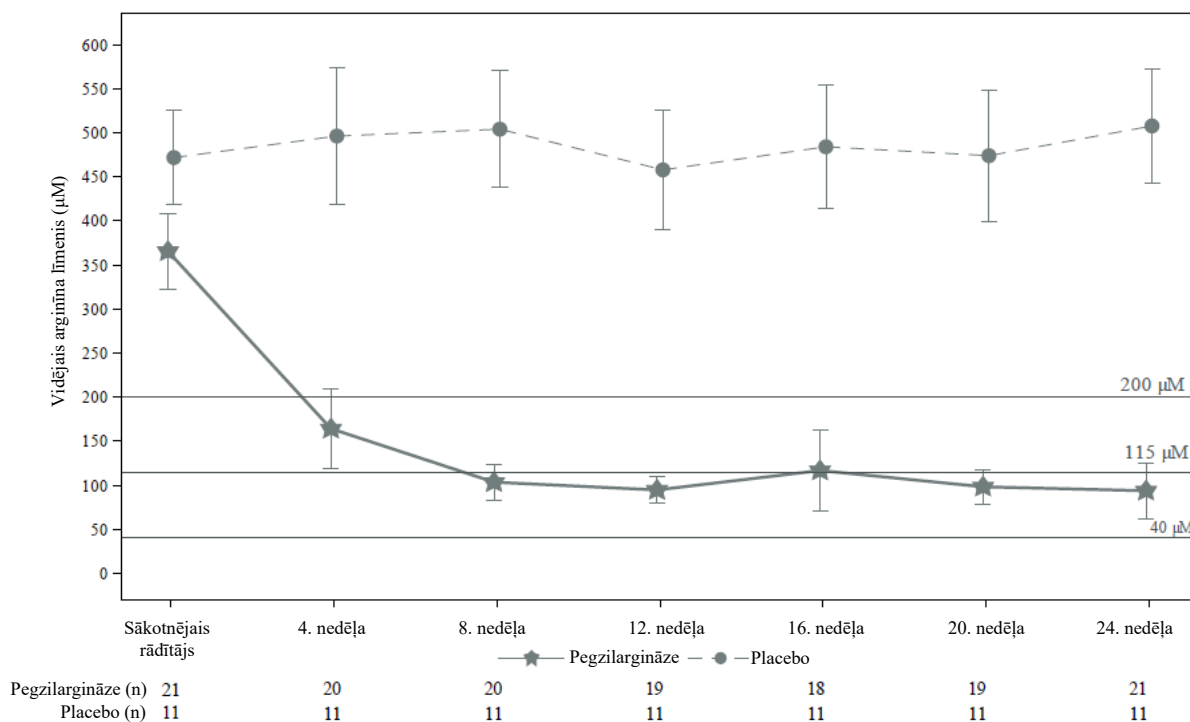


**2. tabula. Plazmas arginīna mērķa kritēriju analīze 300A pētījuma dubulmaskētā perioda laikā**

	<b>Pegzilargināze (n=21)</b>		<b>Placebo (n=11)</b>	
<b>Primārais mērķa kritērijs: izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 24. nedēļai (logaritmiski pārveidots)</b>				
	<b>Sākotnējais rādītājs</b>	<b>24. nedēļa</b>	<b>Sākotnējais rādītājs</b>	<b>24. nedēļa</b>
n	21	21	11	11
Ģeometriskā vidējā vērtība (μM) (CV) <sup>c</sup>	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
24. nedēļā aprēķinātais samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (95 % TI)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Pegzilargināzes 24. nedēļā paredzamais samazinājums salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) <sup>a</sup>	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-vērtība <sup>a</sup>	< 0,0001			
<b>Pacientu daļa, kas sasniedza arginīna mērķa līmeni plazmā 24. nedēļā</b>				
To pētāmo personu īpatsvars, kas sasniedza vadlīnijās ieteikto mērķa arginīna līmeni (< 200 μM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
To pētāmo personu īpatsvars, kas sasniedza vadlīnijās ieteikto mērķa arginīna līmeni (definēts kā < 115 μM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

<sup>a</sup> Pamatojoties uz jauktā modeļa atkārtotiem mērījumiem (*mixed model repeated measures*, MMRM) ar apmeklējumu, randomizēta pētījuma ārstēšanu un mijiedarbību starp apmeklējumu un randomizēta pētījuma ārstēšanu kā efektiem un reģistrēto sākotnējo rādītāju, kas iekļauts kā kovariāts. Noklusējuma kovariācijas struktūras tips = nestrukturēts. Aprēķinātais 24. nedēļas samazinājums bija balstīts uz ģeometrisko vidējo attiecību un pavadošo 95 %TI; Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; CV = variācijas koeficients.

**1. attēls. Vismazākā kvadrāta vidējā (95% TI) 168 stundu pēc devas lietošanas arginīna līmeņa (µM) kopsavilkums laika gaitā 300A pētījumā dubultmaskētā periodā**



Piezīmes. Medicīnisko vadlīniju ieteikībā uz plazmu arginīnu: < 200 µM; normālais diapazons, kas klīniskajā pētījumā definēts kā 40–115 µM. Pēdējā novērojuma (*last observation carried forward, LOCF*) metode 24. nedēļā tika izmantota trūkstošo vērtību noteikšanai.

Pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas ar pegzilargināzi tika novērotas arī skaitliskas mobilitātes uzlabošanās tendences salīdzinājumā ar placebo, ko novērtēja pēc GMFM-E, 2MWT un GMFM-D rādītājiem (3. tabula).

24. nedēļā vairāk ar pegzilargināzi ārstēto pacientu atbilda noteiktajiem atbildes reakcijas kritērijiem attiecībā uz arginīnu un vairākās mobilitātes domēnos. Astoņas no 17 ar pegzilargināzi ārstētajiem personām atbilda atbildes reakcijas kritērijiem  $\geq 2$  neiromotorās funkcijas novērtējumos kopā ar arginīna līmeņa normalizēšanos plazmā, un 6 no šiem respondentiem atbildes reakcija nepasliktinājās nevienā no novērtējumiem. Bez ārstēšanas ar pegzilargināzi neviena pētāmā persona neatbilda klīniskās reakcijas kritērijiem attiecībā uz diviem vai vairākiem klīniskajiem iznākumiem.

**3. tabula. Sekundārās mobilitātes mērķa kritēriju analīze no 300.A dubultmaskētā pētījuma perioda**

	<b>Pegzilargināze (n=21)</b>	<b>Placebo (n=11)</b>
<b>GMFM postenis E (izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 24. nedēļai)</b>		
n	20	11
Vidējais (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Vidējais LS	4,2	-0,4
95 % TI vidējais LS vērtības aprēķināšanai	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
LS vidējā atšķirība (pegzilargināze — placebo) (95 % TI)	4.6. punkts (-1,1, 10,2)	
<b>2MWT (izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 24. nedēļai)</b>		
n	19	10
Vidējais (SD)	7,3 (30,64) metri	2,7 (19,66) metri
Vidējais LS	7,4	1,9
95 % TI vidējais LS vērtības aprēķināšanai	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
LS vidējā atšķirība (pegzilargināze — placebo) (95 % TI)	5,5 (-15,6, 26,7)	
<b>GMFM D pozīcija ((izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 24. nedēļai)</b>		
n	20	10
Vidējais (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Vidējais LS	2,7	0,4
LS vidējā atšķirība (pegzilargināze — placebo) (95 % TI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

Saīsinājumi: 2MWT(2-minute walk test) =2 minūšu gājiena tests; TI=ticamības intervāls; GMFM (*Gross Motor Function Measure*) =kopējās motorikas funkcijas mērījums; LS (*least squares*) =mazāko kvadrātu metode, MMRM (*mixed model repeated measures*) =jauktais modelis, atkārtoti mērījumi; SD (*standard deviation*) =standartnovirze; SE (*standard error*) =standartklūda.

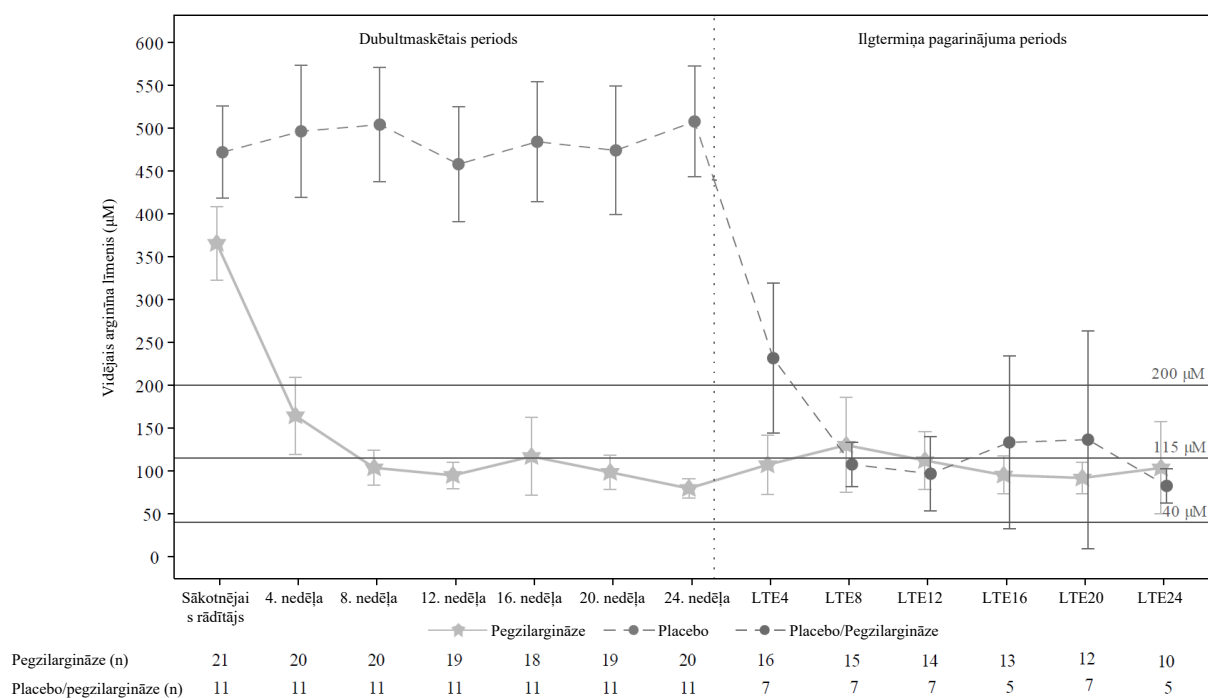
Piezīme. Ja vien nav norādīts citādi, uz modeli balstītas aplēses (LS vidējie lielumi, atšķirības, 95 % intervāli un p-vērtības) ir balstītas uz MMRM analīzi, kurā kā kovarianti izmantoti apmeklējums, randomizētā pētījuma ārstēšana un mijiedarbība starp apmeklējumu un randomizēto pētījuma ārstēšanu un sākotnējo rādītāju. Noklusējuma kovariācijas struktūras tips = nestrukturēts.

#### Ilgstoša ārstēšana ARG1-D gadījumā

Bērniem un pieaugušajiem, kuri piedalījās 300A pētījuma dubultmaskētā periodā, bija tiesības turpināt ārstēšanu atklātā pagarinājuma periodā, lietojot pegzilargināzi vienu reizi nedēļā. Trīsdesmit viens (n=20 pegzilargināzes un n=11 placebo) no 32 pacientiem iestājās pagarinājuma periodā. Personas, kas iepriekš saņēma pegzilargināzi, tika pārceltas uz subkutānu ievadīšanu ne ātrāk kā pēc 8 nedēļu intravenozas ārstēšanas. Pegzilargināzes ekspozīcijas vidējais ilgums bija 31 nedēļa (diapazons: 1 līdz 102 nedēļas).

Atklātā pagarinājuma laikā pacientiem, kuri iepriekš saņēma pegzilargināzi, tika novēroti noturīgi arginīna līmeņa uzlabojumi plazmā, GMFM-E un GMFM-D rādītāju un 2MWT. Arī personas, kuras sākotnēji tika randomizēti placebo grupā un kuras atklātā pagarinājuma periodā tika ārstētas ar pegzilargināzi, tika novērots līdzīgs vidējā arginīna līmeņa plazmā samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (2. attēls).

## 2. attēls. Kopsavilkums par vidējo 168 stundu pēc devas lietošanas arginīna līmeni ( $\mu\text{M}$ ) laikā gaitā 300A pētījumā dubultmaskētā un ilgtermiņa pagarinājuma periodā



Piezīmes. Parādīts 95% vidējā ticamības intervāls; Medicīnas vadlīniju ieteikums attiecībā uz arginīnu plazmā:  $< 200 \mu\text{M}$ ; normālais diapazons, kas klīniskajā pētījumā definēts kā  $40\text{--}115 \mu\text{M}$ .

### Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Loargys vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās hiperargininēmijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pegzilargināzes farmakokinētiskās (FK) īpašības tika novērtētas pēc intravenozas un subkutānas ievadīšanas pieaugušajiem un bērniem ar ARG1-D. Lai raksturotu pegzilargināzes farmakokinētiku, tika izmantota populācijas FK analīze.

Tālāk minētie FK parametri līdzsvara koncentrācijā tika iegūti, izmantojot galīgo populācijas FK modeli (4. tabula). Galīgais FK modelis bija balstīts uz datiem, kas iegūti no 20 sievietēm un 17 vīriešiem vecumā no diviem līdz 31 gadam ar ķermeņa masu  $12,2$  līdz  $76,7$  kg. Klīniskajos pētījumos devu diapazons bija  $0,015\text{--}0,2$  mg/kg. Modelī simulētā deva bija  $0,1$  mg/kg 5 nedēļas.

## 2. tabula. Farmakokinētiskie parametri līdzsvara koncentrācijā

	Pegzilargināze	
	Intravenozi	Subkutāni
Stabila ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā [C <sub>max</sub> (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Stabila ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā [AUC <sub>0-168</sub> (h*µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
T <sub>max</sub> (h)**	0,25 <sup>^</sup>	34 (22,0- 46,0)

Saīsinājumi: AUC<sub>0-168</sub>=laukums zem koncentrācijas-laika līknes no 0 līdz 168 stundām; C<sub>max</sub>=maksimālā novērotā koncentrācija; t<sub>1/2</sub>=eliminācijas pusperiods; T<sub>max</sub>=laiks līdz maksimālajai koncentrācijai

\* Norādītie dati ir ģeometriskais vidējais variācijas koeficients un ģeometriskais variācijas koeficients (%).

\*\* Dati attēloti kā [mediāna (diapazons)]

<sup>^</sup> Intravenozai dozēšanai T<sub>max</sub> atbilst pirmā izmērītā FK parauga laikam. Šajās simulācijās pirmais FK paraugs tika noteikts infūzijas beigās (0,25 h pēc devas) visiem pacientiem bez mainīguma.

Simulācijas tika veiktas pacientam, kura ķermeņa masa bija 31 kg.

### Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas vidējā absolūtā biopieejamība bija 57 %, un maksimālā koncentrācija tika sasniegta aptuveni 34 stundas pēc devas lietošanas. Pegzilargināzes iedarbība palielinās aptuveni proporcionāli devai ar lineāru PK devu diapazonā no 0,04 līdz 0,2 mg/kg intravenozi un no 0,06 līdz 0,2 mg/kg subkutāni. Pēc iknedēļas devas ievadīšanas tika novērota niecīga uzkrāšanās.

### Izkliede

Pegzilargināze galvenokārt izplatās asinsvadu sistēmā, un tās kopējais izklijes tilpums ir aptuveni 47 ml/kg, kas ir līdzīgs cilvēka seruma tilpumam. Farmakokinētika vislabāk tika aprakstīta ar populācijas FK modeli, kas ietver divus komponentus (centrālo un perifēro).

### Eliminācija

Pegzilargināze ir pegilēts, rekombinēts cilvēka enzīms. Lai pegzilargināzi varētu ievadīt vienu reizi nedēļā, PEG tika izmantots kā nesējs, lai pagarinātu pegzilargināzes eliminācijas pusperiodu salīdzinājumā ar endogēno argināzi. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, pegzilargināzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 50 stundas. Paredzams, ka enzīms katabolisma ceļā tiks metabolizēts par maziem peptīdiem un aminoskābēm. Pegzilargināze izmanto 5 kDa PEG, kas pacientiem ar normālu nieru darbību tiek izvadīts caur nieru glomerulāro filtrāciju.

### Īpašas populācijas

Pēc tam, kad tika ņemta vērā ķermeņa masa, netika konstatēts, ka vecums un dzimums ir nozīmīgi kovarianti. Anti-PEG ADA tika uzskatīts par svarīgu kovariatīvu klīrensam, tomēr šī ietekme tika novērota, lietojot sākotnējās devas, un paredzams, ka ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā netiks ietekmēta.

### Nieru darbības traucējumi

Pegzilargināze nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Nevar izslēgt, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem PEG izdalīšanās samazinās.

### Aknu darbības traucējumi

Pegzilargināze nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Gaidāmas izmaiņas enzīma klīrensā, jo pegzilargināze tiek metabolizēta katabolisma ceļā.

## Ķermeņa masa

Kopumā ķermeņa masai bija minimāla ietekme (< 20 %) uz pegzilargināzes iedarbību, ja devu noteica pēc ķermeņa masas.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Dzīvnieku toksikoloģija un/vai farmakoloģija

Vienreizējas un atkārtotas devas toksikoloģiskajos pētījumos, kā arī attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar pegzilargināzi novēroja no devas atkarīgu un nevēlamu ēstgribas zudumu un ķermeņa masas pieauguma samazināšanos, kas saistīta ar izteiktu un ilgstošu arginīna samazināšanos zem normas robežām normāliem dzīvniekiem (pelēm, žurkām, trušiem un pērtiķiem). Šie rezultāti bija atgriezeniski pēc devas lietošanas pārtraukšanas.

Ilgtermiņa pētījumos ar pegzilargināzi toksisku ietekmi uz vīriešu reproduktīvo funkciju novēroja tikai vienai sugai - veselām žurku mazulim. Galvenie nelabvēlīgie rezultāti, lietojot devas  $\geq 0,3$  mg/kg, ietvēra sēklinieku, sēklas pūslīšu, epididimīdu un prostatas masas samazināšanos, tika novērota sēklinieku kanālu atrofija. Žurku tēviņu orgānu svara rezultāti bija atgriezeniski. Histopatoloģija apstiprināja atradumus sēkliniekos un epididimīdos, kas nebija atgriezeniski 6 nedēļu atveseļošanās periodā; tomēr ir vērts atzīmēt, ka normāls spermas cikls ir 9 nedēļas. Šāda ietekme varētu būt saistīta ar pārspīlētu farmakoloģiju normāliem dzīvniekiem ar normālu cirkulējošā arginīna līmeni sākotnējā stāvoklī. Tomēr nav skaidrs, vai tas attiecas uz cilvēkiem.

#### Reproduktīvā un attīstības toksikoloģija

Pētījumi, kas veikti ar pegzilargināzi žurkām un trušiem ar normālu cirkulējošā arginīna līmeni, parādīja reproduktīvo toksicitāti mātītēm, kas saistīta ar ilgstošu arginīna koncentrācijas samazināšanos plazmā zem normas grūtniecības laikā. Toksicitāte, kas saistīta ar ilgstošu pārspīlētu farmakoloģisko iedarbību uz grūsnēm dzīvniekiem, bija samazināta mātītes ķermeņa masa, pārtikas patēriņš un vidējais grūta dzīvnieka dzemdes svars, kā arī ar to saistītā augļa augšanas sekundārā palēnināšanās.

Prenatālās un postnatālās attīstības toksikoloģiskajos pētījumos ar žurkām ar normālu cirkulējošā arginīna līmeni, žurku tēviņu pēcnācējiem, kurus baroja ar 1 mg/kg pegzilargināzes (aptuveni 7 reizes vairāk nekā iedarbība uz cilvēku, pamatojoties uz AUC), tika konstatēts deficīts, kas, iespējams, saistīts ar sekundāro iedarbību, kas saistīta ar pārspīlētu farmakoloģiju dzīvniekiem ar normālu cirkulējošā arginīna līmeni (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Fertilitāte

Veicot fertilitātes novērtēšanu normāliem dzīvniekiem ar normālu cirkulējošā arginīna līmeni, žurku tēviņiem, kuriem deva 1 mg/kg, samazinājās spermas veidošanās un kustīgums. Turklāt iepriekš nepārotām žurku mātītēm, kas tika sapārotas ar tēviņiem, kuri 8 nedēļas pirms pārošanās tika ārstēti ar 1 mg/kg/devu, ar pegzilargināzi saistītā ietekme ietvēra ievērojamu dzemdes implantācijas vietu samazināšanos un palielinātu pirmsimplantācijas zudumu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hlorīds

Kālija dihidrogēnfosfāts

Kālija hidrogēnfosfāts

Glicerīns

Sālsskābe (pH līmeņa pielāgošanai)

Nātrija hidroksīds (pH līmeņa pielāgošanai)

Ūdens injekcijām

## 6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

### Neatvērts flakons

2 gadi

Pēc izņemšanas no ledusskapja Loargys var uzglabāt 2 stundas istabas temperatūrā līdz 25 °C.

### Pēc sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 2 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā līdz 25 °C, vai līdz 4 stundām, uzglabājot ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Ja zāles šajās laika robežās netiek izlietotas, tās ir jāizmet. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc sagatavošanas.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas/atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrā iepakojumā ir 1 flakons ar 0,4 ml vai 1 ml šķīduma injekcijām/infūzijām.

0,4 ml šķīduma injekcijām/infūzijām 3 ml 1. tipa stikla flakonā ar *Fluorotec* pārklātu hlorbutila gumijas aizbāzni, alumīnija blīvējumu un zilu atvāžamu vāciņu.

1 ml šķīduma injekcijām/infūzijām 5 ml 1. tipa stikla flakonā ar teflona pārklājumu, hlorbutila gumijas aizbāzni, alumīnija blīvējumu un baltu atvākojamu vāciņu.

Iepakojuma izmērs ir 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nekratiet.

Loargys ir paredzētas intravenozai infūzijai vai subkutānai injekcijai, un tās jāievada veselības aprūpes speciālistam. Vajadzības gadījumā var apsvērt subkutānu ievadīšanu mājās, ko veic pacients vai aprūpētājs (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sagatavojot un lietojot Loargys, ievērojiet aseptikas noteikumus.

### Sagatavošanas instrukcija

- Nosakiet kopējo ievadāmā Loargys tilpumu (un nepieciešamo flakonu skaitu), pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu un devas lielumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

- Izņemiet flakonu(-us) no ledusskapja, lai sasniegtu istabas temperatūru.
- Pirms zāļu lietošanas vizuāli pārbaudiet flakonu, vai tajā nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Loargys ir bezkrāsains līdz viegli dzeltens vai viegli rozā, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķidrums bez redzamiem svešķermeņiem. Izmetiet flakonu(-us), kas neatbilst šim izskatam.
- Ievelciet paredzēto devu šļircē. Uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### Intravenozai ievadīšanai

- Atšķaidiet ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai sasniegtu vēlamo infūzijas tilpumu (maksimālā pegzilargināzes koncentrācija 0,5 mg/ml).
- Ievadiet intravenozu infūziju vismaz 30 minūšu laikā.
- Nesajauciet citas zāles ar Loargys un neievadiet citas zāles vienlaicīgi caur to pašu intravenozās ievades ceļu.

#### Sukutānai ievadīšanai

- Neatšķaidītu šķīdumu ievadiet subkutānas injekcijas veidā vēderā, augšstilba sānu daļā vai augšdelmu sānos vai aizmugurē. Katrai devai mainiet injekcijas vietas. Neinjicējiet rētaudos vai vietās, kas ir apsārtušas, iekaisušas vai pietūkušas.
- Injicējot vēderā, izvairieties no nabas apvidus.
- Ja vienai Loargys devai ir vajadzīga vairāk nekā 1 injekcija, injekcijas vietām jābūt vismaz 3 cm attālumā vienai no otras.

Izmetiet neizlietoto zāļu atlikumu.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Zviedrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZPLATĪŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

### Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Unimedica AB  
Storjordenvägen 2  
864 31 Matfors  
Zviedrija

Immedica Pharma AB  
Solnavägen 3H  
113 63 Stockholm  
Zviedrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojami drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības iesniegšanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Loargys tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikācijas līdzekļus, izplatīšanas kārtību, un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

Izglītības programmas mērķis ir sniegt norādījumus neveselības aprūpes speciālistiem (pacientiem un aprūpētājiem) par pareizu zāļu lietošanas tehniku, lai novērstu iespējamo zāļu lietošanas kļūdu risku, kā arī mazinātu iespējamo smagas paaugstinātas jutības reakcijas risku.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur notiek Loargys tirdzniecība, visiem pacientiem vai aprūpētājiem, kuri varētu lietot Loargys subkutānas injekcijas veidā mājas apstākļos, tiktu nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

- Injekcijas rokasgrāmata pacientiem un aprūpētājiem

Šajā izglītojošā materiālā pacientiem un aprūpētājiem jāietver šādi galvenie ziņojumi:

- Norādījumi par to, cik svarīgi ir pareizi rīkoties, sagatavot un ievadīt Loargys, lai mazinātu zāļu lietošanas kļūdu risku.
- Detalizēts apraksts par Loargys sagatavošanu un lietošanu.
- Smagu paaugstinātas jutības reakciju pazīmju un simptomu apraksts.
- Ieteicamās rīcības apraksts, ja parādās paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi.
- Informācija par to, cik svarīgi ir ziņot par blakusparādībām, ieskaitot par paaugstinātu jutību un zāļu lietošanas kļūdām.

## E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija “izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums ( <i>post-authorisation efficacy study</i> , PAES): Lai apkopotu informāciju par ilgtermiņa efektivitāti/klīnisko iznākumu pacientiem ar argināzes 1 deficītu (ARG1-D), kas ārstēti ar pegzilargināzi, RAĪ jāveic un jāiesniedz pacientu pētījuma rezultāti, pamatojoties uz reģistra datiem.	Reizi gadā (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums ( <i>post-authorisation safety study</i> , PASS): Lai papildus raksturotu pegzilargināzes ilgtermiņa drošumu, RAĪ jāveic un jāiesniedz pētījums pacientiem ar argināzes 1 deficītu (ARG1-D), pamatojoties uz reģistra datiem.	Reizi gadā (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)
Lai papildus raksturotu pegzilargināzes ilgtermiņa efektivitāti un drošumu, RAĪ jāiesniedz 3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījuma CAEB1102-300A galīgie rezultāti par pegzilargināzes efektivitāti un drošumu pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ar argināza 1. deficītu (ARG1-D).	2024. gada 31. marts
Lai papildus raksturotu pegzilargināzes ilgtermiņa efektivitāti un drošumu, RAĪ jāiesniedz atklāta pētījuma pagarinājuma CAEB1102-300A galīgie rezultāti, lai novērtētu pegzilargināzes ilgtermiņa drošumu pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ar argināzes 1 deficītu (ARG1-D).	2024. gada 31. marts
Lai nodrošinātu atbilstošu pegzilargināzes drošuma un efektivitātes uzraudzību argināza 1. deficīta (ARG1-D) ārstēšanā pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, RAĪ katru gadu jāsniedz jaunākā informācija par pegzilargināzes drošumu un efektivitāti.	Reizi gadā (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Loargys 5 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām  
pegzilarginase

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma satur 5 mg pegzilargināzes.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija hlorīdu, kālija dihidrogēnfosfātu, kālija hidrogēnfosfātu, glicerīnu, sālskābi, nātrija hidroksīdu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām/infūzijām

1 flakons ar 0,4 ml  
2 mg/0,4 ml

1 flakons ar 1 ml  
5 mg/1 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratiet.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.

#### 6. Pirms lietošanas rūpīgi sakratīt. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija (Lot)

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Loargys 5 mg/ml injekcijas/infūzijas  
pegzilarginase  
SC, IV lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Subkutānai lietošanai, intravenozai lietošanai

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija (Lot)

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

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

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Loargys 5 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām pegzilargināze

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms uzsākat zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet savam ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Loargys un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms lietojat Loargys?
3. Kā lietot Loargys?
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Loargys?
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

### **1. Kas ir Loargys un kādam nolūkam tās lieto**

Loargys satur aktīvo vielu pegzilargināzi, kas ir modificēts cilvēka enzīms, kas iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību. Zāles lieto, lai ārstētu argināzes 1 deficītu (ARG1-D), ko sauc arī par hiperarginēmiju, pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no divu gadu vecuma.

Pacientiem ar ARG1-D ir zems enzīma līmenis, ko dēvē par argināzi. Šis enzīms palīdz organismam kontrolēt arginīna — aminoskābes, kas nepieciešama organisma olbaltumvielu ražošanai, — līmeni. Ja arginīns netiek kontrolēts, tas var uzkrāties organismā un izraisīt simptomus, piemēram, muskuļu kontroles problēmas.

Loargys lieto kombinācijā ar citiem slimības ārstēšanas veidiem. Tie var ietvert:

- uzturu ar zemu olbaltumvielu saturu;
- uztura bagātinātājus ar neaizvietojamām aminoskābēm;
- zāles citu slimības simptomu ārstēšanai, piemēram, zāles, kas pazemina amonjaka līmeni organismā.

#### **Kā Loargys darbojas?**

Loargys aktīvā viela pegzilargināze darbojas līdzīgi kā dabīgais enzīms argināze, kuras trūkst vai kura nedarbojas pareizi pacientiem ar ARG1-D. Tas pazemina arginīna līmeni asinīs, tādējādi mazinot slimības simptomus.

### **2. Kas Jums jāzina pirms lietojat Loargys**

#### **Jūs nedrīkstat lietot Loargys,**

- ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret pegzilargināzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Loargys var izraisīt alerģiskas reakcijas. Tās, visticamāk, parādīsies pēc dažām pirmajām devām.

Nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu vai neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas kāds no šādiem smagas alerģiskas reakcijas simptomiem: nātrene, vispārēja nieze, spiediena sajūta krūškurvī, elpošanas grūtības vai zems asinsspiediens. Ārsts var izlemt, vai Jums ir vajadzīga papildu medicīniskā aprūpe, lai novērstu vai ārstētu alerģisku reakciju.

Ārstēšanas laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, kāda Loargys deva Jums ir piemērota.

### **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par diviem gadiem, jo nav zināms, vai Loargys šajā vecuma grupā ir drošas un efektīvas.

### **Citas zāles un Loargys**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Loargys nav ieteicams lietot, ja Jums ir iestājusies grūtniecība.

Nav zināms, vai zāles nonāk mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Loargys neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Loargys satur nātriju un kāliju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā devā, –būtībā tās ir "kāliju nesaturošas".

## **3. Kā lietot Loargys**

Loargys Jums izrakstīs veselības aprūpes speciālists. Jūsu ārsts izlems, cik lielu Loargys devu Jums ievadīt.

Ieteicamā Loargys sākumdeva ir 0,1 mg uz kilogramu ķermeņa masas, kas jālieto reizi nedēļā. Ārsts var palielināt vai samazināt devu, lai kontrolētu arginīna līmeni Jūsu asinīs. Ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu arginīna līmeni asinīs un vajadzības gadījumā mainītu devu.

Loargys ievada infūzijas veidā (pa pilienam) tieši vēnā vai kā zemādas injekciju, ja ārsts to uzskata par piemērotu.

Jūsu ārsts var nolemt, ka Jūs varat ievadīt Loargys mājās kā zemādas injekciju. Pēc ārsta vai medmāsas apmācības Jūs pats varat injicēt Loargys; norādījumus skatīt 7. punktā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā lietošanas instrukcijā vai kā Jums ir ieteicis ārsts, farmaceits vai medicīnas māsa. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### **Ja esat lietojis Loargys vairāk nekā noteikts**

Jūsu ārsts parūpēsies, lai Jūs saņemtu pareizu Loargys daudzumu. Ja esat lietojis pārāk daudz Loargys, Jūsu arginīna līmenis asinīs var kļūt pārāk zems. Simptomi var būt slikta dūša, vemšana, caureja un nogurums. Ja Jums vai ārstam rodas aizdomas, ka esat saņēmis vairāk Loargys nekā vajadzētu, Jūs rūpīgi jāuzrauga un pēc nepieciešamības jāārstē.

### **Ja esat aizmirsis lietot Loargys**

Ja esat izlaidis Loargys devu, sazinieties ar ārstu, lai pēc iespējas ātrāk ieplānotu nākamo devu. Jums nevajadzētu ievadīt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, un starp devām jābūt vismaz 4 dienu intervālam.

### **Ja pārtraucat lietot Loargys**

Jūsu ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc Loargys lietošana. Ja pārtraucat lietot Loargys, arginīna līmenis asinīs, iespējams, atkal paaugstināsies.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība). Simptomi var būt sejas pietūkums, izsitumi uz ādas un pēkšņš ādas apsārtums (pietūkums).

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcija injekcijas vietā. Simptomi var būt pietūkums, apsārtums un izsitumi ap injekcijas vietu.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Loargys**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Loargys var uzglabāt 2 stundas istabas temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs saudzēt vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Loargys satur**

- Aktīvā viela ir pegzilargināze.
  - Katrs 0,4 ml flakons satur 2 mg pegzilargināzes.
  - Katrs 1 ml flakons satur 5 mg pegzilargināzes.
  - Pārējās sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, kālija hidrogēnfosfāts, glicerīns, sālskābe, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.
- Loargys satur nātriju un kāliju; skatīt 2. punktu.

### **Loargys ārējais izskats un iepakojums**

Loargys ir bezkrāsains līdz viegli dzeltens vai viegli rozā, dzidrs līdz viegli opalescējošs (perlamutra) šķidrums caurspīdīga stikla flakonā.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons ar 0,4 ml vai 1 ml šķīduma injekcijām/infūzijām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Zviedrija

### **Ražotājs**

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
864 31 Matfors  
Zviedrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. gada mēnesis}>.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Informāciju varat atrast arī, skenējot zemāk redzamo QR kodu, izmantojot viedtālruni vai tīmekļa vietni <http://www.loargyspatient.eu>



## **7. Norādījumi par lietošanu**

Turpmāk aprakstīts, kā pagatavot un ievadīt Loargys mājās injekcijas veidā zem ādas. Ja šīs zāles injicējat pats, ārsts vai medicīnas māsa Jūs apmācīs, kā sagatavot un injicēt Loargys.

Neinjicējiet šīs zāles paši, ja vien neesat apmācīti un jau saprotat, kā rīkoties.

Ārsts Jums izrakstīs pareizo devu un norādīs, kādu tilpumu (ml) injicēt. Lai iegūtu pareizo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons, un kopējo devu var būt nepieciešams sadalīt vairākās injekcijās. Jūsu ārsts vai medmāsa jums precīzi pateiks, kas tieši Jums ir jā dara.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, katrai devai vienmēr izmantojiet jaunu(-us) flakonu(-us).

Loargys nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem injekciju vai infūziju šķīdumiem. Nekratiet.

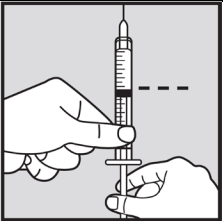
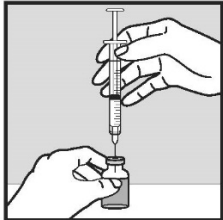
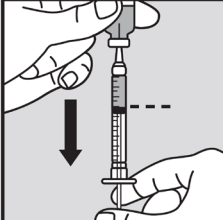

### **Sagatavošana:**

Pārliecinieties, ka Jums ir viss nepieciešamais injekcijas(-u) veikšanai:

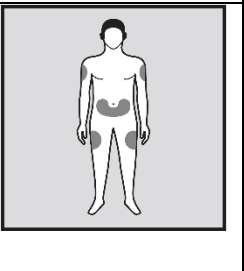

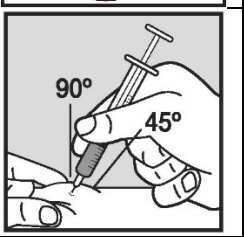
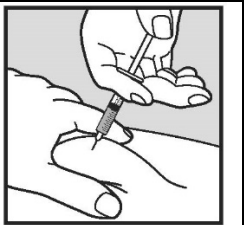
- Loargys flakons(-i).
- Šļirce ar norādītām iedaļām.
- Viena liela adata (piem., 18. izmēra) katram flakonam, lai ievilktu devu.
- Viena maza adata (piemēram, 26.–27. izmērs) vienai injekcijai.
- Spirta salvetes.
- Marles spilventiņš.
- Plāksteris, ja nepieciešams.
- Asu priekšmetu kontainers.

1. Pārbaudiet iepakojuma nosaukumu un stiprumu, lai pārliecinātos, ka tas satur pareizās zāles. Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes. Nelietot, ja zālēm ir beidzies derīguma termiņš.
2. Paņemiet neatvērtu Loargys flakonu(-us) no ledusskapja <b>15 līdz 30 minūtes</b> pirms plānotās injekcijas, lai šķīdums varētu sasniegt istabas temperatūru. Nesildiet flakonu.
3. Nomazgājiet rokas.
4. Šķīdumam flakonā jābūt bezkrāsainam līdz nedaudz dzeltenam vai viegli sārtam, dzidram līdz nedaudz opalescējošam (perlamutra). Nelietojiet, ja šķīdums ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.
5. Novietojiet flakonu uz tīras, līdzenas virsmas. Noņemiet no flakona plastmasas noplēšamo vāciņu.
6. Noslaukiet flakona augšdaļu ar spirta tamponu un ļaujiet tai nožūt. Nepieskarieties flakona augšdaļai un neļaujiet tai pieskarties jebkam citam pēc noslaucīšanas.

### Šķīduma izvilkšana no flakona:

1. Piestipriniet lielu adatu pie tukšas šļirces ar iedaļām. Noņemiet adatas uzgali.	
2. Pavelciet virzuli atpakaļ, lai ievilktu gaisu šļircē ar iedaļām, kas atbilst Jūsu devai (ml).	
3. Turiet flakonu uz plakanas virsmas, lēnām ievietojiet adatu caur gumijas blīvējumu flakonā. Izvairieties no tā, ka adatas gals pieskaras šķīdumam.	
4. Lēnām spiediet virzuli līdz galam, lai iespiestu gaisu flakonā.	
5. Turiet adatu flakonā un apgrieziet to otrādi. Ar adatu šķīdumā lēnām atvelciet virzuli līdz atzīmei, kas atbilst Jūsu devai.	
6. Pirms adatas izņemšanas no flakona pārbaudiet šķīdumu šļircē, vai nav gaisa burbuļu. Ja ir burbuļi, turpiniet turēt flakonu otrādi, adatu vēršot uz augšu. Viegli uzsitiet pa šļirces stobriņu ar pirkstu. Kad visi gaisa burbuļi atrodas augšgalā, viegli spiediet virzuli, lai izspiestu burbuļus caur adatu.	
7. Vēlreiz pārbaudiet devu (ml), salīdzinot ar marķējumu uz šļirces. Vajadzības gadījumā atkārtojiet šo procesu. Lai izvilkto pilnu tilpumu, Jums, iespējams, būs jālieto vairāki flakoni.	
8. Izvelciet šļirci un adatu no flakona un novietojiet adatas vāciņu atpakaļ.	
9. Izņemiet adatu no šļirces un izmetiet to asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē.	

## Devas ievadīšana:

<p>1. Uzlieciet uz piepildītās šļirces mazu adatu, nenoņemiet adatas vāciņu. Pārlicinieties, ka adata ir cieši piestiprināta.</p> <p><u>Piezīme.</u> Ja šķīdumu nedrīkst lietot uzreiz, šļirces vāciņš uzmanīgi jāuzliek atpakaļ uz šļirces gala. Nepieskarieties šļirces galam vai vāciņa iekšpusei. Sargājiet šļirci no gaismas.</p> <p>Pēc sagatavošanas Loargys var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 2 stundām pirms zāļu ievadīšanas. Pēc šī laika sagatavotās Loargys vairs nevar izmantot, un zāles ir jāutilizē.</p>	
<p>2. Noņemiet adatas uzgali. Turiet šļirci ar adatu, kas vērsta uz augšu, un uzsitiet pa šļirces stobriņu ar pirkstu, lai izvadītu gaisa burbuļus.</p> <p>Vizuāli pārbaudiet, vai šļircē esošais tilpums ir pareizs. Vienas injekcijas tilpums nedrīkst pārsniegt 1 ml. Tādā gadījumā vairākas injekcijas jāievada dažādās vietās.</p>	
<p>3. Izvēlieties injekcijas vietu (vēderu, augšstilba pusi vai augšdelma sānu vai aizmuguri). Katrai devai mainiet injekcijas vietas.</p> <p>Neinjicējiet rētaudos vai vietās, kas ir apsārtušas, iekaisušas vai pietūkušas. Injicējot vēderā, izvairieties no nabas apvidus.</p> <p>Ja vienai Loargys devai ir vajadzīga vairāk nekā 1 injekcija, injekcijas vietām jābūt vismaz 3 cm attālumā vienai no otras.</p>	
<p>4. Nofīrieties injekcijas vietu, izmantojot spirta tamponu, un ļauj ādai nožūt.</p>	
<p>5. Viegli satveriet izvēlētajās injekcijas vietas ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu.</p>	
<p>6. Turiet šļirci kā zīmuli vai šautriņu. Ieduriet adatu paceltajā ādā 45° līdz 90° leņķī.</p>	
<p>7. Turpinot turēt ādu piepaceltu, lēnām spiediet virzuli, līdz šļirce ir tukša.</p>	
<p>8. Izņemiet šļirci, to izvelkot taisni. Izlaiž saspiesto ādu un dažas sekundes uzmanīgi piespiediet marles spilventiņu uz injekcijas vietas. Nepieciešamības gadījumā uzlīmējiet plāksteri.</p>	
<p>9. Ievietojiet izlietoto šļirci, adatas un vāciņus asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Izlietotie flakoni, pat ja tie nav tukši, jāutilizē atbilstoši vietējām vadlīnijām.</p>	
<p><b>Atgādinājums:</b> ja Jums nepieciešama vairāk nekā viena injekcija Jūsu kopējās parakstītās devas ievadīšanai, injekcijas vietai jābūt vismaz 3 cm attālumā vienai no otras, atkārtojiet iepriekš minēto procedūru pēc nepieciešamības. Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu mazu adatu.</p>	

Atzīmējiet injekcijas datumu un visas vietas, kur esat injicējis zāles. Tas palīdz Jums atrast citu injekcijas vietu nākamajai reizei.

-----



## **Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Loargys ir paredzēts intravenozai infūzijai vai subkutānai injicēšanai.  
Sagatavojot un lietojot Loargys, ievērojiet aseptikas noteikumus.

Nekratiet.

### **Sagatavošanas instrukcija**

- Nosakiet ievadāmo Loargys kopējo tilpumu (un nepieciešamo flakonu skaitu), pamatojoties uz pacienta masu un devas līmeni.
- Izņemiet flakonu(-us) no ledusskapja, lai sasniegtu istabas temperatūru.
- Pirms zāļu lietošanas vizuāli pārbaudiet flakonu, vai tajā nav daļiņu un krāsas izmaiņu.
  - Loargys ir bezkrāsains līdz viegli dzeltens vai viegli rozā, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķidrums bez redzamiem svešķermeņiem.
  - Izmetiet flakonu(-us), kas neatbilst šim izskatam.
- Ievelciet paredzēto devu šļircē.
- Pagatavotās devas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 2 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā līdz 25 °C, vai līdz 4 stundām, uzglabājot ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Ja zāles šajās laika robežās netiek izlietotas, tās ir jāizmet. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc sagatavošanas.

### **Intravenozai ievadīšanai**

- Atšķaidiet ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai sasniegtu vēlamo infūzijas tilpumu (maksimālā pegzilargināzes koncentrācija 0,5 mg/ml).
- Ievadiet intravenozu infūziju vismaz 30 minūšu laikā.
- Nejauciet kopā citas zāles ar Loargys vai neievadiet citas zāles vienlaicīgi caur to pašu intravenozo piekļuves ceļu.

### **Subkutānai ievadīšanai**

- Neatšķaidītu šķīdumu ievadiet subkutānas injekcijas veidā vēderā, augšstilba sānu daļā vai augšdelmu sānos vai aizmugurē. Katrai devai mainiet injekcijas vietas.
- Neinjicējiet rētaudos vai vietās, kas ir apsārtušas, iekaisušas vai pietūkušas.
- Injicējot vēderā, izvairieties no nabas apvidus.
- Ja vienai Loargys devai ir vajadzīga vairāk nekā 1 injekcija, injekcijas vietām jābūt vismaz 3 cm attālumā vienai no otras.

Izmetiet neizlietoto zāļu daļu.

Nav īpašu atkritumu utilizēšanas prasību.

#### **IV PIELIKUMS**

### **EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJU IZŅĒMUMA KĀRTĀ**

**Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:**

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.