

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Loargys 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Loargys constă din enzima arginază 1 umană recombinantă substituită cu cobalt, produsă în celule de *Escherichia coli*, care este conjugată covalent cu metoxipolietilenglicol (mPEG).

Concentrația de Loargys indică cantitatea fracțiunii de arginază a pegzilarginazei, fără a lua în considerare transportorul de mPEG.

Un flacon de 0,4 ml conține pegzilarginază 2 mg (5 mg de pegzilarginază pe ml).

Un flacon de 1 ml conține pegzilarginază 5 mg (5 mg de pegzilarginază pe ml).

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a altei proteine pegilate sau nepegilate din aceeași clasă terapeutică (vezi pct. 5.1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injecție/perfuzie)

Lichid incolor până la galben pal sau roz pal, limpede până la ușor opalescent.

pH: 7,0-7,6

Osmolalitate: 250-305 mOsm/kg

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Loargys este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste în tratamentul deficitului de arginază 1 (ARG1-D), cunoscut și sub denumirea de hiperargininemie.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu boli metabolice ereditare.

#### Doze

Loargys este destinat tratamentului pe termen lung al pacienților cu ARG1-D în asociere cu un tratament individualizat al bolii, cum ar fi restricționarea proteinelor în alimentație, administrarea de suplimente cu aminoacizi și tratamentul farmacologic cu agenți fixatori de azot.

Loargys trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă sau prin injecție subcutanată, utilizând aceeași

doză. În studiile clinice, tratamentul a fost inițiat prin administrare intravenoasă, cu trecerea ulterioară la administrare subcutanată, cel mai devreme după 8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Doza inițială recomandată de Loargys este de 0,1 mg/kg pe săptămână. Pentru a atinge obiectivele terapeutice, doza poate fi mărită sau redusă treptat cu câte 0,05 mg/kg. Dozele mai mari de 0,2 mg/kg pe săptămână nu au fost investigate în studiile clinice pentru ARG1-D.

Înainte de începerea tratamentului, trebuie obținută valoarea inițială a concentrației plasmatice de arginină. După începerea tratamentului, doza săptămânală trebuie ajustată în funcție de concentrațiile plasmatice de arginină determinate anterior administrării dozei, pentru a menține argininemia în limite normale. Pentru a prelungi la maximum intervalul situat în limitele normale, ajustările dozei trebuie să vizeze atingerea valorii argininemiei determinate anterior administrării dozei, apropiate de limita superioară a valorilor normale (LSVN) (vezi pct. 5.1). Ajustarea dozei trebuie să se bazeze, de regulă, pe două măsurători consecutive, iar prima evaluare trebuie efectuată după 4 săptămâni de administrare. Se recomandă monitorizarea săptămânală a valorii argininemiei timp de 2 săptămâni după orice ajustare a dozei, pentru a evalua impactul modificării dozei.

După stabilirea nivelului dozei individualizate, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de arginină, în conformitate cu vizitele standard de monitorizare clinică, la intervale care să nu depășească 3-6 luni.

La pacienții tratați cu Loargys trebuie utilizate metode validate de monitorizare a valorii argininemiei, deoarece metodele standard nu sunt adecvate pentru controlarea activității enzimatic reziduale a pegzilarginazei după prelevarea de probe și pot duce la înregistrarea unor concentrații plasmatice de arginină scăzute în mod artificial și la ajustări incorecte ale dozei (vezi pct. 4.4).

#### Doză omisă

Dacă s-a omis o doză, se administrează Loargys cât mai curând posibil. Pacienților nu trebuie să li se administreze 2 doze pentru a compensa doza omisă și trebuie să existe un interval minim de 4 zile între administrarea dozelor.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Loargys la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### Insuficiență hepatică

Nu se preconizează ca insuficiența hepatică să influențeze schema terapeutică recomandată pentru Loargys (vezi pct. 5.2).

##### Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea Loargys la pacienții cu insuficiență renală nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu se preconizează ca insuficiența renală să influențeze schema terapeutică recomandată pentru Loargys (vezi pct. 5.2).

##### Copii și adolescenți

Dozele la adolescenți și la copii cu vârsta de cel puțin 2 ani sunt aceleași ca la adulți. Siguranța și eficacitatea Loargys la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Loargys este destinat utilizării în perfuzie intravenoasă sau injecție subcutanată și trebuie administrat de un cadru medical.

Dacă este cazul, se poate avea în vedere administrarea subcutanată la domiciliu de către pacient sau de către persoana care are grijă de pacient după cel puțin 8 săptămâni de tratament, după ce s-a stabilit o doză de întreținere stabilă și riscul de reacții de hipersensibilitate a fost evaluat ca fiind mic (vezi pct. 4.4). Înainte de autoadministrare, pacientul sau persoana care are grijă de pacient trebuie instruit(ă) în mod adecvat.

Flaconul cu Loargys este prevăzut pentru o singură utilizare.

Se stabilesc doza totală și volumul de Loargys care trebuie administrate (și numărul de flacoane necesare) în funcție de greutatea pacientului (kg) și de nivelul dozei (mg/kg).

- Se calculează doza totală pe baza nivelului dorit al dozei exprimat în mg/kg și greutateii pacientului, rotunjind la un număr întreg.

$$\text{Doza totală (mg)} = \text{greutatea pacientului (kg)} \times \text{nivelul dozei (mg/kg)}$$

- Se calculează volumul soluției care trebuie administrat pe baza dozei totale calculate și a concentrației soluției. Se rotunjește volumul calculat la cel mai apropiat 0,1 ml.

$$\text{Volumul de Loargys (ml)} = \frac{\text{Doza totală (mg)}}{\text{Concentrația soluției (5 mg/ml)}}$$

- Se stabilește numărul de flacoane necesare pe baza volumului de Loargys calculat. Un flacon de Loargys conține 0,4 ml sau 1 ml de soluție.

#### Pentru administrare intravenoasă

- Pentru perfuzia intravenoasă, Loargys trebuie diluat și administrat prin perfuzie timp de cel puțin 30 de minute.
- Pentru instrucțiuni privind prepararea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

#### Pentru administrare subcutanată

- Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Reacții de hipersensibilitate

La subiecții tratați cu Loargys au apărut reacții de hipersensibilitate (cum ar fi tumefiere facială, erupție cutanată, eritem facial tranzitoriu). Reacțiile s-au produs, în general, la administrarea primelor doze (vezi pct. 4.8 pentru informații suplimentare).

Primele doze de Loargys trebuie administrate sub supraveghere medicală, ca să poată fi furnizate îngrijiri medicale adecvate în caz de reacții de hipersensibilitate.

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, trebuie furnizat tratamentul medical corespunzător, iar pacientul trebuie monitorizat până la dispariția semnelor și simptomelor. Tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate poate consta în întreruperea temporară a perfuziei, reducerea vitezei de perfuzare și/sau tratamentul cu antihistaminice și/sau corticosteroizi. Trebuie avută în vedere premedicația cu un antihistaminic și/sau un corticosteroid la pacienții care au avut în trecut o reacție de hipersensibilitate legată de tratamentul cu pegzilarginază.

În cazul administrării la domiciliu de către personal nemedical, pacientul trebuie informat cu privire la primele semne ale reacțiilor de hipersensibilitate severe, de exemplu, urticarie, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing și hipotensiune arterială. Dacă apar simptome de hipersensibilitate severă, se recomandă pacientului să înceteze imediat administrarea și să contacteze furnizorul de servicii medicale sau serviciul de urgență. Trebuie avută în vedere prescrierea unui medicament pentru tratamentul unei potențiale reacții de hipersensibilitate severe.

#### Monitorizarea argininemiei

Pegzilarginaza interferează cu analizele de laborator obișnuite pentru arginină, ducând la valori scăzute eronate, cauzate de descompunerea argininei după recoltare. Laboratorul de analize trebuie informat că pacientul este tratat cu un medicament care metabolizează și reduce nivelul de arginină. La pacienții tratați cu Loargys trebuie utilizate proceduri alternative validate de prelevare de probe pentru măsurarea argininei. Acestea constau în tuburi de recoltare a sângelui cu marcaj CE care conțin inhibitorul enzimatic nor-NOHA.

#### Grupe de pacienți care nu au făcut obiectul unor studii clinice

Nu sunt disponibile date din studii clinice la pacienți de vârstă mijlocie și la cei vârstnici cu handicap motor de lungă durată sau la pacienți cu concentrații plasmatice de arginină de aproximativ 200 μM abordați terapeutic numai prin restricție alimentară de proteine. Nu este clară extrapolarea efectelor tratamentului astfel cum au fost demonstrate la grupele de pacienți din studiul clinic (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, raportul beneficiu-risc trebuie determinat individual.

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pegzilarginaza este o enzimă umană recombinantă și, prin urmare, nu se preconizează interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul citocromului P450.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea pegzilarginazei la femei gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pegzilarginaza nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc

metode contraceptive.

### Alăptarea

Nu se știe dacă pegzilarginaza se excretă în laptele uman sau animal.

Nu se poate exclude riscul pentru nou-născuți/sugari alăptați la sân. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Loargys, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om. În studiile la animale, pegzilarginaza a produs efecte asupra spermatogenezei și a redus fertilitatea feminină (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Loargys nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții din studiile clinice au fost reacțiile la locul de injectare (13,6 %) și hipersensibilitatea (12,5 %).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Evaluarea reacțiilor adverse s-a bazat pe expunerea a 48 de pacienți cu ARG1-D (8 adulți și 40 de copii, cu vârste cuprinse între 2 și 31 de ani la momentul înrolării), cu o durată a tratamentului de până la aproximativ 5 ani, din 3 studii clinice.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență în Tabelul 1 de mai jos. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Din cauza dimensiunii reduse a bazei de date referitoare la siguranța medicamentelor privind grupele de pacienți cu ARG1-D (N = 48), nu s-a putut estima în mod fiabil frecvența reacțiilor adverse pentru cazurile mai puțin frecvente, rare și foarte rare.

**Tabelul 1. Reacții adverse**

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, cu simptome precum tumefiere facială, erupție cutanată

și eritem facial tranzitoriu. În studiile clinice, când medicamentul a fost administrat intravenos, 6 din 48 (12,5 %) de pacienți tratați cu Loargys au prezentat semne și simptome care corespund sau care pot fi asociate cu o reacție de hipersensibilitate. În general, reacțiile au apărut la administrarea primelor câteva doze. Reacțiile au fost ușoare sau moderate și s-au remis spontan sau rapid cu îngrijiri medicale standard. Nicio reacție nu a dus la întreruperea tratamentului. În studiile clinice, pre-medicația cu antihistaminice nesedative a fost luată în considerare la nivel individual înainte de administrare (vezi pct. 4.4).

#### Reacții la locul de injectare

Reacțiile la locul de injectare au fost raportate la 13,6 % (6/44) dintre pacienții tratați cu Loargys după administrarea subcutanată. Semnele și simptomele au inclus durere, eritem, tumefiere, iritație și erupție cutanată la locul injectării. Reacțiile la locul de injectare au fost ușoare ca severitate și s-au remis spontan sau cu îngrijiri medicale standard, fără întreruperea administrării dozei.

#### Imunogenitate

Există potențial de imunogenitate în ceea ce privește proteinele pegilate terapeutice. Incidența observată a anticorpilor împotriva medicamentului (ADA) depinde în mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului. În toate studiile clinice efectuate în cadrul programului de dezvoltare a pegzilarginazei ARG1-D, 12 din 48 de subiecți (25 %) au avut rezultat pozitiv la testul de evaluare a ADA față de PEG și/sau față de fracțiunea proteică de pegzilarginază, majoritatea fiind detectate la scurt timp după prima doză. Nu a fost disponibil niciun test pentru detectarea anticorpilor neutralizanți în timpul programului de dezvoltare clinică. ADA au avut caracter tranzitoriu și au dispărut în cursul tratamentului. Prezența ADA a fost asociată cu modificări tranzitorii ale farmacocineticii și farmacodinamicii Loargys la pacienții cu ARG1-D.

#### Copii și adolescenți

Majoritatea pacienților tratați cu pegzilarginază în programul de dezvoltare ARG1-D a fost reprezentată de pacienți pediatrici, 88 % (40/48) fiind copii și adolescenți (2-18 ani). Prin urmare, profilul de siguranță al pegzilarginazei prezentat la punctul privind siguranța este considerat reprezentativ pentru adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Efectele potențiale ale unui supradozaj ar consta probabil într-un efect farmacologic exagerat al pegzilarginazei, rezultând concentrații plasmatiche de arginină anormal de scăzute (vezi pct. 5.3).

Într-un studiu oncologic de fază 1, la subiecți cu tumori solide în stadiu avansat, unui subiect i s-a administrat în mod accidental pegzilarginază 1,6 mg/kg (16 × doza inițială recomandată de 0,1 mg/kg la pacienții cu ARG1-D). Subiectul a avut stări de greață, vărsături, diaree și oboseală și a fost tratat cu succes cu tratament de susținere intravenos, recuperându-se fără sechele.

Pacienții suspecți de supradozaj trebuie monitorizați cu atenție și trebuie inițiate măsurile generale de susținere a funcțiilor vitale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime, codul ATC: A16AB24

### Mecanism de acțiune

ARG1-D este o boală metabolică ereditară, caracterizată printr-un deficit al enzimei arginază 1 și asociată cu creșterea persistentă a argininemiei, care duce la manifestările specifice bolii și la progresia simptomelor clinice.

Pegzilarginaza este enzima arginază 1 umană recombinantă substituită cu cobalt, conjugată cu transportori de mPEG de 5 kDa, cu un grad de substituție de 6-12 moli de mPEG per mol de proteină. Masa moleculară a proteinei conjugate este de aproximativ 224-344 kDa. Transportorul de mPEG reduce clearance-ul pegzilarginazei, ceea ce duce la prelungirea timpului de înjumătățire, menținând în același timp funcțiile enzimei. Pegzilarginaza este menită să înlocuiască activitatea deficitară a enzimei arginază 1 umană la pacienții cu ARG1-D. S-a demonstrat că pegzilarginaza reduce rapid și durabil arginina plasmatică și o transformă în uree și ornitină.

### Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale pegzilarginazei au fost evaluate la adulți și la copii și adolescenți cu ARG1-D, la o serie de doze administrate atât intravenos, cât și subcutanat.

Administrarea intravenoasă de pegzilarginază a dus la reduceri imediate ale concentrațiilor plasmatică de arginină, timpul median până la nadir (cea mai scăzută valoare a concentrației plasmatică de arginină) fiind de 2-5 ore. Se preconizează că argininemia va atinge starea de echilibru în săptămâna 8 sau înainte de aceasta (vezi FiguraFigura1). Nu se așteaptă ca timpul necesar pentru a atinge aceste valori să fie influențat de valoarea inițială a argininemiei sau de calea de administrare.

Concentrațiile plasmatică de arginină au rămas controlate după trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată cu aceeași doză, iar administrarea subcutanată a dus la episoade mai puține și mai scurte de hipoarginemie indusă de pegzilarginază.

În cazul tratamentului cu pegzilarginază, au fost demonstrate creșteri semnificative corespunzătoare ale concentrațiilor plasmatică de ornitină și scăderi ale concentrațiilor plasmatică ale guanidino-compușilor.

Tratamentul cu pegzilarginază nu țintește în mod direct concentrațiile plasmatică crescute de azot.

### Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea pegzilarginazei au fost evaluate într-un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo (CAEB1102-300A, „Studiul 300A”), care a inclus 32 de subiecți adulți, adolescenți și copii, cu vârste cuprinse între 2 și 29 de ani la momentul înrolării, cu ARG1-D. Subiecții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra intravenos pegzilarginază sau placebo, o dată pe săptămână, la o doză inițială de 0,1 mg/kg, titrată într-un interval de 0,05 mg până la 0,2 mg/kg. Toți subiecții urmau să continue dieta alimentară prescrisă anterior și tratamentul cu agenți fixatori de azot, pe toată perioada de studiu.

Criteriul final principal de evaluare a analizat reducerea față de valoarea inițială a argininemiei la subiecții tratați cu pegzilarginază, față de placebo, în săptămâna 24. Principalele criterii finale secundare de evaluare care au analizat mobilitatea funcțională au fost evaluarea funcției motorii grosiere partea E (GMFM-E: mers, alergat, sărit) și testul de mers de 2 minute (2MWT). În plus, au fost evaluate drept criterii finale secundare atât procentul de subiecți care au atins concentrații plasmatică de arginină sub ținta recomandată de ghid (< 200 μM) și în intervalul normal, cât și efectul asupra GMFM partea D (GMFM-D: stat în picioare).



Tratamentul cu pegzilarginază a dus la o reducere semnificativă statistic a argininemiei față de placebo ( $p < 0,0001$ ) după 24 de săptămâni de tratament (Tabelul 2 și Figura 1). Concentrațiile plasmatice de arginină sub ținta recomandată de ghid și în intervalul normal au fost atinse la 90,5 % din subiecții tratați cu pegzilarginază, față de 0 % din subiecții din brațul cu administrare de placebo (Tabelul 2 și Figura 1).

**Tabelul 2: Analiza criteriilor finale de evaluare ale argininemiei în timpul Studiului 300A dublu-orb**

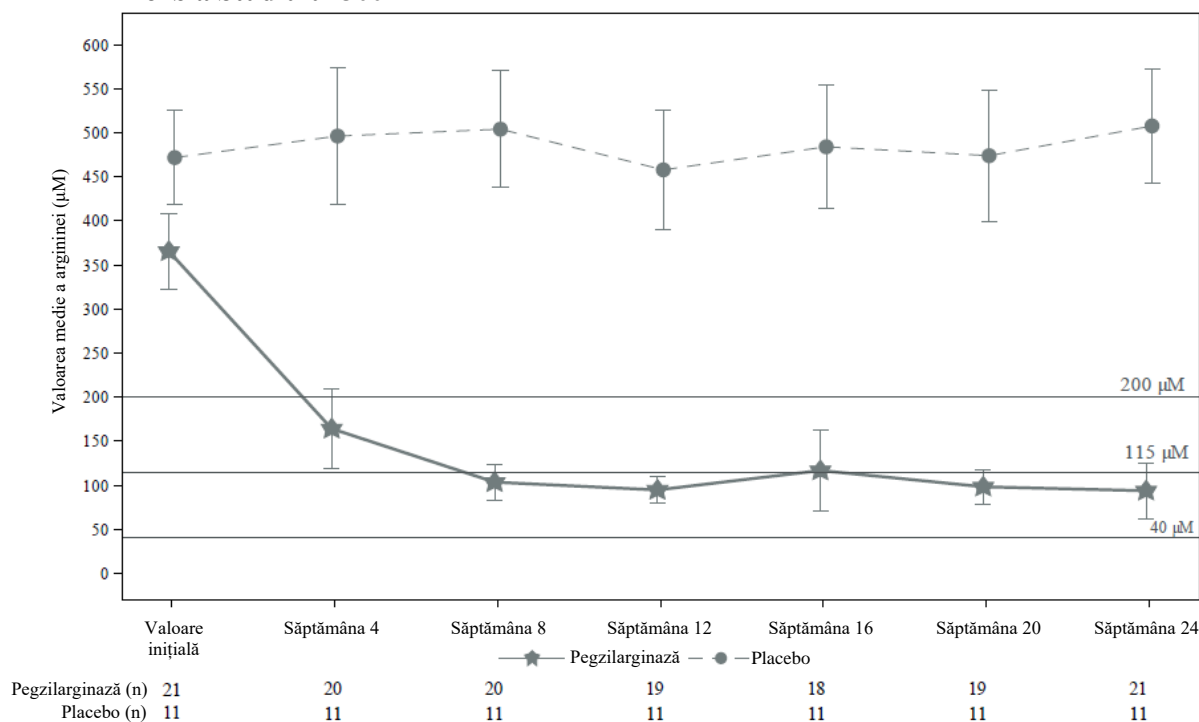
	Pegzilarginază (n=21)		Placebo (n=11)	
<b>Criteriu de evaluare final principal: modificare de la valoarea inițială la săptămâna 24 (transformare logaritmică)</b>				
	<b>Valoare inițială</b>	<b>Săptămâna 24</b>	<b>Valoare inițială</b>	<b>Săptămâna 24</b>
n	21	21	11	11
Media geometrică ( $\mu\text{M}$ ) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Reducerea estimată pentru săptămâna 24 față de valoarea inițială (Î 95 %)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Pegzilarginază Reducerea estimată pentru săptămâna 24 față de placebo (Î 95 %) <sup>a</sup>	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
valoare p <sup>a</sup>	< 0,0001			
<b>Procentul de subiecți care au atins nivelurile-țintă ale argininemiei în săptămâna 24</b>				
Procentul de subiecți care au atins nivelurile-țintă ale argininemiei recomandate în ghid (< 200 $\mu\text{M}$ )	19 (90,5 %)		0 (0 %)	
Procentul de subiecți care au atins nivelurile-țintă normale ale argininemiei (definite ca < 115 $\mu\text{M}$ )	19 (90,5 %)		0 (0 %)	

<sup>a</sup> Pe baza de MMRM cu vizită, tratament randomizat în studiu și interacțiunea dintre vizită și tratamentul randomizat în studiu ca efecte și valoarea inițială înregistrată inclusă drept covariabilă. Tip de structură de covarianță implicită = nestructurată.

Reducerea procentuală estimată în săptămâna 24 s-a bazat pe rata mediei geometrice și pe Î 95 %;

Abrevieri: Î = interval de încredere; CV = coeficient de variație.

**Figura1 Rezumatul evoluției în timp a valorilor argininemiei ( $\mu\text{M}$ ), utilizând metoda celor mai mici pătrate (Î 95 %), la 168 ore după administrarea dozei, în perioada dublu- orb a Studiului 300A**



Note: Recomandarea ghidului medical pentru argininemie:  $< 200 \mu\text{M}$ ; Interval normal definit ca  $40\text{--}115 \mu\text{M}$  în studiul clinic. Ultima observație raportată a fost utilizată pentru valorile lipsă în săptămâna 24.

Tratamentul cu pegzilarginază a avut ca rezultat și tendințe numerice de îmbunătățire a mobilității, față de placebo, după 24 de săptămâni, conform evaluării performanței GMFM-E, 2MWT și GMFM-D (Tabelul 3).

În săptămâna 24, mai mulți subiecți tratați cu pegzilarginază au îndeplinit criteriile de răspuns definite pentru arginină și la nivelul mai multor domenii de mobilitate. Din 17 subiecți evaluabili tratați cu pegzilarginază, opt au îndeplinit criteriile de răspuns la  $\geq 2$  evaluări ale funcției neuromotorii în asocierie cu normalizarea concentrațiilor plasmatiche de arginină, șase dintre aceștia neavând nicio înrăutățire în cadrul evaluărilor. În lipsa tratamentului cu pegzilarginază, niciun subiect nu a îndeplinit criteriile de răspuns clinic la 2 sau mai multe rezultate clinice.

**Tabelul 3: Analiza criteriilor finale secundare de mobilitate din perioada dublu-orb a Studiului 300A**

	<b>Pegzilarginază (n=21)</b>	<b>Placebo (n=11)</b>
<b>GMFM Partea E (Modificare de la valoarea inițială la săptămâna 24)</b>		
n	20	11
Medie (DS)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Media LS	4,2	-0,4
ÎI 95 % pentru media LS	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
Diferență media LS (Pegzilarginază – Placebo) (ÎI 95 %)	4,6 (-1,1, 10,2)	
<b>2MWT (Modificare de la valoarea inițială la săptămâna 24)</b>		
n	19	10
Medie (DS)	7,3 (30,64) metri	2,7 (19,66) metri
Media LS	7,4	1,9
ÎI 95 % pentru media LS	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
Diferență media LS (Pegzilarginază – Placebo) (ÎI 95 %)	5,5 (-15,6, 26,7)	
<b>GMFM Partea D (Modificare de la valoarea inițială la săptămâna 24)</b>		
n	20	10
Medie (DS)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Media LS	2,7	0,4
Diferență media LS (Pegzilarginază – Placebo) (ÎI 95 %)	2,3 (-0,4, 4,9)	

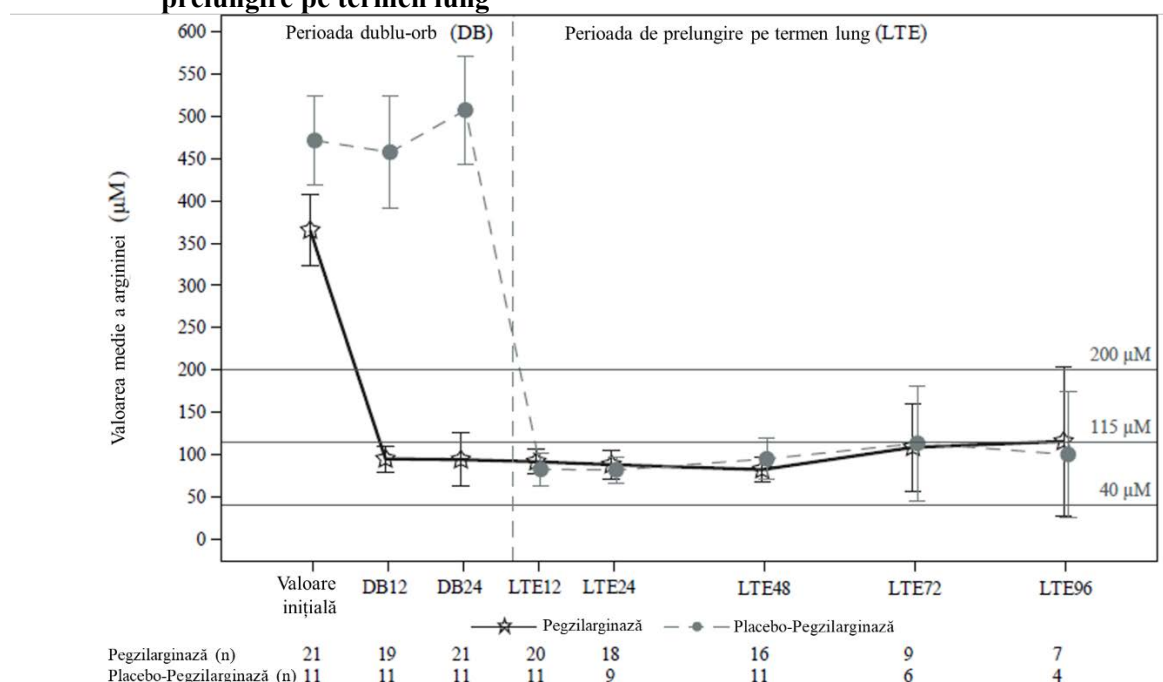
Abrevieri: 2MWT = test de mers de 2 minute; ÎI = interval de încredere; GMFM = evaluarea funcției motorii grosiere; LS = metoda celor mai mici pătrate, MMRM = evaluări repetate ale modelului mixt; DS= deviație standard; ES= eroare standard. Notă: Dacă nu se menționează altfel, estimările bazate pe modele (media LS, diferențele, ÎI 95 % și valorile p) se bazează pe o analiză MMRM cu vizită, tratament randomizat în studiu, precum și interacțiunea dintre vizită și tratamentul randomizat în studiu și valoarea inițială drept covariabile. Tip de structură de covarianță implicată = nestructurată.

#### Tratament pe termen lung în ARG1-D

Subiecții adulți, adolescenți și copii care au participat la perioada dublu-orb a Studiului 300A erau eligibili pentru a continua tratamentul în perioada de prelungire în regim deschis, cu tratamentul cu pegzilarginază administrat o dată pe săptămână. Din cei 32 de subiecți, 31 (n=20 pegzilarginază și n=11 placebo) au intrat în perioada de prelungire. Subiecții la care s-a administrat anterior pegzilarginază au fost trecuți la administrare subcutanată după cel puțin 8 săptămâni de tratament intravenos. Durata mediană a expunerii la pegzilarginază în perioada de extensie pe termen lung, excluzând perioada dublu-orb de 24 de săptămâni, a fost de 94 de săptămâni (interval: 62 până la 152 săptămâni).

În perioada de prelungire în regim deschis, subiecții la care s-a administrat anterior pegzilarginază au prezentat îmbunătățiri substanțiale ale concentrațiilor plasmatice de arginină, ale scorurilor GMFM-E și GMFM-D și ale 2MWT. Subiecții randomizați inițial la administrarea de placebo și tratați cu pegzilarginază în perioada de prelungire în regim deschis au prezentat, de asemenea, reduceri similare față de valoarea inițială a concentrațiilor plasmatice medii de arginină (Figura 2).

**Figura 2 Rezumatul evoluției în timp a valorilor medii ( $\mu\text{M}$ ) de arginină la 168 de ore după administrarea dozei în Studiul 300A, în perioada dublu-orb și în perioadele de prelungire pe termen lung**



Note: Este afișat un interval de încredere de 95 % al mediei; Recomandarea ghidului medical pentru argininemie:  $< 200 \mu\text{M}$ ; interval normal definit ca  $40\text{--}115 \mu\text{M}$  în studiul clinic. Pentru valorile lipsă din Săptămâna 24 (DB24) a fost utilizată ultima observație raportată (*last observation carried forward*, LOCF).

Abrevieri: DB = perioadă dublu-orb, LTE = perioadă de extensie pe termen lung.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Loargys la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hiperarginemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proprietățile farmacocinetice ale pegzilarginazei au fost evaluate în urma administrării intravenoase și subcutanate la adulți, adolescenți și copii cu ARG1-D. Analiza farmacocinetică populațională a fost utilizată pentru a caracteriza farmacocinetica pegzilarginazei.

Următorii parametri farmacocinetici au fost determinați la starea de echilibru cu ajutorul modelului farmacocinetic populațional final (Tabelul 4). Modelul farmacocinetic final s-a bazat pe datele obținute de la 20 de subiecți de sex feminin și 17 subiecți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 2 și 31 de ani și greutatea cuprinsă între 12,2 și 76,7 kg. În studiile clinice, intervalul de doze a fost de 0,015-0,2 mg/kg. Doza simulată în model a fost de 0,1 mg/kg, utilizată timp de 5 săptămâni.

**Tabelul 4: Parametri farmacocinetici la starea de echilibru**

	Pegzilarginază	
	Administrare intravenoasă	Administrare subcutanată
Expunere la starea de echilibru [C <sub>max</sub> (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Expunere la starea de echilibru [ASC <sub>0-168</sub> (oră × µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t <sub>max</sub> (ore)**	0,25 <sup>^</sup>	34 (22,0 - 46,0)

Abrevieri: ASC<sub>0-168</sub>=aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul 0 la 168 de ore; C<sub>max</sub>=concentrația plasmatică maximă observată; t<sub>1/2</sub>=timpul de înjumătățire; t<sub>max</sub>=timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime

\* Datele afișate sunt media geometrică și coeficientul de variație geometrică (%)

\*\* Datele afișate ca [valoare medie (interval mediu)]

<sup>^</sup> Pentru administrarea intravenoasă, t<sub>max</sub> corespunde momentului în care a fost măsurat primul eșantion farmacocinetic. În aceste simulări, primul eșantion farmacocinetic a fost stabilit la sfârșitul perfuziei (la 0,25 de ore după administrarea dozei) pentru toți subiecții fără variabilitate.

Au fost efectuate simulări pentru un pacient cu greutatea corporală de 31 kg.

### Absorbție

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută medie a fost de 57 %, iar concentrația plasmatică maximă a fost atinsă la aproximativ 34 ore după administrarea dozei. Expunerea la pegzilarginază crește aproximativ proporțional cu doza, având farmacocinetica liniară pentru intervalul de doze cuprins între 0,04 și 0,2 mg/kg pentru administrarea intravenoasă și între 0,06 și 0,2 mg/kg pentru administrarea subcutanată. O acumulare neglijabilă s-a observat după administrare săptămânală a dozei.

### Distribuție

Pegzilarginaza se distribuie în principal în sistemul vascular, cu un volum total de distribuție de aproximativ 47 ml/kg, care este similar cu volumul seric uman. Farmacocinetica a fost descrisă cel mai bine printr-un model farmacocinetic populațional, care a cuprins două compartimente (central și periferic).

### Eliminare

Pegzilarginaza este o enzimă umană recombinantă pegilată. Pentru a permite administrarea o dată pe săptămână, PEG a fost utilizat ca transportor pentru a prelungi timpul de înjumătățire al pegzilarginazei, în comparație cu arginaza endogenă. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, pegzilarginaza are un timp de înjumătățire de aproximativ 50 de ore. Se preconizează că enzima este metabolizată în peptide mici și aminoacizi prin procese catabolice. Pegzilarginaza utilizează PEG de 5 kDa care se elimină prin filtrare glomerulară renală la pacienții cu funcție renală normală.

### Grupe speciale de pacienți

Vârsta și sexul nu au fost considerate covariabile semnificative dacă s-a luat în considerare greutatea corporală. ADA antiPEG au fost considerați covariabile importante pentru clearance, dar acest efect s-a observat la dozele inițiale și se preconizează că expunerea la starea de echilibru nu va fi afectată.

### Insuficiență renală

Pegzilarginaza nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală. Nu se poate exclude faptul că eliminarea PEG este redusă la pacienții cu insuficiență renală.

### Insuficiență hepatică

Pegzilarginaza nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Se preconizează modificări ale eliminării enzimei, deoarece pegzilarginaza este metabolizată prin procese catabolice.

## Greutate corporală

În general, greutatea a avut un impact minim (< 20 %) asupra expunerii la pegzilarginază, atunci când doza s-a stabilit în funcție de greutate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicologie și/sau farmacologie la animale

În studiile toxicologice cu doză unică și repetată, precum și în studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării și funcției de reproducere cu pegzilarginază, la animalele normale (șoareci, șobolani, iepuri și maimuțe) s-au observat reacții adverse dependente de doză reprezentate de lipsa poftei de mâncare și reducerea creșterii în greutate, atribuite reducerii marcate și susținute a argininemiei sub intervalul de valori normale. Aceste constatări au fost reversibile după încetarea administrării.

În studiile pe termen lung cu pegzilarginază, s-au observat efecte toxice asupra funcției de reproducere la masculi la o singură specie, la șobolani tineri sănătoși. Principalele reacții adverse la niveluri ale dozei  $\geq 0,3$  mg/kg au inclus scăderea greutății testiculelor, veziculelor seminale, epididimelor și prostatei, atrofia fiind observată la nivelul tubilor seminiferi. Efectele privind greutatea organelor masculine la șobolani au fost reversibile. Rezultatele histopatologice au confirmat efecte la nivel testicular și epididimal, care nu au fost reversibile în perioada de recuperare de 6 săptămâni; cu toate acestea, trebuie reținut faptul că ciclul normal al spermei este de 9 săptămâni. Aceste efecte pot fi cauzate de farmacologia exagerată la animale normale, cu valori normale ale argininemiei la momentul inițial. Relevanța pentru oameni este însă neclară.

#### Toxicologia reproducerii și dezvoltării

Studiile efectuate cu pegzilarginază la șobolani și iepuri cu valori normale ale argininemiei au demonstrat toxicitate maternă asupra funcției de reproducere, asociată cu reducerea susținută a concentrației plasmatice de arginină sub intervalul de valori normale în timpul gestației. Toxicitățile asociate cu farmacologia exagerată prelungită la animalele gestante au fost scăderea greutății materne, a consumului de hrană și a greutății uterine medii în gestație și retardul secundar de creștere fetală asociat.

În studiile toxicologice de dezvoltare pre- și postnatală efectuate la șobolani cu valori normale ale argininemiei, puii de șobolan masculi ai femelelor care alăptează și cărora li s-a administrat o doză de pegzilarginază de 1 mg/kg (aproximativ de 7 ori expunerea umană pe baza ASC) au prezentat deficite, posibil din cauza efectelor secundare legate de farmacologia exagerată la animalele cu valori normale ale argininemiei (vezi pct. 4.6).

#### Fertilitatea

În timpul evaluărilor fertilității efectuate la animale normale, cu valori normale ale argininemiei, șobolanii masculi cărora li s-a administrat o doză de 1 mg/kg au prezentat o scădere a producerii de spermatozoizi și a motilității acestora. În plus, în cazul femelelor de șobolan netratate, împerecheate cu masculi tratați cu 1 mg/kg/doză timp de 8 săptămâni înainte de împerechere, efectele legate de pegzilarginază au fost reducerea semnificativă a locurilor de implantare uterină și creșterea pierderii pre-implantare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Dihidrogenofosfat de potasiu  
Fosfat dipotasic

Glicerol  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

### Flacon sigilat

2 ani

După ce a fost scos din frigider, Loargys poate fi păstrat timp de 2 ore la temperatura camerei de cel mult 25 °C.

### După preparare

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 2 ore când se păstrează la temperatura camerei de cel mult 25 °C sau până la 4 ore dacă se păstrează la frigider la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C. Medicamentele neutilizate în aceste intervale de timp trebuie aruncate. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după preparare.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în cutia de carton originală, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după prepararea/diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiecare cutie conține 1 flacon cu 0,4 ml sau 1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

0,4 ml soluție injectabilă/perfuzabilă într-un flacon din sticlă tip 1 de 3 ml cu dop de cauciuc clorobutlic acoperit cu Fluorotec, sigiliu din aluminiu și capac albastru detașabil.

1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă într-un flacon din sticlă de tip 1 de 5 ml cu dop de cauciuc clorobutlic acoperit cu teflon, sigiliu din aluminiu și capac alb detașabil.

Ambalajul conține 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

A nu se agita.

Loargys este destinat utilizării în perfuzie intravenoasă sau injecție subcutanată și trebuie administrat de un cadru medical. Dacă este cazul, poate fi avută în vedere administrarea subcutanată la domiciliu de către pacient sau persoana care are grijă de pacient (vezi pct. 4.2).

Utilizați o tehnică aseptică pentru prepararea și administrarea Loargys.

#### Instrucțiuni de preparare

- Stabiliți volumul total de Loargys care urmează să fie administrat (și numărul de flacoane necesare) în funcție de greutatea pacientului și de valoarea dozei (vezi pct. 4.2).
- Scoateți flaconul (flacoanele) din frigider ca să ajungă la temperatura camerei.
- Examinați vizual flaconul înainte de administrare pentru a descoperi eventuale particule în suspensie și modificarea culorii soluției. Loargys este un lichid incolor până la galben pal sau roz pal, limpede până la ușor opalescent, practic fără particule străine vizibile. Aruncați flacoanele care nu corespund cu acest aspect.
- Extrageți doza preconizată în seringă. Vezi pct. 6.3 pentru condițiile de păstrare.

#### Pentru administrare intravenoasă

- Se diluează cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție injectabilă pentru a obține volumul dorit de perfuzie (concentrația maximă de pegzilarginază 0,5 mg/ml).
- Administrați perfuzia intravenoasă timp de cel puțin 30 de minute.
- Nu amestecați alte medicamente cu Loargys și nu administrați concomitent prin perfuzie alte medicamente prin aceeași linie de acces intravenos.

#### Pentru administrare subcutanată

- Administrați soluția nediluată prin injecție subcutanată în abdomen, în partea laterală a coapsei sau în partea laterală sau posterioară superioară a brațelor. Alternați locurile de injecție între doze. Nu administrați injecția în țesut cicatricial sau în zone care sunt roșii, inflamate sau tumefiate.
- În cazul administrării injecției în abdomen, evitați zona ombilicală.
- Dacă sunt necesare mai multe injecții pentru o singură doză de Loargys, locurile de injecție trebuie să fie situate la cel puțin 3 cm distanță.

Aruncați cantitatea de medicament neutilizată.

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Suedia

## **8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15/12/2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**



Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚĂ ȘI UTILIZARE EFECTIVĂ A PRODUSULUI MEDICINAL**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
864 31 Matfors  
Suedia

Immedica Pharma AB  
Solnavägen 3H  
113 63 Stockholm  
Suedia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de

informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Loargys în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv canale de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are scopul de a furniza instrucțiuni personalului nemedical (pacienți și persoane care au grijă de pacienți) cu privire la tehnicile de administrare corespunzătoare, pentru a aborda riscul potențial de erori de medicație, precum și pentru a reduce la minimum riscul potențial de reacție de hipersensibilitate severă.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care este comercializat Loargys, toți pacienții sau persoanele care au grijă de pacienți care urmează să administreze Loargys sub formă de injecție subcutanată la domiciliu primesc următoarele materiale educaționale:

- Ghid de injectare pentru pacienți și persoane care au grijă de pacienți

Acest material educațional, pentru pacienți și persoane care au grijă de pacienți, trebuie să conțină următoarele mesaje-cheie:

- Instrucțiuni privind importanța manipulării, preparării și administrării adecvate a Loargys, pentru a reduce riscul erorilor de medicație.
- O descriere detaliată a modului de preparare și de administrare a Loargys.
- O descriere a semnelor și simptomelor reacțiilor de hipersensibilitate severe.
- O descriere a modului de acțiune recomandat în cazul apariției semnelor și simptomelor de hipersensibilitate.
- Informații privind importanța raportării reacțiilor adverse, inclusiv a hipersensibilității și a erorilor de medicație.

#### **E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a colecta informații privind eficacitatea/rezultatele clinice pe termen lung la pacienții cu deficit de arginază 1 (ARG1-D) tratați cu pegzilarginază, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu la pacienți, pe baza datelor dintr-un registru.	Anual (cu reevaluare anuală)
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a caracteriza suplimentar siguranța pe termen lung a pegzilarginazei, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu la pacienții cu deficit de arginază 1 (ARG1-D) pe baza datelor dintr-un registru.	Anual (cu reevaluare anuală)
Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și eficacității pegzilarginazei în tratamentul deficitului de arginază 1 (ARG1-D) la adulți, adolescenți și copii, DAPP trebuie să furnizeze actualizări anuale privind orice informație nouă referitoare la siguranța și eficacitatea pegzilarginazei.	Anual (cu reevaluare anuală)

**ANEXA III**  
**ETICHETARE ȘI PROSPECT**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE AMBALAJ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Loargys 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă  
pegzilarginază

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție conține pegzilarginază 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și: clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat dipotasic, glicerol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**soluție injectabilă/perfuzabilă**

1 flacon de 0,4 ml  
2 mg/0,4 ml

**1 flacon de 1 ml**  
5 mg/1 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare subcutanată sau intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în cutia de carton originală, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Suedia

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Loargys 5 mg/ml injecție/perfuzie  
pegzilarginază  
Administrare SC, IV

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată, administrare intravenoasă

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Loargys 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă pegzilarginază

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Loargys și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Loargys
3. Cum se administrează Loargys
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Loargys
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

#### 1. Ce este Loargys și pentru ce se utilizează

Loargys conține substanța activă pegzilarginază, care este o enzimă umană modificată produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant. Medicamentul se utilizează pentru tratarea deficitului de arginază 1 (ARG1-D) sau hiperargininemiei la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

Pacienții cu ARG1-D prezintă niveluri scăzute ale unei enzime numite arginază. Această enzimă ajută organismul să controleze nivelurile de arginină, un aminoacid de care are nevoie organismul pentru a produce proteine. Dacă arginina nu este controlată, poate să se acumuleze în organism și să cauzeze simptome, cum ar fi probleme cu controlarea mușchilor.

Loargys se utilizează împreună cu alte metode de tratare a bolii. Printre acestea se numără:

- regim alimentar cu conținut redus de proteine;
- suplimente alimentare cu aminoacizi esențiali;
- medicamente pentru tratarea altor simptome ale bolii, cum ar fi medicamente care scad concentrația de azot din organism.

#### Cum acționează Loargys

Pegzilarginaza, substanța activă din Loargys, acționează în mod similar cu enzima naturală arginază, care lipsește sau nu funcționează normal la pacienții cu ARG1-D, ducând la scăderea concentrațiilor de arginină din sânge și ameliorând astfel simptomele bolii.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Loargys

##### Este contraindicată administrarea Loargys

- dacă ați avut o reacție alergică severă la pegzilarginază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Loargys poate cauza reacții alergice. Aceasta se întâmplă cel mai probabil după primele câteva doze. Oprii imediat injecția și contactați furnizorul de asistență medicală sau serviciul de urgență dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome de reacție alergică severă: urticarie, mâncărime generalizată, senzație de apăsare în piept, dificultăți la respirație sau tensiune arterială mică. Medicul dumneavoastră poate decide dacă aveți nevoie de tratament medical suplimentar pentru prevenirea sau tratarea unei reacții alergice.

În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge, pentru a verifica ce doză de Loargys este potrivită pentru dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Medicamentul nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu se știe dacă Loargys este sigur și eficient la această grupă de vârstă.

### **Loargys împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, solicitați sfatul medicului înainte de a utiliza acest medicament. Nu este recomandată utilizarea Loargys dacă sunteți gravidă.

Nu se știe dacă medicamentul trece în laptele matern. Dacă alăptați, solicitați sfatul medicului înainte să luați acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să opriți alăptarea sau să întrerupeți tratamentul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Loargys nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Loargys conține sodiu și potasiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

## **3. Cum se administrează Loargys**

Loargys se administrează de către un cadru medical. Medicul dumneavoastră va decide cantitatea de Loargys care vi se administrează.

Doza inițială recomandată de Loargys este de 0,1 mg per kilogram de greutate corporală, administrată o dată pe săptămână. Doza poate fi mărită sau redusă de medicul dumneavoastră, pentru a păstra sub control concentrația de arginină din sânge. Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge, pentru a verifica concentrația de arginină din sânge și pentru a ajusta doza dacă este necesar.

Loargys se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare direct în venă) sau sub formă de injecție subcutanată (sub piele), după cum consideră adecvat medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide să vi se administreze Loargys la domiciliu, sub formă de injecție subcutanată. După ce ați fost instruit de către medic sau asistentă, vă puteți face singur injecția cu Loargys, vezi instrucțiunile de la pct. 7 de mai jos.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a

spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

#### **Dacă vi se administrează mai mult Loargys decât trebuie**

Medicul dumneavoastră se va asigura că vi se administrează cantitatea corectă de Loargys. Dacă vi s-a administrat prea mult Loargys, concentrația de arginină din sânge ar putea scădea prea mult. Simptomele pot include greață, vărsături, diaree și oboseală. Dacă dumneavoastră sau medicul dumneavoastră suspectați că vi s-a administrat mai mult Loargys decât ar trebui, trebuie să fiți monitorizat îndeaproape și să vi se administreze tratament, după caz.

#### **Dacă uitați să utilizați Loargys**

Dacă ați uitat să luați o doză de Loargys, contactați medicul dumneavoastră pentru a vă planifica următoarea doză cât mai curând. Pentru a compensa doza uitată nu trebuie să vi se administreze o doză dublă și trebuie să existe un interval de cel puțin 4 zile între doze.

#### **Dacă încetați să utilizați Loargys**

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să opriți utilizarea Loargys. Dacă încetați să utilizați Loargys, este probabil ca nivelul de arginină din sânge să crească din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Reacție la locul de injectare. Simptomele pot include durere, umflare, iritație, înroșire și erupții pe piele în jurul locului de injectare.
- Reacție alergică (hipersensibilitate). Simptomele pot include umflarea feței, erupții pe piele și înroșirea bruscă a pielii (înroșirea feței).

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Loargys**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra în cutia de carton originală, pentru a fi protejat de lumină.

După ce a fost scos din frigider, Loargys poate fi păstrat timp de 2 ore la temperatura camerei de cel mult 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Loargys

- Substanța activă este pegzilarginază.
- Fiecare flacon de 0,4 ml conține pegzilarginază 2 mg.
- Fiecare flacon de 1 ml conține pegzilarginază 5 mg.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de potasiu, fosfat dipotasic, glicerol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile. Loargys conține sodiu și potasiu; vezi pct. 2.

### Cum arată Loargys și conținutul ambalajului

Loargys este un lichid incolor până la galben pal sau roz pal, limpede până la ușor opalescent (perlat), într-un flacon de sticlă transparentă.

Fiecare cutie conține 1 flacon cu 0,4 ml sau 1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Suedia

### Fabricantul

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
864 31 Matfors  
Suedia

### Acest prospect a fost revizuit în.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri care conțin informații despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

De asemenea, puteți găsi acest prospect și materialele de instruire aprobate de autoritatea de reglementare pentru acest medicament scanând codul QR de mai jos cu un telefon inteligent sau prin intermediul site-ului <http://www.loargyspatient.eu>.



## 7. Instrucțiuni de utilizare

Pașii de mai jos descriu modul în care se prepară și se administrează Loargys la domiciliu, sub formă de injecție subcutanată. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți fi instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cum să preparați și să injectați Loargys.

Nu injectați singur acest medicament decât dacă ați urmat instructajul și ați înțeles toți pașii.

Medicul dumneavoastră va prescrie doza corectă și vă va spune ce volum (în ml) trebuie să injectați. S-ar putea să aveți nevoie de mai mult de un flacon pentru a obține doza corectă și ar putea fi necesară împărțirea dozei totale în mai multe injecții. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor spune exact ce se potrivește în cazul dumneavoastră.

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări; folosiți întotdeauna unul sau mai multe flacoane noi, pentru fiecare doză.

Loargys nu trebuie amestecat cu alte soluții injectabile sau perfuzabile.

A nu se agita.

### Preparare:


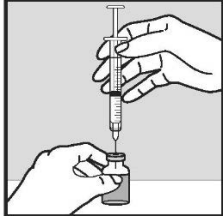

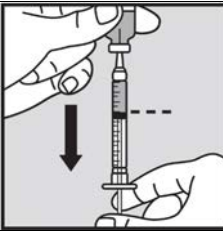

Asigurați-vă că aveți tot ce vă trebuie pentru injecție (injecții):

- Flaconul (flacoanele) de Loargys
- O seringă gradată
- 1 ac mare (de exemplu, calibrul 18 ) per flacon, pentru a extrage doza
- 1 ac mic (de exemplu, calibrul 26-27) per injecție
- Tampon cu alcool
- Compresă de tifon
- Plasture, dacă este necesar
- Recipient pentru obiecte ascuțite

1. Verificați denumirea și concentrația de pe flacon (flacoane), pentru a vă asigura că conține medicamentul corect și că aveți la îndemână numărul corect de flacoane. Verificați data expirării de pe cutie. Nu mai utilizați dacă medicamentul a expirat.
2. Scoateți flaconul (flacoanele) de Loargys, nedeschis(e), din frigider cu <b>15-30 de minute</b> înainte de injecția planificată, pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei. Nu folosiți surse exterioare de căldură.
3. Spălați-vă pe mâini
4. Soluția din flacon trebuie să fie incoloră până la galben pal sau roz pal, limpede până la ușor opalescentă (perlată). Nu utilizați dacă soluția este tulbură sau conține particule vizibile.
5. Așezați flaconul pe o suprafață plană curată. Scoateți capacul detașabil din plastic al flaconului.
6. Ștergeți partea superioară a flaconului cu un tampon cu alcool medicinal și lăsați-o să se usuce la aer. Nu atingeți partea superioară a flaconului și nu lăsați să o atingă nimic altceva după ștergere.

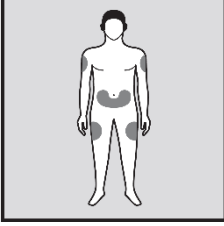

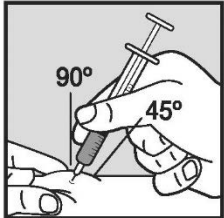
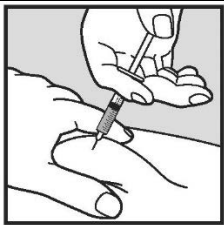
### Extragerea soluției din flacon:



<p>1. Atașați un ac mare la seringa gradată. Scoateți capacul acului.</p> <p>2. Trageți pistonul înapoi pentru a introduce aer în seringă gradată, într-o cantitate egală cu volumul pe care trebuie să-l extrageți din flacon (în ml).</p>	
<p>3. Țineți flaconul pe o suprafață plană, introduceți încet acul în flacon prin sigiliul de cauciuc.</p> <p><b>a) Pentru un singur flacon sau pentru primul flacon:</b> Vârful acului nu trebuie să atingă soluția, pentru a evita formarea de spumă. Treceți în continuare la pasul 4.</p> <p><b>b) Pentru flaconul (flacoanele) ulterioare:</b> Răsturnați flaconul în poziție inversă și asigurați-vă că vârful acului este în spațiul de aer de deasupra soluției, pentru a evita formarea de spumă.</p>	 
<p>4. Împingeți încet pistonul, pentru a introduce aerul în flacon.</p>	
<p>5. Lăsați acul în flacon și țineți-l invers. Cu acul în soluție, trageți încet pistonul până la gradația egală cu volumul necesar.</p>	
<p>6. Înainte să scoateți acul din flacon, verificați dacă soluția din seringă are bule de aer. Dacă există bule de aer, continuați să țineți flaconul întors invers, cu acul îndreptat în sus. Bateți ușor cu degetul în tubul seringii. După ce toate bulele de aer se află în partea de sus, apăsați ușor pistonul seringii pentru a le scoate prin ac.</p>	
<p>7. Verificați volumul de administrat (în ml) în raport cu gradațiile de pe seringă, pentru a vă asigura că ați extras cantitatea corectă de soluție.</p>	
<p>8. Scoateți din flacon acul, puneți capacul acului la loc și eliminați-l în recipientul pentru obiecte ascuțite.</p>	
<p>9. Poate fi necesar să utilizați mai multe flacoane pentru a extrage volumul complet (în ml). În acest scop, repetați pașii 1-8 de mai sus pentru fiecare flacon necesar pentru a obține doza totală (în ml) sau așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Respectați întotdeauna instrucțiunile oferite de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Vă rugăm să rețineți că pentru fiecare flacon nou trebuie să utilizați și un ac nou.</p>	
<p>10. Atașați un ac mic la seringă umplută; nu îndepărtați capacul acului. Asigurați-vă că acul este bine fixat.</p> <p>Notă: Dacă soluția nu trebuie utilizată imediat, protejați seringă de lumină. După preparare, Loargys poate fi păstrat la temperatura camerei (de cel mult 25 °C), timp de cel mult 2 ore, înainte de administrare. După acest timp, medicamentul preparat nu mai poate fi utilizat și trebuie eliminat.</p>	

#### Administrarea dozei:

1. Scoateți capacul acului. Țineți seringă cu acul în sus și bateți cu degetul în tubul seringii pentru a elimina orice bule de aer.

<p>Se controlează vizual dacă volumul conținut în seringă este corect. Volumul per injecție nu trebuie să depășească 1 ml. Dacă este mai mare, trebuie administrate mai multe injecții, în locuri diferite.</p>	
<p>2. Alegeți un loc de injectare (în abdomen, în partea laterală a coapsei sau în partea laterală sau posterioară superioară a brațelor). Alternați locurile de injectare între doze.</p> <p>Nu administrați injecția în țesut cicatricial sau în zone care sunt roșii, inflamate sau umflate. În cazul administrării injecției în abdomen, evitați zona ombilicală.</p> <p>Dacă sunt necesare mai multe injecții pentru o singură doză de Loargys, locurile de injectare trebuie să fie situate la cel puțin 3 cm distanță.</p>	
<p>3. Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool medicinal și lăsați pielea să se usuce.</p>	
<p>4. Prindeți ușor pielea de la locul de injectare ales între degetul mare și degetul arătător.</p>	
<p>5. Țineți seringă ca pe un creion sau o săgeată. Introduceți acul în pielea prinsă între degete, la un unghi de 45°-90°.</p>	
<p>6. În timp ce continuați să țineți pielea cu degetele, împingeți încet pistonul seringii, până când ați injectat volumul dorit.</p> <p><b>De reținut:</b> Dacă trebuie să injectați un volum mai mare de 1 ml de Loargys, schimbați locul de injectare și asigurați-vă că noul loc de injectare este la mai mult de 3 cm distanță. Apăsăți lent pistonul până când ați injectat volumul necesar. Repetați până când v-ați injectat doza totală (în ml). Pentru fiecare injecție, utilizați întotdeauna un ac mic nou.</p>	
<p>7. Se îndepărtează seringă trăgând-o drept afară din piele. Eliberați pielea strânsă între degete și apăsați ușor un tampon de tifon pe locul injecției, timp de câteva secunde. Aplicați un plasture, dacă este necesar.</p>	
<p>8. Puneți seringă, acele și capacele folosite în recipientul pentru obiecte ascuțite. Flacoanele utilizate, chiar dacă nu sunt goale, trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale.</p>	

Notați data injecției și toate locurile de injectare. Aceasta vă ajută să utilizați un loc de injectare diferit pentru următoarea injecție.

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Loargys este destinat administrării prin perfuzie intravenoasă sau injecție subcutanată. Utilizați o tehnică aseptică pentru prepararea și administrarea Loargys.

A nu se agita.

### **Instrucțiunile de preparare**

- Stabiliți volumul total de Loargys care trebuie administrat (și numărul de flacoane necesare), în funcție de greutatea pacientului și de valoarea dozei.
- Scoateți flaconul (flacoanele) din frigider ca să ajungă la temperatura camerei.
- Examinați vizual flaconul înainte de administrare pentru a descoperi eventuale particule în suspensie și modificări ale culorii soluției.
  - Loargys este un lichid incolor până la galben pal sau roz pal, limpede până la ușor opalescent, practic fără particule străine vizibile.
  - Aruncați flacoanele care nu corespund cu acest aspect.
- Extrageți doza preconizată în seringă.
- Stabilitatea chimică și fizică a dozei preparate a fost demonstrată timp de 2 de ore atunci când este depozitată la temperatura camerei de până la 25 °C sau de până la 4 de ore dacă este păstrată la frigider, la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C. Dacă nu este utilizat în aceste intervale de timp, medicamentul trebuie eliminat. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire.

### **Pentru administrare intravenoasă**

- Se diluează cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție injectabilă pentru a obține volumul dorit de perfuzie (concentrația maximă de pegzilarginază 0,5 mg/ml).
- Administrați perfuzia intravenoasă timp de cel puțin 30 de minute.
- Nu amestecați alte medicamente cu Loargys și nu administrați concomitent prin perfuzie alte medicamente prin aceeași linie de acces intravenos.

### **Pentru administrare subcutanată**

- Administrați soluția nediluată prin injecție subcutanată în abdomen, în partea laterală a coapsei sau în partea laterală sau posterioară superioară a brațelor. Alternați locurile de injectare între doze.
- Nu administrați injecția în țesut cicatricial sau în zone care sunt roșii, inflamate sau tumefiate.
- În cazul administrării injecției în abdomen, evitați zona ombilicală.
- Dacă sunt necesare mai multe injecții pentru o singură doză de Loargys, locurile de injectare trebuie să fie situate la cel puțin 3 cm distanță.

Aruncați cantitatea de medicament neutilizată.

Fără cerințe speciale la eliminare.