

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Loargys 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Loargys bestaat uit een kobalt-gesubstitueerd, recombinant humaan arginase 1-enzym, geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen, dat covalent is geconjugeerd met methoxypolyethyleenglycol (MPEG).

De sterkte van Loargys geeft de hoeveelheid van het arginasedeel van pegzilarginase aan zonder rekening te houden met de MPEG-drager.

Elke injectieflacon van 0,4 ml bevat 2 mg pegzilarginase (5 mg pegzilarginase per ml).

Elke injectieflacon van 1 ml bevat 5 mg pegzilarginase (5 mg pegzilarginase per ml).

De potentie van dit geneesmiddel is niet vergelijkbaar met die van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse (zie rubriek 5.1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie)

Kleurloze tot lichtgele of lichtroze, heldere tot licht opaalachtige vloeistof.

pH: 7,0-7,6

Osmolaliteit: 250-305 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Loargys is geïndiceerd voor de behandeling van arginase 1-deficiëntie (ARG1-D), ook bekend als hyperargininemie, bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met erfelijke stofwisselingsziekten.

Dosering

Loargys is bedoeld voor de chronische behandeling van patiënten met ARG1-D in combinatie met gepersonaliseerd ziektebeheer, zoals proteïnebeperking via voeding, aminozuursupplementen en farmacologische behandeling, onder meer met stikstofbinders.

Loargys moet worden toegediend via intraveneuze infusie of subcutane injectie, in gelijke dosering. In klinische onderzoeken werd de behandeling gestart met intraveneuze toediening, waarna op zijn

vroegst na 8 weken werd overgegaan op subcutane toediening (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen aanvangsdosis van Loargys is 0,1 mg/kg eenmaal per week. De dosis kan in stappen van 0,05 mg/kg worden verhoogd of verlaagd om therapeutische doelen te bereiken. Doses hoger dan 0,2 mg/kg per week zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken naar ARG1-D.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet een uitgangswaarde voor de arginineconcentratie in het plasma worden vastgesteld. Na aanvang van de behandeling dient de wekelijkse dosis te worden aangepast op basis van de vóór toediening van de dosis gemeten plasmaconcentratie van arginine teneinde deze concentratie binnen het normale bereik te houden. Om de tijd gedurende welke die concentratie binnen het normale bereik ligt te maximaliseren, moeten de dosisaanpassingen erop zijn gericht een pre-dosisniveau van de plasmaconcentratie van arginine nabij de bovengrens van normaal te bereiken (zie rubriek 5.1). De dosisaanpassing moet doorgaans zijn gebaseerd op twee opeenvolgende metingen, en een eerste dergelijke beoordeling moet worden uitgevoerd na 4 weken toediening. Aanbevolen wordt om de plasmaconcentratie van arginine gedurende 2 weken na elke dosisaanpassing wekelijks te controleren om het effect van de dosisverandering te bepalen.

Zodra het geïndividualiseerde dosisniveau is vastgesteld, wordt aanbevolen de plasmaconcentratie van arginine te controleren in overeenstemming met standaard klinische controlevisites, met tussenpozen van niet meer dan 3-6 maanden.

Bij patiënten die met Loargys worden behandeld, moeten gevalideerde methoden om de argininespiegel te monitoren worden gebruikt, aangezien standaardmethoden niet toereikend zijn om de residuele enzymactiviteit van pegzilarginase na monsternamen onder controle te houden en kunnen leiden tot een kunstmatig lage argininespiegel en onjuiste dosisaanpassingen (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Als een dosis vergeten wordt, moet Loargys zo snel mogelijk worden toegediend. Patiënten mogen niet twee doses krijgen toegediend om de gemiste dosis in te halen en er moeten minimaal 4 dagen tussen de doses zitten.

Bijzondere populatie

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van Loargys bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Leverinsufficiëntie

Een verminderde leverfunctie zal naar verwachting geen invloed hebben op het aanbevolen doseringsschema van Loargys (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Over de veiligheid en werkzaamheid van Loargys bij patiënten met nierinsufficiëntie is niets vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Verwacht wordt dat nierinsufficiëntie geen invloed zal hebben op het aanbevolen doseringsschema voor Loargys (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De dosering bij de pediatrische populatie van 2 jaar en ouder is dezelfde als bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van Loargys bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Loargys is bedoeld voor intraveneuze infusie of subcutane injectie en dient te worden toegediend door een professionele zorgverlener.

Indien van toepassing kan subcutane toediening thuis door de patiënt of verzorger worden overwogen na ten minste 8 weken behandeling, zodra een stabiele onderhoudsdosis is vastgesteld en het risico op overgevoeligheidsreacties als laag wordt beoordeeld (zie rubriek 4.4). Vóór zelftoediening moet de patiënt of verzorger adequaat worden geïnstrueerd.

Elke injectieflacon met Loargys is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bepaal de totale toe te dienen dosis en het toe te dienen volume Loargys (en het benodigde aantal injectieflacons) op basis van het gewicht (kg) en het dosisniveau (mg/kg) van de patiënt.

- Bereken de totale dosis op basis van het gewenste dosisniveau in mg/kg en het gewicht van de patiënt, afgerond op een heel getal.

$$\text{Totale dosis (mg)} = \text{gewicht van de patiënt (kg)} \times \text{dosisniveau (mg/kg)}$$

- Bereken het volume van de toe te dienen oplossing op basis van de berekende totale dosis en de sterkte van de oplossing. Rond het berekende volume af op het dichtstbijzijnde veelvoud van 0,1 ml.

$$\text{Volume van Loargys (ml)} = \frac{\text{Totale dosis (mg)}}{\text{Sterkte van de oplossing (5 mg/ml)}}$$

- Bereken het aantal benodigde injectieflacons op basis van het berekende volume Loargys. Eén injectieflacon Loargys bevat 0,4 ml of 1 ml oplossing.

Intraveneuze toediening

- Voor intraveneuze infusie moet Loargys worden verdund en gedurende ten minste 30 minuten worden toegediend.
- Zie rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening.

Subcutane toediening

- Zie rubriek 6.6 voor instructies voor de bereiding en toediening van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties (zoals zwelling van het gezicht, huiduitslag, blozen, dyspneu) zijn opgetreden bij de met Loargys behandelde proefpersonen bij intraveneuze en subcutane toediening. De reacties traden over het algemeen op bij de eerste paar doses, maar kunnen ook later tijdens de behandeling optreden, zie rubriek 4.8 voor aanvullende details.

De eerste toediening van Loargys dient te worden uitgevoerd onder medische toezicht.

Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet voor een passende medische behandeling worden gezorgd en moet de patiënt worden gecontroleerd totdat de tekenen en symptomen zijn verdwenen. De behandeling van overgevoeligheidsreacties kan bestaan uit het tijdelijk onderbreken van de toediening of het verlagen van de infusiesnelheid en/of behandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden. In ernstige gevallen kan het noodzakelijk zijn om de toediening te stoppen en adrenalinebehandeling te starten. Premedicatie met een antihistaminicum en/of een corticosteroïd moet worden overwogen bij patiënten die eerder een overgevoeligheidsreactie hebben ontwikkeld in verband met de behandeling met pegzilarginase.

In geval van thuistoediening door een niet-professionele zorgverlener moet de patiënt worden geïnformeerd over de eerste tekenen van ernstige overgevoeligheidsreacties, zoals netelroos, gegeneraliseerde urticaria, beklemming op de borst, piepende ademhaling en hypotensie. Het voorschrijven van medicatie voor de behandeling van een mogelijk ernstige overgevoeligheidsreactie dient te worden overwogen. Patiënten dienen ook geadviseerd te worden over wat te doen indien zich symptomen van ernstige overgevoeligheid voordoen, waaronder het onmiddellijk inroepen van medische hulp.

Monitoring van de plasmaconcentratie van arginine

Pegzilarginase zal de routinematige laboratoriumanalyse van arginine verstoren, wat leidt tot onjuiste lage metingen als gevolg van de afbraak van arginine na monsternamen. Het testlaboratorium dient in kennis te worden gesteld van het feit dat de patiënt wordt behandeld met een geneesmiddel dat arginine metaboliseert en de argininespiegel verlaagt. Bij patiënten die met Loargys worden behandeld, moeten alternatieve gevalideerde bemonsteringsprocedures worden gebruikt om arginine te meten. Hiertoe behoort onder meer het gebruik van van CE-markering voorziene bloedmonsterbuisjes die de enzymblokker nor-NOHA bevatten.

Populaties die niet in klinische onderzoeken zijn onderzocht

Er zijn geen gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar van patiënten van middelbare leeftijd en oudere patiënten met een lang bestaande motorische stoornis, of van patiënten met een argininespiegel van bijna 200 µM die alleen een eiwitbeperkend dieet volgen. De in de klinische onderzoekspopulatie aangetoonde behandelingseffecten kunnen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd (zie rubriek 5.1). De baten-risicoverhouding moet bij deze patiënten op individuele basis worden bepaald.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Pegzilarginase is een recombinant humaan enzym en daarom worden er geen cytochroom-P450-gemedieerde geneesmiddelinteracties verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van pegzilarginase bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Pegzilarginase wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pegzilarginase wordt uitgescheiden in de moedermelk van mens of dier.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Loargys moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten bij de mens. In dieronderzoek bleek pegzilarginase van invloed te zijn op de spermatogenese en de vruchtbaarheid van vrouwen te verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Loargys heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten in klinische onderzoeken waren injectieplaatsreacties (13,6 %) en overgevoeligheid (12,5 %).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van de bijwerkingen was gebaseerd op blootstelling bij 48 ARG1-D-patiënten (8 volwassenen en 40 kinderen tussen 2 en 31 jaar bij inschrijving), met een behandelingsduur tot ongeveer 5 jaar en verspreid over 3 klinische onderzoeken.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie in onderstaande tabel 1. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); zeer zelden ($< 1/10\,000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Vanwege de geringe omvang van de ARG1-D-populatiedatabank voor geneesmiddelenveiligheid (N = 48) kon de frequentie van ongebruikelijke, zeldzame en zeer zeldzame bijwerkingen niet op betrouwbare wijze worden bepaald.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Er zijn overgevoeligheidsreacties met symptomen zoals zwelling van het gezicht, huiduitslag, blozen en dyspneu gemeld.

Uit klinische onderzoeken bleek dat 6 van de 48 patiënten (12,5 %) die met Loargys werden behandeld, bij intraveneuze toediening tekenen en symptomen vertoonden die overeenkomen met of verband kunnen houden met een overgevoeligheidsreactie. De reacties traden over het algemeen op bij de eerste paar doses. De reacties waren licht of matig van aard en verdwenen vanzelf of snel na behandeling met standaard medische zorg. Geen van de reacties leidde tot stopzetting van de behandeling. In de klinische onderzoeken werd premedicatie met niet-sederende antihistaminica voorafgaand aan toediening op individuele basis beoordeeld (zie rubriek 4.4).

Postmarketing zijn overgevoeligheidsreacties gemeld, zelfs bij patiënten die via subcutane toediening werden behandeld en die premedicatie met antihistaminica hadden gekregen.

Reacties op de injectieplaats

Er werden na subcutane toediening reacties op de injectieplaats gemeld bij 13,6 % (6/44) van de met Loargys behandelde patiënten. Tekenen en symptomen waren onder meer pijn, erytheem, zwelling, irritatie en huiduitslag op de injectieplaats. De reacties op de injectieplaats waren licht van ernst en verdwenen spontaan of met standaard medische zorg zonder dosisonderbreking.

Immunogeniciteit

Er bestaat potentieel voor immunogeniciteit voor gepegyleerde therapeutische eiwitten. De waargenomen incidentie van antilichamen tegen geneesmiddelen (*anti-drug antibodies*, ADA's) is sterk afhankelijk van de gevoeligheid en specificiteit van de test. Bij alle klinische proeven in het kader van het ontwikkelprogramma voor pegzilarginase ter behandeling van ARG1-D werden 12 van de 48 proefpersonen (25 %) positief getest op ADA's tegen PEG en/of het eiwitdeel pegzilarginase, waarbij de meeste gevallen vroeg na de eerste dosis werden gedetecteerd. Er was geen test beschikbaar voor het opsporen van neutraliserende antilichamen tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma. De ADA's waren van voorbijgaande aard en verdwenen tijdens de voortgezette behandeling. De aanwezigheid van ADA's werd in verband gebracht met voorbijgaande veranderingen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van Loargys bij patiënten met ARG1-D.

Pediatrische patiënten

De meeste patiënten die in het kader van het ARG1-D-ontwikkelingsprogramma met pegzilarginase werden behandeld, waren pediatrische patiënten: 40 van de 48 proefpersonen (88 %) waren kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar. Het veiligheidsprofiel van pegzilarginase dat in de veiligheidsrubriek wordt gepresenteerd, wordt daarom als representatief beschouwd voor de pediatrische populatie ouder dan 2 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een mogelijk gevolg van een overdosis is naar verwachting een overmatig farmacologisch effect van pegzilarginase dat leidt tot een abnormaal lage plasmaconcentratie van arginine (zie rubriek 5.3).

In een oncologisch fase 1-onderzoek bij proefpersonen met gevorderde vaste tumoren kreeg 1

proefpersoon onbedoeld 1,6 mg/kg pegzilarginase ($16 \times$ de aanbevolen initiële dosis van 0,1 mg/kg bij ARG1-D-patiënten). De proefpersoon had last van misselijkheid, braken, diarree en vermoeidheid en werd met succes behandeld met intraveneuze ondersteunende therapie zonder bijwerkingen.

Als een overdosis wordt vermoed, moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, enzymen.
ATC-code: A16AB24

Werkingsmechanisme

ARG1-D is een erfelijke stofwisselingsziekte die wordt gekenmerkt door een tekort aan het arginase 1-enzym en in verband wordt gebracht met een aanhoudende verhoging van de plasmaconcentratie van arginine, wat leidt tot ziekteverschijnselen en progressie van klinische symptomen.

Pegzilarginase is een door kobalt gesubstitueerd recombinant humaan arginase 1-enzym geconjugeerd met 5 kDa MPEG-dragers in mate van vervanging van 6-12 mol MPEG per mol eiwit. De moleculaire massa van het geconjugeerde eiwit is ongeveer 224-344 kDa. De MPEG-drager vermindert de klaring van pegzilarginase, wat leidt tot een langere halfwaardetijd, terwijl de werking van het enzym behouden blijft. Pegzilarginase is bedoeld als vervanging van de deficiënte menselijke arginase 1-enzymactiviteit bij patiënten met ARG1-D. Er is aangetoond dat pegzilarginase de hoeveelheid arginine in het plasma snel en duurzaam vermindert en deze in ureum en ornithine converteert.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van pegzilarginase zijn onderzocht bij volwassenen en kinderen met ARG1-D in een reeks doses die zowel intraveneus als subcutaan werden toegediend.

De intraveneuze toediening van pegzilarginase leidde tot vroegtijdige verlagingen van de plasmaconcentraties van arginine met een mediane tijd tot het laagste arginineniveau van 2-5 uur. Verwacht wordt dat de plasmaconcentratie van arginine een stabiel niveau zal bereiken op of vóór week 8 (zie figuur 1). De tijd die nodig is om deze niveaus te bereiken, zal naar verwachting niet worden beïnvloed door de uitgangswaarde van de plasmaconcentratie van arginine of de toedieningsweg.

De argininespiegel in het plasma bleef onder controle na overschakeling van intraveneuze op subcutane toediening bij gelijke dosis, en subcutane toediening leidde tot minder en kortere episoden pegzilarginasegeïnduceerde hypoargininemie.

Bij de behandeling met pegzilarginase werden overeenkomstige significante stijgingen van ornithinegehalten en dalingen van het gehalte aan guanidinoverbindingen in het plasma aangetoond. De behandeling met pegzilarginase richt zich niet rechtstreeks op een verhoogde ammoniakconcentratie in het plasma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van pegzilarginase werden beoordeeld in een multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (CAEB1102-300A, 'onderzoek 300A') waaraan 32 pediatrie en volwassen proefpersonen met ARG1-D in de leeftijd van 2 tot 29 jaar bij inschrijving deelnamen. De proefpersonen werden in de verhouding 2:1 gerandomiseerd en kregen eenmaal per week intraveneus ofwel pegzilarginase in een aanvangsdosis van 0,1 mg/kg en

stapsgewijs binnen een bereik van 0,05 mg tot 0,2 mg/kg toegediend of placebo. Alle proefpersonen dienden gedurende de hele onderzoeksperiode een eerder voorgeschreven regime bestaand uit een dieet en behandeling met ammoniakbinders voort te zetten.

Als primair eindpunt werd de afname in de plasmaconcentratie van arginine beoordeeld ten opzichte van de uitgangswaarde bij proefpersonen die werden behandeld met pegzilarginase vergeleken met placebo in week 24. De belangrijkste secundaire eindpunten voor de beoordeling van de functionele mobiliteit waren *Gross Motor Function Measure* dimensie E (GMFM-E, lopen, rennen, springen) en de 2-minutenlooptest (2MWT). Daarnaast werden het aandeel van de proefpersonen die een plasmaconcentratie van arginine bereikten onder de streefwaarde per behandelingsrichtsnoer ($< 200 \mu\text{M}$) en binnen het normale bereik, alsook het effect op GMFM dimensie D (GMFM-D, staan) als secundaire eindpunten beoordeeld.

Behandeling met pegzilarginase resulteerde na 24 weken behandeling in een statistisch significante vermindering van de plasmaconcentratie van arginine ten opzichte van placebo ($p < 0,0001$) (tabel 2 en figuur 1). Bij 90,5 % van de met pegzilarginase behandelde proefpersonen werd een plasmaconcentratie van arginine onder de aanbevolen streefwaarde en binnen het normale bereik bereikt (tabel 2 en figuur 1), vergeleken met 0 % van de proefpersonen in de placebogroep (tabel 2 en figuur 1).

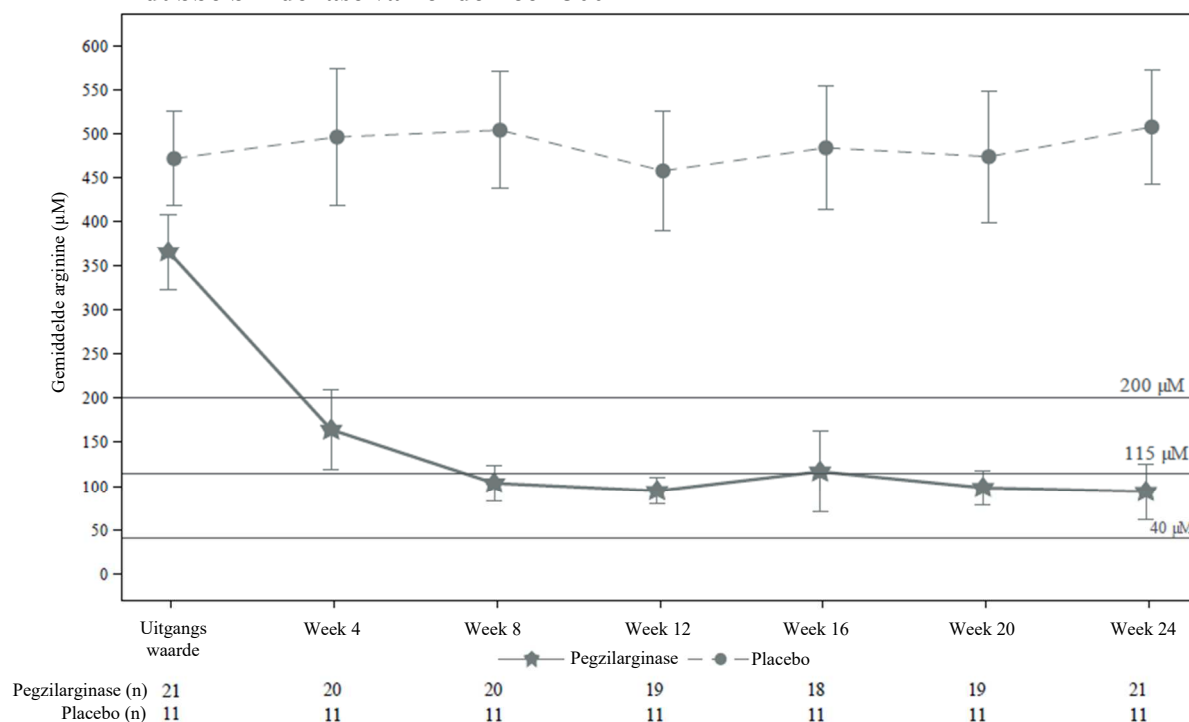
Tabel 2: Analyse van de arginine-plasmaconcentratie-eindpunten tijdens de dubbelblinde fase van onderzoek 300A

	Pegzilarginase (n=21)		placebo (n=11)	
Primair eindpunt: Verandering t.o.v. de uitgangswaarde tot aan week 24 (log-getransformeerd)				
	Uitgangswaarde	Week 24	Uitgangswaarde	Week 24
n	21	21	11	11
Geometrisch gemiddelde (µM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Geschatte reductie in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde (95 %-BI)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Pegzilarginase week 24 geschatte reductie ten opzichte van placebo (95 %-BI) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-waarde ^a	< 0,0001			
Percentage proefpersonen dat in week 24 het streefniveau van de plasmaconcentratie van arginine bereikte				
Percentage proefpersonen dat een in de richtlijnen aanbevolen argininespiegel heeft bereikt (< 200 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Percentage proefpersonen dat een normale argininedoelconcentratie heeft bereikt (gedefinieerd als < 115 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^a Op basis van een MMRM met visite, gerandomiseerde onderzoeksbehandeling en interactie tussen visite en gerandomiseerde onderzoeksbehandeling als effecten en geregistreerde uitgangswaarde opgenomen als covariabele. Type standaardcovariantiestructuur = ongestructureerd. De geschatte procentuele reductie in week 24 was gebaseerd op de meetkundige gemiddelde verhouding en de bijbehorende 95 %-BI;

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; CV = variatiecoëfficiënt.

Figuur 1: Samenvatting van het kleinste kwadratisch gemiddelde (95 %-BI) van de arginineconcentraties (μM) 168 uur na toediening van de dosis in de tijd in de dubbelblinde fase van onderzoek 300A



Opmerkingen: Aanbeveling voor de medische richtlijn voor de plasmaconcentratie van arginine: $<200 \mu\text{M}$; normaalbereik gedefinieerd als $40\text{--}115 \mu\text{M}$ in het klinisch onderzoek. De laatste overgedragen waarneming (LOCF) werd gebruikt voor ontbrekende waarden tijdens week 24.

Behandeling met pegzilarginase resulteerde ook in numerieke trends van verbetering van de mobiliteit ten opzichte van placebo na 24 weken, zoals beoordeeld door de prestaties van GMFM-E, 2MWT en GMFM-D (tabel 3).

In week 24 voldeden meer met pegzilarginase behandelde proefpersonen aan de gedefinieerde responscriteria voor arginine en over meerdere mobiliteitsdomeinen. Acht van de 17 beoordeelbare proefpersonen die met pegzilarginase werden behandeld, voldeden aan de criteria voor respons bij ≥ 2 beoordelingen van de neuromotorische functie in combinatie met normalisatie van de plasmaconcentratie van arginine, waarbij zes van de responders bij geen enkele beoordeling verslechterden. Zonder behandeling met pegzilarginase voldeed geen enkele proefpersoon aan de klinische responscriteria bij twee of meer klinische uitkomsten.

Tabel 3: Analyse van secundaire mobiliteitseindpunten uit de dubbelblinde fase van onderzoek 300A

	Pegzilarginase (n=21)	Placebo (n=11)
GMFM dimensie E (verandering t.o.v. de uitgangswaarde tot aan week 24)		
n	20	11
Gemiddelde (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
LS-gemiddelde	4,2	-0,4
95 %-BI voor LS-gemiddelde	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Vershil in LS-gemiddelde (pegzilarginase – placebo) (95 %-BI)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (verandering t.o.v. de uitgangswaarde tot aan week 24)		
n	19	10
Gemiddelde (SD)	7,3 (30,64) meter	2,7 (19,66) meter
LS-gemiddelde	7,4	1,9
95 %-BI voor LS-gemiddelde	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Vershil in LS-gemiddelde (pegzilarginase – placebo) (95 %-BI)	5,5 (-15,6, 26,7)	
GMFM dimensie D (verandering t.o.v. de uitgangswaarde tot aan week 24)		
n	20	10
Gemiddelde (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
LS-gemiddelde	2,7	0,4
Vershil in LS-gemiddelde (pegzilarginase – placebo) (95 %-BI)	2,3 (-0,4, 4,9)	

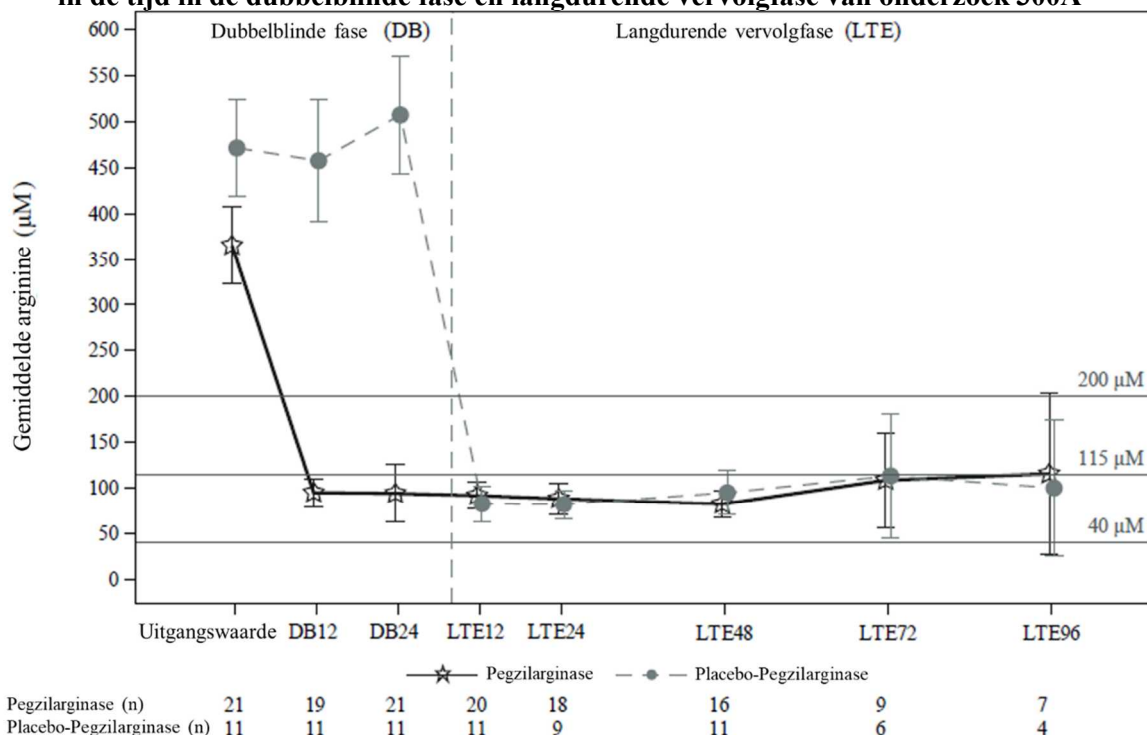
Afkortingen: 2MWT = 2 minuten wandeltest; BI = betrouwbaarheidsinterval; GMFM = *Gross Motor Function Measure*; LS = kleinste kwadraten, MMRM = gemengd model herhaalde metingen; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout. NB: Tenzij anders vermeld, zijn op modellen gebaseerde schattingen (LS-gemiddelden, verschillen, 95 %-BI's en p-waarden) gebaseerd op een MMRM-analyse met visite, gerandomiseerde onderzoeksbehandeling en interactie tussen visite en gerandomiseerde onderzoeksbehandeling en referentiewaarde als covariabelen. Type standaardcovariantiestructuur = ongestructureerd.

Langdurige behandeling in ARG1-D

Pediatrische en volwassen proefpersonen die deelnamen aan de dubbelblinde fase van onderzoek 300A, kwamen in aanmerking voor voortzetting van de behandeling in een open-label vervolgfase met eenmaalwekelijkse behandeling met pegzilarginase. Eenendertig (n = 20 pegzilarginase en n = 11 placebo) van de 32 proefpersonen werden in de vervolgfase opgenomen. Proefpersonen die eerder pegzilarginase kregen, werden op zijn vroegst na 8 weken intraveneuze behandeling overgeschakeld op subcutane toediening. De mediane duur van de blootstelling aan pegzilarginase in de langdurende vervolgfase exclusief de dubbelblinde fase van 24 weken bedroeg 94 weken (bereik: 62 tot 152 weken).

Tijdens de open-label vervolgfase vertoonden proefpersonen die eerder pegzilarginase kregen aanhoudende verbeteringen in de plasmaconcentratie van arginine, GMFM-E en GMFM-D-scores en 2MWT. Proefpersonen die in eerste instantie gerandomiseerd waren naar placebo en in de open-label vervolgfase werden behandeld met pegzilarginase, vertoonden ook een vergelijkbare afname van de gemiddelde plasmaconcentraties van arginine ten opzichte van de uitgangswaarde (figuur 2).

Figuur 2. Samenvatting van de gemiddelde arginineconcentraties (μM) 168 uur na toediening in de tijd in de dubbelblinde fase en langdurende vervolgfase van onderzoek 300A



Opmerkingen: er wordt een betrouwbaarheidsinterval van 95 % weergegeven; Aanbeveling conform medische richtlijn voor de plasmaconcentratie van arginine: $< 200 \mu\text{M}$; normaalbereik gedefinieerd als $40\text{--}115 \mu\text{M}$ in het klinische onderzoek. De laatste overgedragen waarneming (LOCF) werd gebruikt voor ontbrekende waarden tijdens week 24 (DB24). Afkortingen: DB = dubbelblinde fase, LTE = langdurende vervolgfase.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Loargys in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met hyperargininemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van pegzilarginase werden beoordeeld na intraveneuze en subcutane toediening bij volwassenen en pediatrie proefpersonen met ARG1-D. Farmacokinetische populatieanalyse is gebruikt om de farmacokinetiek van pegzilarginase te karakteriseren.

De volgende farmacokinetische parameters in stabiele toestand werden afgeleid aan de hand van het uiteindelijke farmacokinetische populatiemodel (tabel 4). Het uiteindelijke farmacokinetische model was gebaseerd op gegevens verkregen van 20 vrouwelijke en 17 mannelijke proefpersonen in de leeftijd van 2-31 jaar met lichaamsgewicht $12,2\text{--}76,7 \text{ kg}$. In de klinische onderzoeken was het doseringsbereik $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/kg}$. De gesimuleerde dosis in het model was $0,1 \text{ mg/kg}$ gedurende 5 weken.

Tabel 4: Farmacokinetische parameters in stabiele toestand

	Pegzilarginase	
	Intraveneus	Subcutaan
Blootstelling in stabiele toestand [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Blootstelling in stabiele toestand [AUC ₀₋₁₆₈ (u µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t _{max} (u)**	0,25^	34 (22,0 - 46,0)

Afkortingen: AUC₀₋₁₆₈= oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van tijd 0 tot 168 uur; C_{max}= maximale waargenomen concentratie; t_{1/2}= halveringstijd; t_{max}= tijd tot maximum concentratie

* De weergegeven gegevens zijn het geometrische gemiddelde en de geometrische variatiecoëfficiënt (%)

** Gegevens weergegeven als [mediaan (bereik)]

^ Voor intraveneuze toediening komt de t_{max} overeen met het tijdstip van het eerste gemeten farmacokinetische monster. Bij deze simulaties werd het eerste farmacokinetische monster vastgesteld aan het eind van de infusie (0,25 uur na toediening) voor alle proefpersonen zonder variabiliteit.

Voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 31 kg werden simulaties uitgevoerd.

Absorptie

Na subcutane toediening was de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid 57 % en de maximale concentratie werd ongeveer 34 uur na toediening bereikt. De blootstelling aan pegzilarginase neemt ongeveer dosisproportioneel toe met lineaire farmacokinetiek over een dosisbereik van 0,04 tot 0,2 mg/kg intraveneus en 0,06 tot 0,2 mg/kg subcutaan. Na wekelijkse toediening werd een verwaarloosbare accumulatie waargenomen.

Distributie

Pegzilarginase wordt voornamelijk gedistribueerd in het vaatstelsel, met een totaal distributievolume van ongeveer 47 ml/kg, wat vergelijkbaar is met het volume van het menselijk serum. De farmacokinetiek laat zich het best beschrijven met een farmacokinetisch populatiemodel dat bestaat uit twee compartimenten (centraal en perifeer).

Eliminatie

Pegzilarginase is een gepegyleerd recombinant humaan enzym. Om toediening eenmaal per week mogelijk te maken, is PEG gebruikt als een drager om de halfwaardetijd van pegzilarginase te verlengen in vergelijking met endogene arginase. Volgens een PK-populatieanalyse heeft pegzilarginase een halfwaardetijd van ongeveer 50 uur. Het enzym zal naar verwachting worden gemetaboliseerd in kleine peptiden en aminozuren door middel van katabole routes. Pegzilarginase maakt gebruik van een PEG van 5 kDa, die wordt geëlimineerd via renale glomerulaire filtratie bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bijzondere populaties

Leeftijd en geslacht bleken geen significante covariabelen te zijn wanneer rekening werd gehouden met het lichaamsgewicht. Anti-PEG-ADA's werden beschouwd als een belangrijke covariabele bij de klaring, maar dit effect werd waargenomen bij initiële doses en dit zal naar verwachting niet van invloed zijn op de blootstelling in stabiele toestand.

Nierinsufficiëntie

Pegzilarginase is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het kan niet worden uitgesloten dat de eliminatie van PEG bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt verminderd.

Leverinsufficiëntie

Pegzilarginase is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Veranderingen in de klaring van het enzym worden verwacht aangezien pegzilarginase wordt gemetaboliseerd door katabole routes.

Lichaamsgewicht

Over het geheel genomen had het lichaamsgewicht een minimaal effect (< 20 %) op de blootstelling aan pegzilarginase, wanneer de dosering op gewicht is gebaseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

Dosisafhankelijke en ongunstige afname van eetlust en vermindering van de lichaamsgewichtstoename die wordt toegeschreven aan duidelijke en aanhoudende argininedepletie onder het normale bereik bij normale dieren (muizen, ratten, konijnen en apen) werd waargenomen in toxicologische onderzoeken bij eenmalige en herhaalde toediening, alsook in onderzoeken naar ontwikkelings- en voortplantingstoxiciteit met pegzilarginase. Deze bevindingen waren reversibel na het stopzetten van de toediening.

In de langetermijnonderzoeken met pegzilarginase werd mannelijke reproductieve toxiciteit waargenomen bij een enkele soort, gezonde juveniele ratten. Tot de belangrijkste ongewenste bevindingen bij dosisniveaus $\geq 0,3$ mg/kg behoorden een verlaagd gewicht van de testes, zaadblaasjes, epididymen en prostaat en atrofie in de seminifereuze tubuli. De bevindingen met betrekking tot het orgaangewicht bij mannelijke ratten waren reversibel. Histopathologisch onderzoek bevestigde de bevindingen in de testes en epididymen, die in de herstelperiode van zes weken niet omkeerbaar waren; er moet echter worden opgemerkt dat de normale spermacycclus 9 weken is. Deze effecten kunnen te wijten zijn aan een overmatige farmacologische werking bij normale dieren met een normale circulerende argininespiegel als uitgangswaarde. De relevantie voor mensen is echter onduidelijk.

Voortplantings- en ontwikkelingstoxicologie

Uit onderzoeken met pegzilarginase bij ratten en konijnen met een normale circulerende argininespiegel is gebleken dat de maternale voortplantingstoxiciteit in verband wordt gebracht met aanhoudende dalingen van de arginineconcentraties in het plasma onder het normale bereik tijdens de dracht. Toxiciteiten die in verband worden gebracht met de langdurige overmatige farmacologische werking bij drachtige dieren waren een verlaagd lichaamsgewicht van het moederdier, voedselconsumptie en gemiddeld baarmoedergewicht tijdens de zwangerschap en de daarmee samenhangende secundaire foetale groeivertraging.

In toxicologisch onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten met een normale circulerende argininespiegel vertoonden mannelijke jongen van zogende ratten waaraan 1 mg/kg pegzilarginase werd gedoseerd (ongeveer 7 keer de blootstelling bij mensen op basis van de AUC), tekortkomingen, mogelijk als gevolg van secundaire effecten in verband met een overmatige farmacologische werking bij dieren met een normale circulerende argininespiegel (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

Tijdens vruchtbaarheidsbeoordelingen uitgevoerd bij normale dieren met een normale circulerende argininespiegel, vertoonden mannetjesratten, bij een dosis van 1 mg/kg, een verminderde spermaproductie en -motiliteit. Bovendien omvatten pegzilarginase-gerelateerde effecten bij naïeve vrouwtjesratten in combinatie met mannetjes die acht weken voor de paring werden behandeld met een dosis van 1 mg/kg/dosis, een significante afname van de innestelingsplaatsen in de uterus en een toegenomen verlies vóór de implantatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Kaliumdiwaterstoffsfaat
Dikaliumfosfaat
Glycerol
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Na verwijdering uit de koelkast kan Loargys bij kamertemperatuur tot 25 °C gedurende 2 uur worden bewaard.

Na bereiding

Aangetoond is dat de bereide dosis gedurende 2 uur chemisch en fysisch stabiel is wanneer deze wordt bewaard bij kamertemperatuur tot 25 °C, of tot 4 uur indien bewaard in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C. Als het product niet binnen deze tijdsaders wordt gebruikt, moet het worden afgevoerd. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na opening te worden gebruikt.

6.4 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities na bereiding/verdunding van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon met 0,4 ml of 1 ml oplossing voor injectie/infusie.

0,4 ml oplossing voor injectie/infusie in een glazen (type 1) injectieflacon van 3 ml met een stop van chloorbutylrubber met Fluorotec filmlaag, een aluminium verzegeling en een blauwe flip-off-dop.

1 ml oplossing voor injectie/infusie in een glazen (type 1) injectieflacon van 5 ml met een stop van chloorbutylrubber met teflon filmlaag, aluminium verzegeling en een witte flip-off-dop.

Eén injectieflacon per verpakking.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet schudden.

Loargys is bedoeld voor intraveneuze infusie of subcutane injectie en dient te worden toegediend door een professionele zorgverlener. Waar mogelijk kan subcutane toediening door de patiënt of zorgverlener in de thuisomgeving worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Gebruik een aseptische techniek bij de bereiding en toediening van Loargys.

Instructie voor de voorbereiding

- Bepaal het totale toe te dienen volume van Loargys (en het benodigde aantal injectieflacons) op basis van het gewicht en het dosisniveau van de patiënt (zie rubriek 4.2).
- Haal de injectieflacon(s) uit de koelkast om deze op kamertemperatuur te laten komen.
- Controleer de injectieflacon vóór toediening visueel op zwevende deeltjes en verkleuring. Loargys is een kleurloze tot lichtgele of lichtroze, heldere tot licht opaalachtige vloeistof, die in wezen vrij is van zichtbare vreemde deeltjes. Voer alle injectieflacon(s) af die niet aan deze beschrijving voldoen.
- Zuig de beoogde dosis op in de spuit. Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities van het geneesmiddel.

Intraveneuze toediening

- Verdun met 0,9 %- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om het gewenste infusievolume te bereiken (maximale pegzilarginaseconcentratie 0,5 mg/ml).
- Dien de intraveneuze infusie toe gedurende ten minste 30 minuten.
- Vermeng Loargys niet met andere geneesmiddelen en dien andere geneesmiddelen niet gelijktijdig via dezelfde intraveneuze toegangslijn toe.

Subcutane toediening

- Dien de onverdunde oplossing toe als subcutane injectie in de buik, het laterale deel van de dij, of de zij- of achterkant van de bovenarm. Wissel de injectieplaats per dosis af. Injecteer niet in littekenweefsel of in gebieden die rood, ontstoken of gezwollen zijn.
- Vermijd de directe omgeving van de navel bij injectie in de buik.
- Indien voor één dosis Loargys meer dan 1 injectie nodig is, moeten de injectieplaatsen ten minste 3 cm van elkaar verwijderd zijn.

Voer alle ongebruikte resten van het geneesmiddel af.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/12/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Zweden

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke

mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van Loargys in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is gericht op het geven van instructies aan niet-professionele zorgverleners (patiënten en verzorgers) over juiste toedieningstechnieken om het potentiële risico op medicatiefouten aan te pakken en het potentiële risico op ernstige overgevoeligheidsreacties tot een minimum te beperken.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Loargys in de handel wordt gebracht, alle patiënten of verzorgers die Loargys naar verwachting zullen toedienen als subcutane injectie in de thuisomgeving, worden voorzien van het volgende voorlichtingsmateriaal:

- injectiehandleiding voor patiënten en verzorgers.

Dit voorlichtingsmateriaal voor patiënten en verzorgers dient de volgende kernboodschappen te bevatten:

- instructies over het belang van een juiste behandeling, bereiding en toediening van Loargys om het risico op medicatiefouten te verkleinen;
- een gedetailleerde beschrijving van de bereiding en toediening van Loargys;
- een beschrijving van de klachten en verschijnselen van ernstige overgevoeligheidsreacties;
- een beschrijving van de aanbevolen werking indien zich klachten en verschijnselen van overgevoeligheid voordoen;
- informatie over het belang van het melden van bijwerkingen, waaronder overgevoeligheid en medicatiefouten.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8, van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (<i>Post-authorisation efficacy study</i> , PAES): Om informatie te verzamelen over de werkzaamheid op lange termijn/klinische resultaten bij patiënten met arginase 1-deficiëntie (ARG1-D) die met pegzilarginase worden behandeld, moet de vergunninghouder de resultaten van een onderzoek bij patiënten uitvoeren en indienen, op basis van gegevens uit een register.	Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): Om de veiligheid van pegzilarginase op lange termijn verder te karakteriseren, moet de vergunninghouder op basis van gegevens uit een register een onderzoek bij patiënten met arginase 1-deficiëntie (ARG1-D) uitvoeren en de resultaten ervan indienen.	Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)
Om een adequate monitoring van de veiligheid en werkzaamheid van pegzilarginase bij de behandeling van arginase 1-deficiëntie (ARG1-D) bij volwassenen, adolescenten en kinderen te waarborgen, verstrekt de vergunninghouder jaarlijkse updates over alle nieuwe informatie over de veiligheid en werkzaamheid van pegzilarginase.	Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Loargys 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
pegzilarginase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 5 mg pegzilarginase.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dikaliumfosfaat, glycerol, zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie/infusie

1 injectieflacon van 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 injectieflacon van 1 ml
5 mg/1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor subcutaan of intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Loargys 5 mg/ml injectie/infusie
pegzilarginase
SC, IV gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Subcutaan gebruik, intraveneus gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Loargys 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie pegzilarginase

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Loargys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik

1. Wat is Loargys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Loargys bevat de werkzame stof pegzilarginase, een gemodificeerd menselijk enzym dat met DNA-recombinatietechniek wordt geproduceerd. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van arginase 1-deficiëntie (ARG1-D), ook bekend als hyperargininemie, bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder.

Patiënten met ARG1-D hebben een laag gehalte van het enzym arginase. Dit enzym helpt het lichaam met het onder controle houden van de concentratie arginine, een aminozuur dat uw lichaam nodig heeft om eiwitten te maken. Als de argininespiegel niet onder controle wordt gehouden, kan arginine zich in het lichaam ophopen en klachten veroorzaken, zoals problemen met controle over de spieren.

Loargys wordt gebruikt in combinatie met andere manieren om de ziekte te beheersen, zoals:

- een dieet dat weinig eiwit bevat;
- voedingssupplementen met essentiële aminozuren;
- geneesmiddelen om andere klachten van de ziekte te beheersen, zoals geneesmiddelen die het ammoniakgehalte in uw lichaam verlagen.

Hoe werkt dit middel?

Pegzilarginase, de werkzame stof in Loargys, werkt net als het natuurlijke enzym arginase, dat ontbreekt of niet naar behoren werkt bij patiënten met ARG1-D. De stof verlaagt het argininegehalte in het bloed, waardoor de ziekteverschijnselen afnemen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Loargys kan allergische reacties veroorzaken. De kans op een allergische reactie is het grootst na de eerste paar doses. Maar u kunt ook later tijdens de behandeling een allergische reactie krijgen. Stop indien mogelijk onmiddellijk met de toediening en volg het advies van uw arts, zoals dat u onmiddellijk medische hulp moet inroepen, als u een van de volgende klachten van een ernstige allergische reactie ervaart: netelroos, jeuk over het hele lichaam, beklemd gevoel in de borstkas, ademhalingsproblemen of lage bloeddruk. Uw arts kan besluiten dat u een aanvullende medische behandeling nodig heeft om een allergische reactie te voorkomen of te behandelen.

Tijdens uw behandeling zal uw arts bloedonderzoek doen om te controleren welke dosis Loargys voor u geschikt is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar, omdat niet bekend is of dit middel veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Loargys nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Neem dan contact op met uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Loargys wordt niet aanbevolen voor gebruik als u zwanger bent.

Het is niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of om te stoppen met de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Loargys bevat natrium en kalium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Dit geneesmiddel bevat kalium in een hoeveelheid van minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Loargys wordt aan u gegeven door een professionele zorgverlener. Uw arts zal bepalen hoeveel Loargys u krijgt.

De aanbevolen aanvangsdosering is 0,1 mg Loargys per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week. De dosis kan door uw arts worden verhoogd of verlaagd om het argininegehalte in uw bloed onder controle te houden. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek uitvoeren om het argininegehalte in uw bloed te controleren en zo nodig de dosis aan te passen.

Dit middel wordt als infusie (druppelinfuus) rechtstreeks in een ader of als injectie onder de huid gegeven. Uw arts beslist welke methode voor u het meest geschikt is.

Uw arts kan besluiten dat u dit middel thuis als injectie onder de huid kunt krijgen. U krijgt in dat geval eerst een training door de arts of verpleegkundige. Daarna kunt u Loargys zelf injecteren; zie de instructies in rubriek 7 hieronder.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts, apotheker

of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Uw arts zal ervoor zorgen dat u de juiste hoeveelheid Loargys krijgt. Als u te veel van dit middel heeft gekregen, kan het argininegehalte in uw bloed te laag worden. De klachten daarvan zijn bijvoorbeeld misselijkheid, braken, diarree en vermoeidheid. Als u of uw arts vermoedt dat u meer Loargys heeft gekregen dan u zou moeten krijgen, moet u nauwlettend worden gecontroleerd en zo nodig worden behandeld.

Bent u bent vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis Loargys heeft overgeslagen, neem dan contact op met uw arts om de volgende dosis zo snel mogelijk in te plannen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen en let erop dat er minstens vier dagen tussen de doses zitten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal beslissen of u moet stoppen met het gebruik van dit middel. Als u stopt met het gebruik van Loargys, zal het argininegehalte in uw bloed waarschijnlijk weer stijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- reactie op de injectieplaats. Klachten zijn onder meer pijn, zwelling, irritatie, roodheid en huiduitslag rond de injectieplaats.
- allergische reacties (overgevoeligheid). Mogelijke klachten zijn zwelling van uw gezicht, huiduitslag, plotselinge roodheid van de huid (blozen) en moeite met ademen (dyspneu).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in een koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na verwijdering uit de koelkast kan Loargys bij kamertemperatuur tot 25 °C gedurende 2 uur worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegzilarginase.
- Elke injectieflacon van 0,4 ml bevat 2 mg pegzilarginase.
- Elke injectieflacon van 1 ml bevat 5 mg pegzilarginase.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dikaliumfosfaat, glycerol, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.
- Loargys bevat natrium en kalium, zie rubriek 2.

Hoe ziet Loargys eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Loargys is een kleurloze tot lichtgele of enigszins roze, heldere tot licht opaalachtige (parelkleurige) vloeistof in een heldere glazen injectieflacon.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon met 0,4 ml of 1 ml oplossing voor injectie/infusie.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Deze bijsluiter en het door regelgevende instanties goedgekeurde trainingsmateriaal voor dit geneesmiddel vindt u ook bij het scannen van onderstaande QR-code met een smartphone of via de website <http://www.loargyspatient.eu>.



7. Instructies voor gebruik

In de onderstaande stappen wordt beschreven hoe Loargys thuis als injectie onder de huid kan worden voorbereid en toegediend. Als u dit geneesmiddel zelf injecteert, zult u door uw arts of verpleegkundige worden geïnstrueerd hoe u Loargys moet bereiden en injecteren.

Injecteer dit geneesmiddel niet zelf, tenzij u instructies heeft gekregen en u de stappen begrijpt.

Uw arts zal uw juiste dosis voorschrijven en zal u vertellen welke hoeveelheid (in ml) u moet injecteren. Het kan zijn dat u meer dan één injectieflacon nodig heeft om de juiste dosis te verkrijgen en dat u de totale dosis over meerdere injecties moet verdelen. Uw arts of verpleegkundige zal u precies vertellen wat voor u geschikt is.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gebruik altijd een nieuwe injectieflacon voor elke dosis.

Loargys mag niet worden gemengd met andere oplossingen voor injectie of infusie.

Niet schudden.

Voorbereiding

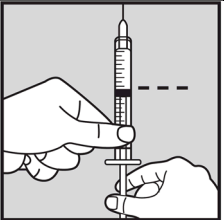
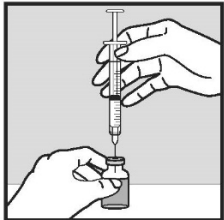
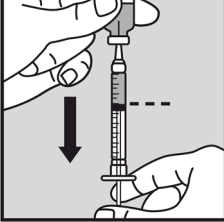
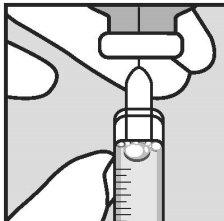
Zorg ervoor dat u voorafgaand aan de injectie(s) alles klaar heeft staan wat u nodig heeft:

- injectieflacon(s) met Loargys;
- een doseerspuit met schaalverdeling;
- 1 grote naald (bijv. 18 gauge) per injectieflacon om de dosis op te zuigen;
- 1 kleine naald (bijv. 26-27 gauge) per injectie;
- alcoholdoekjes;
- gaasjes;
- pleister, indien nodig;
- naaldencontainer.

1. Controleer de naam en de sterkte van de injectieflacon(s) om er zeker van te zijn dat deze het juiste geneesmiddel bevat(ten) en dat u het juiste aantal injectieflacons beschikbaar heeft. Controleer de houdbaarheidsdatum op de doos. Het middel niet gebruiken als de houdbaarheidsdatum van het product is verstreken.
2. Neem de ongeopende injectieflacon(s) met Loargys uit de koelkast 15 tot 30 minuten voor de geplande injectie om de oplossing op kamertemperatuur te laten komen. Gebruik geen externe warmte.
3. Was uw handen.
4. De oplossing in de injectieflacon moet kleurloos tot lichtgeel of lichtroze zijn, helder tot licht opaalachtig (parelkleurig). Dit middel niet gebruiken als de oplossing troebel is of zichtbare deeltjes bevat.
5. Plaats de injectieflacon op een schoon, vlak oppervlak. Verwijder de afneembare flip-off-dop van de injectieflacon.
6. Veeg de bovenkant van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje en laat aan de lucht drogen. Als de bovenkant van de injectieflacon eenmaal is schoongeveegd, mag u deze niet meer aanraken en moet u ervoor zorgen dat deze nergens mee in aanraking komt.

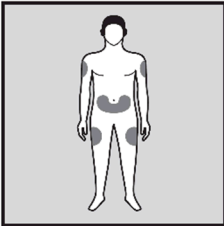
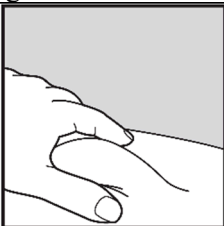
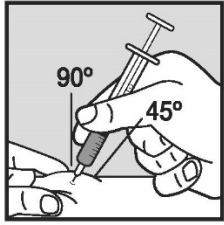
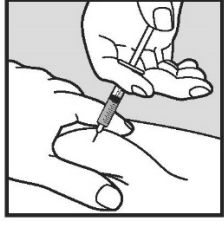
Oplossing uit de injectieflacon verwijderen:

1. Bevestig een grote naald op de doseerspuit. Verwijder het kapje van de naald.
--

2. Trek de zuiger terug om lucht op te zuigen in de doseerspuit, gelijk aan het volume dat u uit de injectieflacon moet optrekken (in ml).	
3. Houd de injectieflacon op een vlak oppervlak. Steek de naald langzaam door de rubberen verzegeling in de injectieflacon. a) Voor een enkelvoudige of eerste injectieflacon: om schuimvorming te voorkomen mag de punt van de naald de oplossing niet aanraken. Ga verder naar stap 4. b) Voor volgende injectieflacon(s): keer de injectieflacon ondersteboven en zorg dat de naaldpunt in de luchtruimte boven de oplossing is om schuimvorming te voorkomen.	 
4. Duw de zuiger langzaam in om de lucht in de injectieflacon te injecteren.	
5. Houd de naald in de injectieflacon en houd deze ondersteboven. Trek met de naald in de oplossing langzaam de zuiger naar de markering op de doseerspuit die gelijk is aan het benodigde volume.	
6. Controleer, voordat u de naald uit de injectieflacon haalt, de oplossing in de spuit op luchtbelletjes. Als er luchtbelletjes aanwezig zijn, houd dan de injectieflacon ondersteboven met de naald naar boven gericht. Tik voorzichtig met uw vinger tegen de cilinder van de spuit. Wanneer alle luchtbelletjes zich bovenin bevinden, duwt u de zuiger voorzichtig om de luchtbelletjes door de naald te duwen.	
7. Controleer het te geven volume (in ml) aan de hand van de markeringen op de spuit om te verifiëren dat u de juiste hoeveelheid oplossing heeft opgetrokken.	
8. Trek de naald uit de injectieflacon, zet het beschermkapje terug op de naald en gooi deze weg in de naaldencontainer.	
9. Het kan zijn dat u meerdere injectieflacons nodig heeft om het volledige volume (in ml) op te trekken. Daarvoor herhaalt u de bovenstaande stappen 1-8 voor elke benodigde injectieflacon om de totale dosis (in ml) te verkrijgen of zoals uw arts of verpleegkundige aan u heeft getoond. Volg altijd de aanwijzingen van uw arts of verpleegkundige. Let op: voor elke nieuwe injectieflacon moet u ook een nieuwe naald gebruiken.	
10. Plaats een kleine naald op de gevulde spuit, verwijder het beschermkapje van de naald niet. Zorg ervoor dat de naald goed vastzit. <u>Let op:</u> als de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, moet de spuit tegen licht worden beschermd. Na bereiding kan Loargys maximaal 2 uur vóór toediening bij kamertemperatuur (tot 25 °C) worden bewaard. Na deze tijdsduur kan de bereide Loargys niet meer worden gebruikt en moet het worden afgevoerd.	

Toediening van de dosis:

1. Verwijder het kapje van de naald. Houd de spuit met de naald naar boven gericht en tik met uw vinger tegen de cilinder om eventuele luchtbelletjes te verwijderen.
--

Kijk en controleer of de dosis in de spuit juist is. Het volume per injectie mag niet groter zijn dan 1 ml. Als de dosis groter is dan 1 ml moeten meerdere injecties op verschillende plaatsen worden toegediend.	
2. Kies een injectieplaats (buik, buitenkant dij, of de zij- of achterkant van de bovenarm). Wissel de injectieplaats per dosis af. Injecteer niet in littekenweefsel of in gebieden van de huid die rood, ontstoken of gezwollen zijn. Vermijd de directe omgeving van de navel bij injecteren in de buik. Indien voor één dosis Loargys meer dan 1 injectie nodig is, moeten de injectieplaatsen ten minste 3 cm van elkaar verwijderd zijn.	
3. Reinig de injectieplaats met behulp van een alcoholdoekje en laat de huid drogen.	
4. Pak de huidplooi van de gekozen injectieplaats tussen uw duim en wijsvinger op en knijp er zachtjes in.	
5. Houd de injectiespuit vast als een potlood of werppijltje. Steek de naald in de huidplooi onder een hoek van 45° tot 90°.	
6. Terwijl u zachtjes in de huid blijft knijpen, duwt u langzaam de zuiger in totdat u het gewenste volume heeft geïnjecteerd. Herinnering: als u een volume van meer dan 1 ml Loargys moet injecteren, wissel dan van injectieplaats en zorg ervoor dat de nieuwe injectieplaats meer dan 3 cm van de vorige verwijderd is. Duw de zuiger langzaam in totdat u het benodigde volume heeft geïnjecteerd. Herhaal totdat u uw totale dosis (in ml) heeft geïnjecteerd. Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe kleine naald.	
7. Verwijder de spuit door deze recht uit de huidplooi te trekken. Laat de huidplooi los en druk gedurende enkele seconden voorzichtig een gaasje op de injectieplaats. Breng zo nodig een pleister aan.	
8. Plaats de gebruikte spuit, naalden en doppen in de naaldencontainer. Gebruikte injectieflacons, zelfs indien deze niet leeg zijn, moeten worden verwijderd volgens uw lokale richtlijnen.	

Noteer de datum van de injectie en alle plaatsen waar u geïnjecteerd heeft. Dit helpt u herinneren om voor de volgende injectie een andere injectieplaats te gebruiken.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Loargys is bedoeld voor intraveneuze infusie of subcutane injectie.
Gebruik een aseptische techniek bij de bereiding en toediening van Loargys.

Niet schudden.

Instructie voor de voorbereiding

- Bepaal het totale toe te dienen volume van Loargys (en het benodigde aantal injectieflacons) op

- basis van het gewicht en het dosisniveau van de patiënt.
- Haal de injectieflacon(s) uit de koelkast om deze op kamertemperatuur te laten komen.
 - Controleer de injectieflacon vóór toediening visueel op zwevende deeltjes en verkleuring.
 - Loargys is een kleurloze tot lichtgele of lichtroze, heldere tot licht opaalachtige vloeistof, die in wezen vrij is van zichtbare vreemde deeltjes.
 - Voer alle injectieflacon(s) af die niet aan deze beschrijving voldoen.
 - Zuig de beoogde dosis op in de spuit.
 - Aangetoond is dat de bereide dosis gedurende 2 uur chemisch en fysisch stabiel is wanneer deze wordt bewaard bij een kamertemperatuur tot 25 °C, of tot 4 uur indien bewaard in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C. Als het product niet binnen deze tijdsaders wordt gebruikt, moet het worden afgevoerd. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt.

Intraveneuze toediening

- Verdun met 0,9 %- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om het gewenste infusievolume te bereiken (maximale pegzilarginaseconcentratie 0,5 mg/ml).
- Dien de intraveneuze infusie toe gedurende ten minste 30 minuten.
- Vermeng Loargys niet met andere geneesmiddelen en dien andere geneesmiddelen niet gelijktijdig via dezelfde intraveneuze toegangslijn toe.

Subcutane toediening

- Dien de onverdunde oplossing toe als subcutane injectie in de buik, het laterale deel van de dij, of de zij- of achterkant van de bovenarm. Wissel de injectieplaats per dosis af.
- Injecteer niet in littekenweefsel of in gebieden die rood, ontstoken of gezwollen zijn.
- Vermijd de directe omgeving van de navel bij injectie in de buik.
- Indien voor één dosis Loargys meer dan 1 injectie nodig is, moeten de injectieplaatsen ten minste 3 cm van elkaar verwijderd zijn.

Ongebruikt deel van het geneesmiddel afvoeren.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.