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 jebkādām 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 metoksipolietilēnglikolu (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, stiprumu (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 ARG1-D pacientu ilgstošai 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 agrāk 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, kādā arginīna koncentrācija plazmā ir normas robežās, devas jāpielāgo tā, lai pirms devas lietošanas arginīna līmenis plazmā būtu 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 četru nedēļu 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, Loargys jāievada, cik drīz iespējams. 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 shēmu (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 shēmu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Devas pediatriskajā 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 sukutānai 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 patstāvīgas ievadīšanas 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 noapaļota līdz veselam skaitlim.

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

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

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

- 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 sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Sākotnējās Loargys ievadīšanas jāveic ārsta uzraudzībā, kad 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 pārtraukšanu uz laiku, 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 iespējamas smagas paaugstinātas jutības reakcijas ārstēšanai.

Arginīna koncentrācijas plazmā 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 arginīnu un pazemina tā līmeni. Ar Loargys ārstētiem pacientiem jāizmanto alternatīvas validētas paraugu ņemšanas procedūras arginīna noteikšanai. Tas attiecas arī uz *CE* marķētiem asins ņemšanas stobriņiem, 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

Dati par pegzilargināzes lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pegzilargināze grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pegzilargināze izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri tiek baroti 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 mātīšu 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 ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem klīniskajos pētījumos bija reakcijas injekcijas vietā (13,6 %) un 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 iekļaušanas brīdī), kuru ārstēšanas ilgums trīs klīniskajos pētījumos bija līdz aptuveni pieciem gadiem.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc MedDRA sistēmas orgānu klases un biežuma 1. tabulā. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 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

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži
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 pietvīkumu. 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. Neviena no reakcijām neizraisīja ārstēšanas pārtraukšanu. Klīniskajos pētījumos pirms lietošanas individuāli tika apsvērta premedikācija ar nesedatīviem antihistamīna līdzekļiem(skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Par reakcijām injekcijas vietā pēc subkutānas ievadīšanas ziņots 13,6 % (6/44) ar Loargys ārstēto pacientu. Pazīmes un simptomi bija sāpes, eritēma, pietūkums, kairinājums un izsitumi injekcijas vietā. Reakcijas injekcijas vietā bija vieglas un izzuda spontāni vai ar standarta medicīnisko aprūpi bez zāļu lietošanas 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 pediatriskai 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 jebkādām 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). Pētamajai 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 molu proteīna. 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 laika mediānu līdz zemākajam punktam (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 pediatriskie un pieauguši pacienti vecumā no 2 līdz 29 gadiem (iekļaušanas brīdī) ar ARG1-D. Pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 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 pētījuma 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, pēc 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).

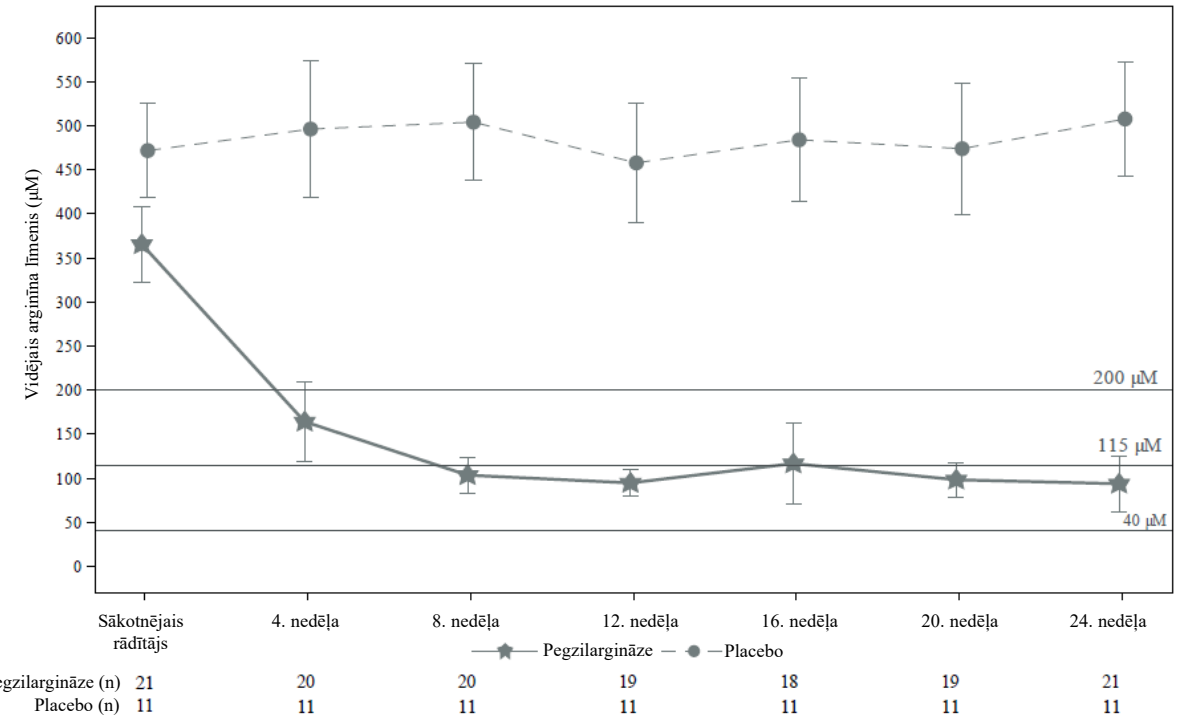
Pēc 24 nedēļu ārstēšanas pegzilargināze izraisīja statistiski nozīmīgu arginīna līmeņa samazināšanos plazmā salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,0001$) (2. tabula un 1. attēls). Arginīna līmenis plazmā zem vadlīnijās ieteiktā mērķa un normas robežās tika sasniegts 90,5 % ar pegzilargināzi ārstēto pacientu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

2. tabula. Arginīna koncentrācijas plazmā mērķa kritēriju analīze 300A pētījuma dubulmaskētajā periodā

	Pegzilargināze (n=21)		**Placebo (n=11)**	
Primārais mērķa kritērijs: izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 24. nedēļai (logaritmiski pārveidots)				
	Sākotnējais rādītājs	**24. nedēļa**	**Sākotnējais rādītājs**	**24. nedēļa**
n	21	21	11	11
Ģeometriskā vidējā vērtība (μM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Aprēķinātais samazinājums 24. nedēļā ar pegzilargināzi 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)[a]	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-vērtība[a]	< 0,0001			
Pētāmo personu daļa, kurām 24. nedēļā bija sasniegts arginīna mērķa līmenis plazmā				
To pētāmo personu īpatsvars, kurām tika sasniegts vadlīnijās ieteiktais arginīna mērķa līmenis (< 200 μM)	19 (90,5 %)		0 (0 %)	
To pētāmo personu īpatsvars, kurām tika sasniegts vadlīnijās ieteiktais arginīna mērķa līmenis (definēts kā < 115 μM)	19 (90,5 %)		0 (0 %)	

[a] 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. Kopsavilkums par arginīna koncentrācijas (µM) mazāko kvadrātu vidējo vērtību (95% TI) 168 stundas pēc devas lietošanas laika gaitā 300A pētījuma dubultmaskētajā periodā



Piezīmes. Medicīnisko vadlīniju ieteikums attiecībā 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 mobilitātes skaitliskas uzlabošanās tendences salīdzinājumā ar placebo, ko novērtēja pēc GMFM-E, 2MWT un GMFM-D rādītājiem (3. tabula).

24. nedēļā lielāks skaits ar pegzilargināzi ārstēto pētāmo personu atbilda noteiktajiem atbildes reakcijas kritērijiem attiecībā uz arginīnu un vairākās mobilitātes domēnos. Astoņas no 17 ar pegzilargināzi ārstētajiem personām atbilda atbildes reakcijas kritērijiem ≥ 2 neiromotorās funkcijas novērtējumos kopā ar arginīna līmeņa normalizēšanos plazmā, un 6 no šīm personām ar atbildes reakciju nebija vērojama pasliktināšanās nevienā no novērtējumiem. Bez ārstēšanas ar pegzilargināzi neviena pētāmā persona neatbilda klīniskās reakcijas kritērijiem attiecībā uz diviem vai vairākiem klīniskajiem iznākumiem.

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

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

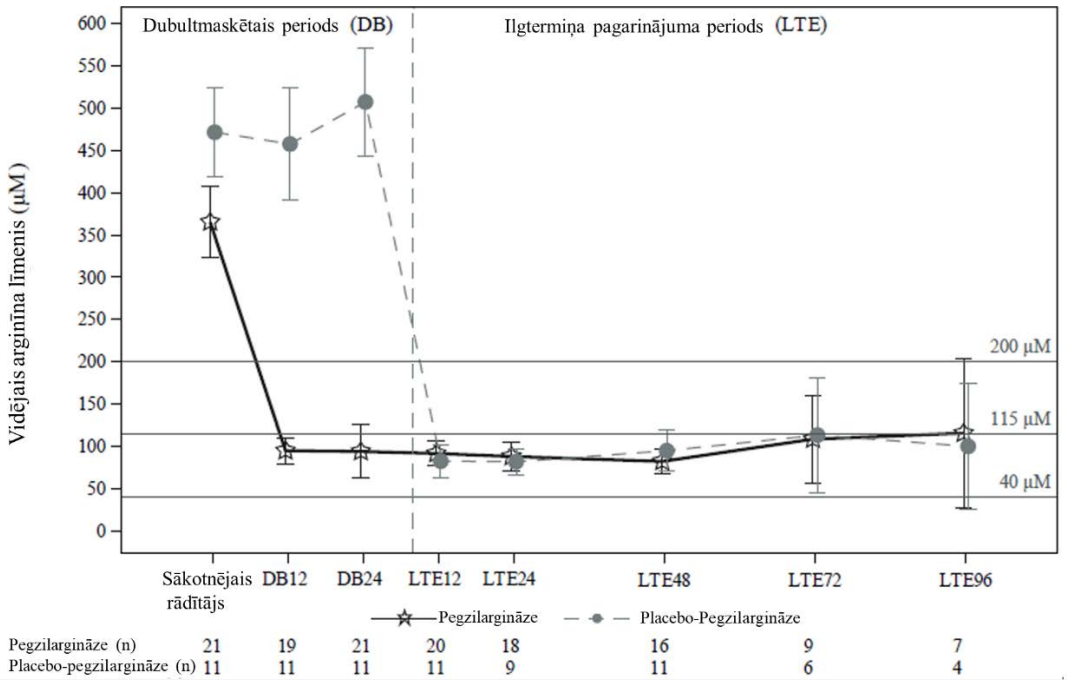
Saīsinājumi: 2MWT(*2-minute walk test)* =2 minūšu iešanas tests; TI=ticamības intervāls; GMFM *(Gross Motor Function Measure)* =kopējo motorikas funkciju mērījums; LS *(least squares)* =mazāko kvadrātu metode, MMRM *(mixed model repeated measures)* =jauktais modelis, atkārtoti mērījumi; SD *(standard deviation)* =standartnovirze; SE (standard error) =standartkļūda.
Piezīme. Ja vien nav norādīts citādi, uz modelēšanu balstītas aplēses (*LS* vidējas vērtības, atšķirības, 95 % intervāli un p-vērtības) ir balstītas uz *MMRM* analīzi, kurā kā kovariātas izmantoti apmeklējums, randomizētā pētījuma ārstēšana un mijiedarbība starp vizīti un randomizēto pētījuma ārstēšanu, kā arī sākotnējie rādītāji. Noklusējuma kovariācijas struktūras tips = nestrukturēts.

Ilgstoša ārstēšana ARG1-D gadījumā

Bērni un pieaugušie, kuri piedalījās 300A pētījuma dubultmaskēajtā periodā, varēja 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, kuras iepriekš saņēma pegzilargināzi, tika pārceltas uz subkutānu ievadīšanu ne agrāk kā pēc 8 nedēļu intravenozas ārstēšanas. Pegzilargināzes iedarbības ilguma mediāna ilgtermiņa pagarinājuma periodā (izņemot 24 nedēļas ilgo dubultmaskēto periodu) bija 94 nedēļas (diapazons: 62 līdz 152 nedēļas).

Atklātā pagarinājuma laikā pacientiem, kuri iepriekš saņēma pegzilargināzi, tika novērota noturīgs arginīna līmenis plazmā, GMFM-E un GMFM-D rādītāju un 2MWT rādītāju uzlabošanās. Arī personām, kuras sākotnēji tika randomizētas placebo grupā un kuras atklātā pagarinājuma periodā tika ārstētas ar pegzilargināzi, tika novērota līdzīga vidējās arginīna koncentrācijas plazmā samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (2. attēls).

2. attēls. Kopsavilkums par vidējo arginīna koncentrāciju (µM) 168 stundas pēc zāļu lietošanas laika gaitā 300A pētījumā dubulmaskētajā un ilgtermiņa pagarinājuma periodā



Piezīmes. Parādīts vidējās vērtības 95 % ticamības intervāls; Medicīniskajās vadlīnijās ieteiktā arginīna koncentrācija plazmā: < 200 µM; normālais diapazons klīniskajā pētījumā definēts kā 40–115 µM. Kā trūkstošās vērtības 24. nedēļā (DB24) tika izmantotas pēdējās dokumentētās vērtības.
Saīsinājumi: DB (*Double-blind period)* = dubultmaskētais periods, LTE (*Long Term Extension Period*) = ilgtermiņa pagarinājuma periods.

Pediatriskā populācija

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

Izņēmuma kārta

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 atjaunināš 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 par 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 0,015–0,2 mg/kg. Modelī simulētā deva bija 0,1 mg/kg 5 nedēļas.

4. tabula. Farmakokinētiskie parametri līdzsvara koncentrācijā

	Pegzilargināze	
	Intravenozi	Subkutāni
Iedarbība līdzsvara koncentrācijā [C_{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Iedarbība līdzsvara koncentrācijā [AUC_{0-168} (h×µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t_{max} (h)**	0,25^	34 (22,0- 46,0)

Saīsinājumi: AUC_{0-168}=laukums zem koncentrācijas-laika līknes no 0 līdz 168 stundām; C_{max}=maksimālā novērotā koncentrācija; $t_{½}$=eliminācijas pusperiods; t_{max}=laiks līdz maksimālajai koncentrācijai
* Dati parādīti kā ģeometriskās vidējās vērtības un ģeometriskais variācijas koeficients (%).
** Dati parādīti kā [mediāna (diapazons)]
^ Intravenozai dozēšanai t_{max} 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 ar ķermeņa masu 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 FK devu diapazonā no 0,04 līdz 0,2 mg/kg intravenozi un no 0,06 līdz 0,2 mg/kg subkutāni. Pēc zāļu ievadīšanas vienu reizi nedēļā tika novērota niecīga uzkrāšanās.

Izkliede

Pegzilargināze galvenokārt izplatās asinsvadu sistēmā, un tās kopējais izkliedes tilpums ir aptuveni 47 ml/kg, kas ir līdzīgs cilvēka seruma tilpumam. Farmakokinētika vislabāk tika aprakstīta ar populācijas FK modeli, kas ietvēra divus nodalījumus (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 nozīmīgas kovariātas. Anti-PEG ADA tika uzskatīts par svarīgu kovariātu klīrensam, tomēr šī ietekme tika novērota, lietojot sākotnējās devas, un paredzams, ka iedarbība 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 devas un atkārtotu devu toksikoloģijas 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 zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ilgtermiņa pētījumos ar pegzilargināzi toksisku ietekmi uz dzīvnieku tēviņu reproduktīvo funkciju novēroja tikai vienai sugai - veselām juvenilām žurkām. Galvenie nelabvēlīgie rezultāti, lietojot devas ≥ 0,3 mg/kg, ietvēra sēklinieku, sēklas pūslīšu, sēklinieku piedēkļu un prostatas masas samazināšanos, tika novērota sēklvadu atrofija. Žurku tēviņu orgānu masas atrades bija atgriezeniskas. Histopatoloģijā apstiprinājās atrades sēkliniekos un sēklinieku piedēkļos, kas nebija atgriezeniskas 6 nedēļu atveseļošanās periodā; tomēr ir vērts atzīmēt, ka normāls spermas cikls ir 9 nedēļas. Šāda ietekme varētu būt saistīta ar pastiprinātu farmakoloģisko darbību normāliem dzīvniekiem ar normālu cirkulējošā arginīna līmeni sākotnējā stāvoklī. Tomēr nozīmīgums cilvēkiem ir neskaidrs.

Reproduktīvā un attīstības toksikoloģija

Pētījumi, kas veikti ar pegzilargināzi žurkām un trušiem ar normālu cirkulējošā arginīna līmeni, parādīja reproduktīvo toksicitāti mātītēm, kas saistīta ar noturīgu samazinātu arginīna koncentrāciju plazmā zem normas grūsnības laikā. Toksicitāte, kas saistīta ar ilgstošu pastiprinātu farmakoloģisko darbību grūsniem dzīvniekiem, bija samazinās mātītes svars, barības uzņemšana un vidējais grūsna dzīvnieka dzemdes svars, kā arī ar to saistītā augļa augšanas sekundārā aizture.

Prenatālās un postnatālās attīstības toksikoloģijas pētījumos ar žurkām ar normālu cirkulējošā arginīna līmeni, žurku vīrišķā dzimuma pēcnācējiem, kuriem lietoja 1 mg/kg pegzilargināzes (aptuveni 7 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēka organismā, pamatojoties uz AUC), tika konstatēts deficīts, kas, iespējams, saistīts ar sekundāro iedarbību pastiprinātas farmakoloģiskās darbības dēļ 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 pegzilargināzi nesaņēmušām žurku mātītēm, kas tika pārotas ar tēviņiem, kuriem 8 nedēļas pirms pārošanās lietoja 1 mg/kg/devu, ar pegzilargināzi saistītā ietekme ietvēra ievērojamu dzemdes ieligzdošanās vietu skaita būtisku samazināšanos un palielinātu zudumu pirms ieligzdošanās.

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: 15/12/2023

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://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

Unimedic 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 atsauces 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 piešķiršanas.

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 atjauninātajos 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:

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (*post-authorisation efficacy study,* 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 (*post-authorisation safety study,* 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 nodrošinātu atbilstošu pegzilargināzes drošuma un efektivitātes uzraudzību arginīna 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

MARĶĒJUMA 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, sālsskābi, 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
pegzilarginase

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām 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 pegzilarināze darbojas līdzīgi kā dabīgais enzīms arināze, 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. Vislielākā to rašanās iespējamība ir 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, apgrūtināta elpošana 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):
- reakcija injekcijas vietā. Simptomi var būt sāpes, pietūkums, kairinājums, apsārtums un izsitumi ap injekcijas vietu.
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība). Simptomi var būt sejas pietūkums, izsitumi uz ādas un pēkšņs ādas apsārtums (pietūkums).

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, sālsskābe, 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.

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 visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunināsšo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://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.

Šo lietošanas instrukciju un kompetento iestāžu apstiprināto apmācību materiālu varat atrast arī, ar viedtālruni noskenējot šeit redzamo QR kodu, vai arī tīmekļa vietnē 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 jādara.

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.

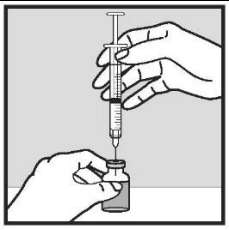
Sagatavošana:

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 konteiners.

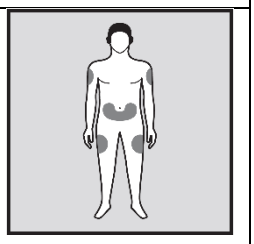
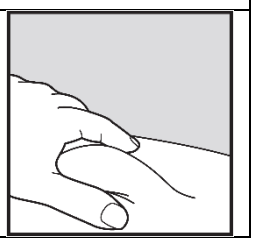
1.	Pārbaudiet flakona(-u) nosaukumu un stiprumu, lai pārliecinātos, ka tas/tie satur pareizās zāles un ka Jums pa rokai ir pareizais flakonu skaits. Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes. Nelietot, ja zālēm ir beidzies derīguma termiņš.
2.	Paņemiet neatvērtu Loargys flakonu(-us) no ledusskapja **15 līdz 30 minūtes** 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.

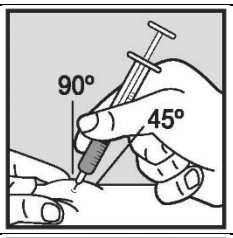
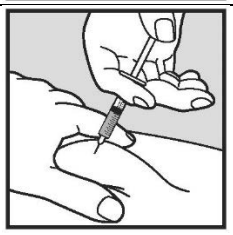
Šķīduma izvilkšana no flakona:

1.	Piestipriniet lielu adatu pie šļirces ar iedaļām. Noņemiet adatas uzgali.
2.	Pavelciet virzuli atpakaļ, lai ievilktu gaisu šļircē ar iedaļām, kas atbilst no flakona izvelkamajam tilpumam (ml).
3.	Turiet flakonu uz plakanas virsmas, lēnām ievietojiet adatu caur gumijas blīvējumu flakonā.  **a) Attiecībā uz vienu vai pirmo flakonu:** lai nepieļautu putu veidošanos, adatas gals nedrīkst saskarties ar šķīdumu. Pēc tam veiciet 4. darbību. **b) Attiecībā uz turpmāko(-ajiem) flakonu(-iem):** apgrieziet flakonu otrādi tā, ka adatas gals ir virs šķīduma esošajā gaisā, lai nepieļautu putu veidošanos.
4.	Lēnām spiediet virzuli, lai iespiestu gaisu flakonā.

5. Turiet adatu flakonā un turiet to otrādi. Ar adatu šķīdumā lēnām atvelciet virzuli līdz atzīmei, kas atbilst nepieciešamajam tilpumam.	
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. Pārbaudiet ievadāmo tilpumu (ml) attiecībā pret marķējumu uz šļirces, lai pārliecinātos, ka ievilkts pareizais šķīduma daudzums.	
8. Izvelciet adatu no flakona, uzlieciet atpakaļ adatas uzgali un izmetiet to asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.	
9. Lai ievilktu visu nepieciešamo tilpumu (ml), var būt jāizmanto vairāki flakoni. Lai to veiktu, ar katru flakonu atkārtojiet 1.–8. darbību, lai iegūtu kopējo devu (ml), vai arī rīkojieties tā, kā Jums parādījis ārsts vai medmāsa. Vienmēr ievērojiet ārsta vai medmāsas dotos norādījumus. Lūdzu, ņemiet vērā, ka katram jaunam flakonam jālieto jauna adata.	
10. Uzlieciet uz piepildītās šļirces mazu adatu, bet nenoņemiet adatas uzgali. Pārliecinieties, ka adata ir cieši piestiprināta. <u>Piezīme:</u> ja šķīdums netiks lietots uzreiz, sargājiet šļirci no gaismas. Pēc sagatavošanas Loargys līdz ievadīšanai var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz +25 °C) ne vairāk kā 2 stundas. Pēc šī laika sagatavotais Loargys vairs nav izmantojams, un ir jāizmet.	

Devas ievadīšana:

1. Noņemiet adatas uzgali. Turiet šļirci ar adatu, kas vērsta uz augšu, un uzsitiet pa šļirces stobriņu ar pirkstu, lai izvadītu gaisa burbuļus. Vizuāli pārbaudiet, vai šļircē esošais tilpums ir pareizs. Vienas injekcijas tilpums nedrīkst pārsniegt 1 ml. Tādā gadījumā vairākas injekcijas jāievada dažādās vietās.	
2. Izvēlieties injekcijas vietu (vēderu, augšstilba pusi vai augšdelma sānu vai aizmuguri). 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.	
3. Notīriet injekcijas vietu, izmantojot spirta tamponu, un ļauj ādai nožūt.	
4. Viegli satveriet izvēlētās injekcijas vietas ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu.	

5. Turiet šļirci kā zīmuli vai šautriņu. Ieduriet adatu paceltajā ādā 45° līdz 90° leņķī.	
6. Turpinot turēt ādu piepaceltu, lēnām spiediet virzuli, līdz ir injicēts vajadzīgais tilpums. **Atgādinājums:** ja nepieciešams injicēt Loargys tilpumu, kas pārsniedz 1 ml, izvēlieties jaunu injicēšanas vietu un sekojiet tam, lai jaunā injicēšanas vieta būtu vairāk nekā 3 cm attālumā. Lēni spiediet virzuli uz leju, līdz brīdim, kad injicēts nepieciešamais tilpums. Atkārtojiet darbības līdz brīdim, kad injicēta kopējā Jums nepieciešamā deva (ml). Vienmēr katrai injekcijai izmantojiet mazu adatu.	
7. Izņemiet šļirci, to izvelkot taisni. Izlaiž saspiesto ādu un dažas sekundes uzmanīgi piespiediet marles spilventiņu uz injekcijas vietas. Nepieciešamības gadījumā uzlīmējiet plāksteri.	
8. Ievietojiet izlietoto šļirci, adatas un vāciņus asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Izlietotie flakoni, pat ja tie nav tukši, jāutilizē atbilstoši vietējām vadlīnijām.	

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.