

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Loargys 5 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Loargys pozostáva z enzýmu rekombinantnej ľudskej arginázy 1 substituovaného kobaltom, tvoreného v bunkách *Escherichia coli*, ktorý je kovalentne konjugovaný s metoxypolyetylén glykolom (mPEG).

Sila lieku Loargys označuje množstvo arginázového podielu pegzilarginázy bez ohľadu na nosič mPEG.

Každá 0,4 ml injekčná liekovka obsahuje 2 mg pegzilarginázy (5 mg pegzilarginázy na ml).
Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje 5 mg pegzilarginázy (5 mg pegzilarginázy na ml).

Účinnosť tohto lieku sa nemá porovnávať s účinnosťou iného pegylovaného alebo nepegylovaného proteínu tej istej terapeutickej skupiny (pozri časť 5.1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok (injekcia/infúzia)

Bezfarebná až svetložltá alebo mierne ružová, číra až mierne opaleskujúca kvapalina.

pH: 7,0 – 7,6

Osmolalita: 250 – 305 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Loargys je indikovaný na liečbu deficitu arginázy 1 (ARG1-D), známeho aj ako hyperargininémia, u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 roky a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s dedičnými metabolickými ochoreniami.

Dávkovanie

Loargys je určený na chronickú liečbu pacientov s ARG1-D v spojení s individuálnou liečbou choroby, napríklad obmedzením bielkovín v strave, doplnkami aminokyselín a farmakologickou liečbou vrátane liečby vychytávania voľných radikálov (tzv. scavengermi) dusíka.

Loargys sa má podávať formou intravenózneho infúzie alebo subkutánnej injekcie s použitím rovnakej dávky. V klinických skúšaníach sa liečba začala vo forme intravenózneho podania s následným

prechodom na subkutánne podanie najskôr po 8 týždňoch (pozri časť 5.1).

Odporúčaná počiatočná dávka lieku Loargys je 0,1 mg/kg raz týždenne. Na dosiahnutie terapeutických cieľov sa dávka môže zvýšiť alebo znížiť po 0,05 mg/kg. Dávky nad 0,2 mg/kg týždenne sa neskúmali v klinických skúšaniach ARG1-D.

Pred začatím liečby je potrebné získať východiskovú koncentráciu arginínu v plazme. Po začatí liečby sa týždenná dávka má upraviť na základe koncentrácií arginínu v plazme pred podaním dávky, aby sa arginín v plazme udržal v normálnom rozsahu. Na maximalizáciu času v rámci normálneho rozsahu má byť cieľom úprav dávky dosiahnutie úrovne arginínu v plazme ako pred podaním dávky, blízko hornej hranice normálu (ULN) (pozri časť 5.1). Úprava dávky má zvyčajne vychádzať z dvoch po sebe nasledujúcich meraní a prvé takéto posúdenie sa má vykonať po štyroch týždňoch podávania. Odporúča sa monitorovať hladiny arginínu v plazme každý týždeň počas 2 týždňov po akejkoľvek úprave dávky, aby sa posúdil vplyv zmeny dávky.

Po stanovení individuálnej úrovne dávky sa odporúča, aby sa monitorovanie koncentrácie arginínu v plazme vykonávalo v súlade so štandardnými klinickými monitorovacími návštevami, a to v odstupoch nie dlhších ako 3 – 6 mesiacov.

U pacientov liečených liekom Loargys sa majú používať validované metódy na monitorovanie hladín arginínu, keďže štandardné metódy nie sú dostatočné na kontrolu aktivity reziduálneho enzýmu pegzilarginázy po odbere vzoriek a môžu viesť k umelo nízkym hladinám arginínu a nesprávnej úprave dávky (pozri časť 4.4).

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, podajte Loargys čo najskôr. Pacientom sa nemajú podať dve dávky, aby sa nahradila vynechaná dávka, a medzi dávkami má byť časový odstup minimálne 4 dni.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť lieku Loargys u pacientov starších ako 65 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

Nepredpokladá sa, že porucha funkcie pečene bude mať vplyv na odporúčaný režim dávkovania lieku Loargys (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť lieku Loargys u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Nepredpokladá sa, že porucha funkcie obličiek bude mať vplyv na odporúčaný režim dávkovania lieku Loargys (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Dávkovanie v pediatrickej populácii vo veku od 2 rokov je rovnaké ako u dospelých. Bezpečnosť a účinnosť lieku Loargys u detí mladších ako 2 roky ešte neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Loargys je určený na intravenóznú infúziu alebo subkutánnu injekciu a má ho podávať zdravotnícky pracovník.

Ak je to vhodné, môže sa zväziť subkutánne domáce podanie pacientom alebo opatrovateľom po minimálne 8 týždňoch liečby, keď bola stanovená stabilná udržiavacia dávka a riziko reakcií z precitlivivosti sa hodnotí ako nízke (pozri časť 4. 4). Pred samopodaním má byť pacient alebo opatrovateľ primerane zaškolený.

Injekčná liekovka Loargysu je určená len na jedno použitie.

Stanovte celkovú dávku a objem lieku Loargys, ktoré sa majú podať (a počet potrebných injekčných liekoviek) na základe hmotnosti pacienta (kg) a úrovne dávky (mg/kg).

- Vypočítajte celkovú dávku na základe požadovanej úrovne dávky v mg/kg a hmotnosti pacienta zaokrúhlenej na celé číslo.

$$\text{Celková dávka (mg)} = \text{hmotnosť pacienta (kg)} \times \text{hladina dávky (mg/kg)}$$

- Vypočítajte objem roztoku, ktorý sa má podať, na základe vypočítanej celkovej dávky a sily roztoku. Vypočítaný objem zaokrúhlite na najbližšiu hodnotu 0,1 ml.

$$\text{Objem lieku Loargys (ml)} = \frac{\text{Celková dávka (mg)}}{\text{Sila roztoku (5 mg/ml)}}$$

- Vypočítajte počet potrebných injekčných liekoviek na základe vypočítaného objemu lieku Loargys. Jedna liekovka lieku Loargys obsahuje 0,4 ml alebo 1 ml roztoku.

Na intravenózne podávanie

- Pri intravenózne infúzii sa liek Loargys musí riediť a podávať infúziou minimálne počas 30 minút.
- Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Na subkutánne podávanie

- Pokyny na prípravu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivivosti

U osôb liečených intravenózne alebo subkutánne podaným liekom Loargys sa vyskytli reakcie z precitlivivosti (napríklad opuch tváre, vyrážka, návaly horúčavy, dýchavičnosť). Reakcie sa vo všeobecnosti vyskytli pri prvých niekoľkých dávkach, no môžu sa vyskytnúť aj neskôr počas liečby, ďalšie podrobnosti sú uvedené v časti 4.8.

Prvé podania lieku Loargys sa majú vykonať pod lekárske dohľadom.

Ak sa vyskytne reakcia z precitlivivosti, má sa poskytnúť vhodná liečba a pacient sa má monitorovať, až kým prejavy a príznaky neodznejú. Liečba reakcií z precitlivivosti môže zahŕňať dočasné

prerušenie podávania alebo zníženie rýchlosti infúzie a/alebo liečbu antihistaminikami a/alebo kortikosteroidmi. V závažných prípadoch môže byť potrebné ukončenie podávania a liečba adrenalinom. U pacientov, u ktorých sa v minulosti vyvinula reakcia z precitlivenosti v súvislosti s liečbou pegzilarginázou, sa má zvážiť premedikácia antihistaminikom a/alebo kortikosteroidom.

V prípade domáceho podania nezdravotníckym pracovníkom treba pacienta informovať o skorých prejavoch závažných reakcií z precitlivenosti napr. žihľavke, generalizovanej urtikárii, zvieraní na hrudníku, sipote a hypotenzii. Má sa zvážiť predpísanie lieku na liečbu potenciálnej závažnej reakcie z precitlivenosti. Pacienti majú byť tiež poučení, čo robiť, ak sa vyskytnú príznaky závažnej precitlivenosti a to zahŕňa bezodkladne vyhľadať lekársku pomoc.

Monitorovanie plazmatického arginínu

Pegzilargináza ovplyvní bežnú laboratórnu analýzu arginínu, čo vedie k chybným nízkym meraniam v dôsledku rozkladu arginínu po odbere. Testovacie laboratórium má byť informované o tom, že pacient je liečený liekom, ktorý metabolizuje a znižuje hladiny arginínu. U pacientov liečených liekom Loargys sa musia použiť alternatívne validované postupy odberu vzoriek na meranie arginínu. Patria sem skúmvky na odber krvi označené CE obsahujúce enzymatický blokátor nor-NOHA.

Populácie, ktoré sa neskúmali v klinických skúšaníach

Žiadne údaje z klinických skúšaní nie sú k dispozícii u pacientov v strednom veku a starších pacientov s dlhodobo existujúcimi motorickými poruchami, ani u pacientov s hladinou arginínu blízko 200 μM len v prípade obmedzenia bielkovín v strave. Extrapolácia účinkov liečby, ktoré sa preukázali v populácii klinického skúšania, nie je jasná (pozri časť 5.1). Pomer prínosu a rizika sa u týchto pacientov musí určiť individuálne.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v , t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Pegzilargináza je rekombinantný ľudský enzým, a preto sa neočakávajú žiadne liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o používaní pegzilarginázy u tehotných žien nie sú k dispozícii alebo sú obmedzené.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Pegzilargináza sa neodporúča tehotným ženám a ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pegzilargináza vylučuje do ľudského alebo živočíšneho mlieka.

Riziko pre dojčeného novorodenca/dojča nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť liečbu liekom Loargys, alebo sa takejto liečby zdržať, je potrebné urobiť po zvážení prínosu

dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje u ľudí. V štúdiách na zvieratách pegzilargináza vyvolala účinky na spermatogézu a zníženú plodnosť samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Loargys nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov v klinických skúšaniach boli reakcie v mieste podania injekcie (13,6 %) a precitlivenosť (12,5 %).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Posúdenie nežiaducich reakcií bolo založené na expozícii u 48 pacientov s ARG1-D (8 dospelých a 40 detí vo veku od 2 do 31 rokov pri zaradení do skúšania) s liečbou trvajúcou približne 5 rokov v 3 klinických skúšaniach.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánov systému MedDRA a podľa frekvencie v tabuľke 1. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každého frekvenčného zoskupenia sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Vzhľadom na malú veľkosť databázy populácií ARG1-D pre bezpečnosť lieku (N = 48) nebolo možné spoľahlivo odhadnúť frekvenciu nežiaducich reakcií pre menej častú, zriedkavú a veľmi zriedkavú reakciu.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste podania injekcie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť

Boli hlásené reakcie z precitlivenosti so symptómami zahŕňajúcimi opuch tváre, vyrážku, návaly horúčavy a dýchavičnosť.

V klinických skúšaniach, keď sa Loargys podával intravenózne, sa u 6 zo 48 (12,5 %) pacientov liečených liekom Loargys vyskytli prejavy a príznaky buď konzistentné s reakciou z precitlivenosti, alebo ktoré s ňou môžu súvisieť. Reakcie sa vo všeobecnosti vyskytli pri prvých niekoľkých dávkach. Reakcie boli mierne alebo stredne závažné a ustúpili spontánne alebo rýchlo po liečbe štandardnou lekárskou starostlivosťou. Žiadna z reakcií nevedla k ukončeniu liečby. V klinických štúdiách sa pred podaním individuálne posudzovala premedikácia antihistaminikami bez sedácie (pozri časť 4.4).

Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie z precitlivenosti a to dokonca aj u pacientov liečených subkutánne a premedikovaných antihistaminikami.

Reakcie v mieste podania injekcie

Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené u 13,6 % (6/44) pacientov liečených liekom Loargys po subkutánnom podaní. Prejavy a príznaky zahŕňali bolesť, erytém, opuch, podráždenie a vyrážku v mieste podania injekcie. Reakcie v mieste vpichu injekcie boli mierne závažné a ustúpili spontánne alebo so štandardnou lekárskou starostlivosťou bez prerušenia dávky.

Imunogenicitá

Existuje možnosť imunogenicity voči pegylovaným terapeutickým proteínom. Pozorovaný výskyt protilátok proti liekom (ADA, anti-drug antibodies) vo veľkej miere závisí od citlivosti a špecifickosti testu. Vo všetkých klinických skúšaníach v rámci vývojového programu pegzilarginázy ARG1-D, 12 zo 48 pacientov (25 %) malo pozitívny test na ADA voči PEG a/alebo podiel proteínu pegzilarginázy, pričom väčšina bola zistená krátko po prvej dávke. Počas klinického vývojového programu nebol k dispozícii žiadny test na zistenie neutralizujúcich protilátok. ADA mali prechodný charakter a ustúpili počas pokračujúcej liečby. Prítomnosť ADA bola spojená s prechodnými zmenami vo farmakokinetike (FK) a farmakodynamike (FD) lieku Loargys u pacientov s ARG1-D.

Pediatrická populácia

Väčšina pacientov liečených pegzilarginázou v programe vývoja ARG1-D boli pediatrickí pacienti, pričom 88 % (40/48) boli deti (2 – 18 rokov). Bezpečnostný profil pegzilarginázy uvedený v časti o bezpečnosti sa preto považuje za reprezentatívny pre pediatrickú populáciu staršiu ako 2 roky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Potenciálnymi účinkami predávkovania by pravdepodobne bol prehnaný farmakologický účinok pegzilarginázy, čo by viedlo k abnormálne nízkym hladinám arginínu v plazme (pozri časť 5.3).

V onkologickom skúšaní fázy 1 u pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi, 1 účastník neúmyselne dostal 1,6 mg/kg pegzilarginázy (16 × odporúčaná počiatočná dávka 0,1 mg/kg u pacientov s ARG1-D). U pacienta sa vyvinula nauzea, vracanie, hnačka a únava a bol úspešne liečený intravenóznou podpornou starostlivosťou bez následkov.

Pacienti podozriví z predávkovania sa majú pozorne sledovať a majú sa iniciovať všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné produkty tráviaceho traktu a metabolizmu, enzýmy.
ATC kód: A16AB24

Mechanizmus účinku

ARG1-D je dedičné metabolické ochorenie charakterizované nedostatkom enzýmu argináza 1 a spojené s pretrvávajúcim zvýšením plazmatickej hladiny arginínu, čo vedie k prejavom ochorenia a progresii klinických symptómov.

Pegzilargináza je enzým rekombinantnej ľudskej arginázy substituovaný kobaltom, konjugovaný s nosičmi 5 kDa mPEG v stupni substitúcie 6 – 12 mólov mPEG na mol proteínu. Molekulová hmotnosť konjugovaného proteínu je približne 224 – 344 kDa. Nosič mPEG znižuje klírens pegzilarginázy, čo vedie k predĺženému polčasu rozkladu, a zároveň zachováva funkcie enzýmu. Pegzilargináza má nahradiť nedostatočnú aktivitu enzýmu ľudskej arginázy 1 u pacientov s ARG1-D. Preukázalo sa, že pegzilargináza rýchlo a udržateľne znižuje arginín v plazme a premieňa ho na močovinu a ornitín.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky pegzilarginázy sa hodnotili u dospelých a pediatrických pacientov s ARG1-D v rôznych dávkach podávaných intravenózne aj subkutánne.

Intravenózne podanie pegzilarginázy viedlo k skorému zníženiu hladín arginínu v plazme s mediánom času na minimum (najnižšiu hladinu arginínu) 2 – 5 hodín. Predpokladá sa, že arginín v plazme dosiahne ustálený stav do 8. týždňa alebo pred týmto týždňom (pozri 1). Nepredpokladá sa, že čas na dosiahnutie týchto hladín bude ovplyvnený východiskovou hodnotou arginínu v plazme ani cestou podania.

Hladiny arginínu v plazme zostali kontrolované po prechode z intravenózneho na subkutánne podávanie v rovnakej dávke a subkutánne podávanie viedlo k menšiemu počtu a epizód hypoargininémie vyvolanej pegzilarginázou, pričom tieto epizódy boli kratšie.

Zodpovedajúce významné zvýšenie hladiny ornitínu v plazme a zníženie hladiny guanidínových zlúčenín v plazme sa preukázali pri liečbe pegzilarginázou.

Liečba pegzilarginázou sa priamo nezameriava na zvýšené plazmatické hladiny amoniaku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť pegzilarginázy sa hodnotili v multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (CAEB1102-300A, ďalej len „štúdia 300A“), ktorá zahŕňala 32 pediatrických a dospelých účastníkov vo veku od 2 do 29 rokov pri zaradení do skúšania s ARG1-D. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na intravenózne prijímanie pegzilarginázy alebo placeba raz týždenne v počiatočnej dávke 0,1 mg/kg a titrovaní v rozsahu 0,05 mg až 0,2 mg/kg. Všetci jedinci mali pokračovať v užívaní akéhokoľvek predtým predpísaného dietetického režimu a vychytávačov amoniaku (tzv. scavengerov) počas celého obdobia skúšania.

Primárny koncový ukazovateľ hodnotil zníženie plazmatickej hladiny arginínu oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených pegzilarginázou v porovnaní s placebom v 24. týždni. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi posudzujúcimi funkčnú mobilitu boli meranie celkovej funkcie motorického systému časť E (GMFM-E, chôdza, beh, skok) a test 2-minútovej chôdze (2MWT). Okrem toho sa ako sekundárne sledované parametre hodnotil podiel subjektov, ktoré dosahujú hladiny arginínu v plazme pod cieľovou hodnotou podľa usmernení k liečbe ($< 200 \mu\text{M}$) a v normálnom rozsahu, ako aj účinok na GMFM časť D (GMFM-D, stály).

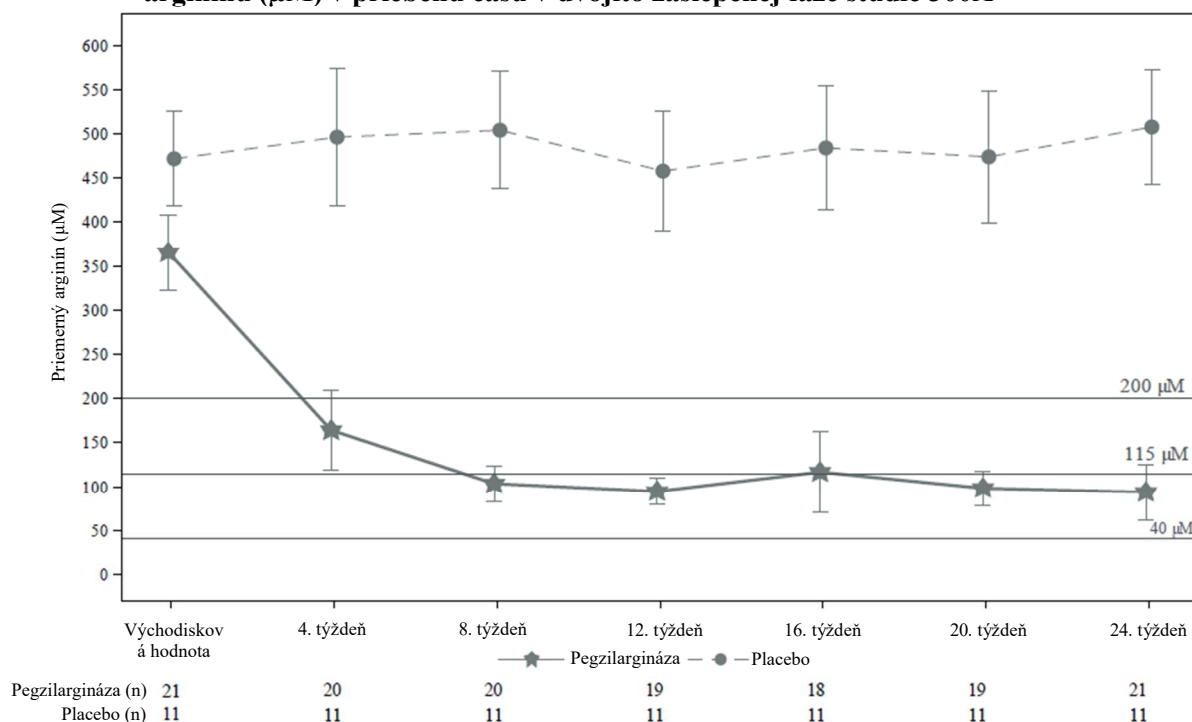
Liečba pegzilarginázou viedla k štatisticky významnému zníženiu arginínu v plazme v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$) po 24 týždňoch liečby (Tabuľka 2 a Obrázok 1). Hladiny arginínu v plazme pod odporúčanou cieľovou hodnotou usmernenia a v normálnom rozsahu sa dosiahli u 90,5 % pacientov liečených pegzilarginázou v porovnaní s 0 % pacientov v skupine s placebom (Tabuľka 2 a Obrázok 1).

Tabuľka 2: Analýza koncových ukazovateľov arginínu v plazme počas dvojito zaslepenej fázy štúdie 300A

	Pegzilargináza (N = 21)		Placebo (N = 11)	
Primárny koncový bod: Zmena z východiskovej hodnoty do 24. týždňa (log-transformovaná)				
	Východisková hodnota	24. týždeň	Východisková hodnota	24. týždeň
n	21	21	11	11
Geometrická stredná hodnota (µM)	354,0	86,4	464,7	426,5
(CV)	(0,27)	(0,50)	(0,19)	(0,27)
Odhadované zníženie v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou (95 % interval spoľahlivosti)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Pegzilargináza 24. týždeň odhadované zníženie v porovnaní s placebom (95 % IS) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-hodnota ^a	< 0,0001			
Pomer subjektov, ktorí dosiahli cieľové hladiny arginínu v plazme v 24. týždni				
Podiel jedincov, ktorí dosiahli usmernenie odporúčané cieľové hladiny arginínu (< 200 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Pomer pacientov, ktorí dosiahli normálne cieľové hladiny arginínu (definované ako < 115 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^aNa základe MMRM s návštevou, randomizovanou liečbou v rámci skúšania a interakciou medzi návštevou a randomizovanou liečbou v rámci skúšania ako účinkami a zaznamenanou východiskovou hodnotou zaradenou ako kovariát. Predvolená kovariančná štruktúra typu = neštruktúrovaná. Odhadované % zníženie v 24. týždni bolo založené na pomere geometrického priemeru a sprevádzal 95 % interval spoľahlivosti; skratky: IS = interval spoľahlivosti; CV = variačný koeficient.

Obrázok 1: Zhrnutie priemeru najmenších štvorcov (95 % IS) za 168 hodín po podaní dávky arginínu (μM) v priebehu času v dvojito zaslepenej fáze štúdie 300A



Poznámky: Odporúčanie lekárskeho usmernenia pre plazmatický arginín: $< 200 \mu\text{M}$; normálny rozsah definovaný ako $40 - 115 \mu\text{M}$ v klinickom skúšaní. Posledné prenesené pozorovanie (LOCF) sa použilo na chýbajúce hodnoty v 24. týždni.

Liečba pegzilarginázou tiež viedla k numerickým trendom zlepšenia mobility v porovnaní s placebom po 24 týždňoch na základe hodnotenia účinnosti GMFM-E, 2MWT a GMFM-D (Tabuľka 3).

V 24. týždni spĺňalo definované kritériá odpovede pre arginín a vo viacerých oblastiach mobility viac osôb liečených pegzilarginázou. Osem zo 17 hodnotiteľných účastníkov liečených pegzilarginázou spĺňalo kritériá odpovede pri posúdeniach ≥ 2 neuromotorických funkcií v spojení s normalizáciou hladín arginínu v plazme, pričom u šiestich pacientov odpovedajúcich na liečbu nedošlo k zhoršeniu hodnotení. Bez liečby pegzilarginázou žiadni pacienti nespĺnili kritériá klinickej odpovede pre 2 alebo viac klinických výsledkov.

Tabuľka 3: Analýza koncových parametrov sekundárnej mobility z dvojito zaslepenej fázy štúdie 300A

	Pegzilargináza (N = 21)	Placebo (N = 11)
Položka GMFM E (zmena oproti východiskovej hodnote do 24. týždňa)		
n	20	11
Priemer (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Priemerná hodnota LS	4,2	-0,4
95 % interval spoľahlivosti pre LS priemer	0,8; 7,6	-4,9; 4,2
Priemerný rozdiel v LS (pegzilargináza – placebo) (95 % IS)	4,6 (-1,1; 10,2)	
2MWT (zmena od východiskovej hodnoty do 24. týždňa)		
n	19	10
Priemer (SD)	7,3 (30,64) metrov	2,7 (19,66) metra
Priemerná hodnota LS	7,4	1,9
95 % interval spoľahlivosti pre LS priemer	-5,0; 19,8	-15,2; 19,1
Priemerný rozdiel v LS (pegzilargináza – placebo) (95 % IS)	5,5 (-15,6; 26,7)	
GMFM položka D (zmena z východiskovej hodnoty na 24. týždeň)		
n	20	10
Priemer (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Priemerná hodnota LS	2,7	0,4
Priemerný rozdiel v LS (pegzilargináza – placebo) (95 % IS)	2,3 (-0,4; 4,9)	

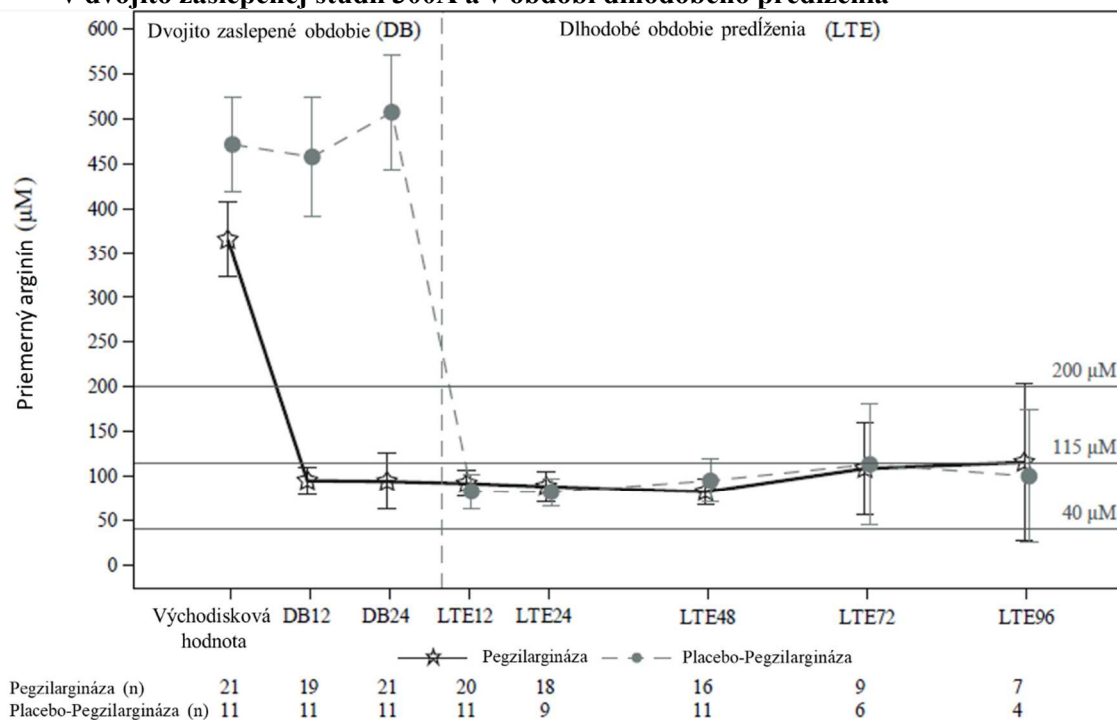
Skratky: 2MWT = 2-minútový test chôdze; IS = interval spoľahlivosti; GMFM = miera hrubej motorickej funkcie; LS = najmenšie štvorce, MMRM = opakované merania zmiešaného modelu; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba. Poznámka: Pokiaľ nie je uvedené inak, odhady na základe modelu (LS medián, rozdiely, 95 % IS a hodnoty p) sú založené na analýze MMRM s návštevou, randomizovanou liečbou v rámci skúšania a na interakcii medzi návštevou a randomizovanou liečbou v rámci skúšania a východiskovou hodnotou ako kovariátmi. Predvolená kovariančná štruktúra typu = neštruktúrovaná.

Dlhodobá liečba v prípade ARG1-D

Pediatrickí a dospelí jedinci, ktorí sa zúčastnili na dvojito zaslepenej fáze štúdie 300A, boli spôsobilí pokračovať v liečbe v otvorenom predĺženom období s liečbou pegzilarginázou jedenkrát týždenne. Tridsaťjeden (n = 20 pegzilarginázy a n = 11 placebo) z 32 subjektov vstúpilo do predĺženého obdobia. Osoby, ktoré predtým dostávali pegzilarginázu, prešli na subkutánne podávanie najskôr po ôsmich týždňoch intravenózne liečby. Medián trvania expozície pegzilarginázy v období dlhodobého predĺženia, s výnimkou dvojito zaslepeného obdobia trvajúceho 24 týždňov, bol 94 týždňov (rozsah: 62 až 152 týždňov).

Počas otvorenej predĺženej fázy osoby, ktoré predtým dostávali pegzilarginázu, preukázali udržateľné zlepšenie hladín arginínu v plazme, skóre GMFM-E, skóre GMFM-D a 2MWT. Pacienti, ktorí boli pôvodne randomizovaní na placebo a liečení pegzilarginázou v otvorenom predĺženom období, tiež vykazovali podobné zníženie priemernej plazmatickej hladiny arginínu oproti východiskovej hodnote (Obrázok 2).

Obrázok 2: Súhrn priemernej úrovne 168 hodín po dávke arginínu (μM) v priebehu času v dvojito zaslepenej štúdií 300A a v období dlhodobého predĺženia



Poznámky: Zobrazuje sa 95 % interval spoľahlivosti; Odporúča sa lekárske usmernenie pre plazmatický arginín: $< 200 \mu\text{M}$; normálny rozsah definovaný ako $40 - 115 \mu\text{M}$ v klinickom skúšaní. Na chýbajúce hodnoty v 24. týždni (DB24) boli použité hodnoty z posledného pozorovania (LOCF).

Skratky: DB = dvojito zaslepené obdobie, LTE = dlhodobé obdobie predĺženia

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Loargys v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe hyperargininémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Mimoriadne okolnosti

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické (PK) vlastnosti pegzilarginázy sa hodnotili po intravenóznom a subkutánnom podaní u dospelých a pediatrických pacientov s ARG1-D. Na charakterizáciu farmakokinetiky pegzilarginázy sa použila farmakokinetická analýza populácie.

Pomocou farmakokinetického modelu konečnej populácie boli odvodené nasledujúce farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave (Tabuľka 4). Konečný farmakokinetický model bol založený na údajoch získaných od 20 žien a 17 mužov vo veku 2 – 31 rokov s telesnou hmotnosťou $12,2 - 76,7 \text{ kg}$. V klinických štúdiách bol rozsah dávkovania $0,015 - 0,2 \text{ mg/kg}$. Simulovaná dávka v modeli bola $0,1 \text{ mg/kg}$ počas 5 týždňov.

Tabuľka 4: Farmakokinetické parametre v ustálenom stave

	Pegzilargináza	
	Intravenózne	Subkutánne
Vystavenie v ustálenom stave [$c_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Vystavenie v ustálenom stave [AUC ₀₋₁₆₈ (h $\times\mu\text{g/ml}$)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
$t_{\max}$ (h)**	0,25 [^]	34 (22,0 – 46,0)

Skratky: AUC₀₋₁₆₈ = oblasť pod krivkou koncentrácie a času od času 0 do 168 hodín; $c_{\max}$ = maximálna pozorovaná koncentrácia; $t_{1/2}$ = polčas; $t_{\max}$ = čas do maximálnej koncentrácie

* Zobrazené údaje sú geometrický priemer a geometrický koeficient odchýlky (%)

** Údaje zobrazené ako [medián (rozsah)]

[^] Pri intravenóznom dávkovaní $t_{\max}$ zodpovedá času prvej nameranej vzorky PK. V týchto simuláciách bola prvá vzorka PK nastavená na konci infúzie (0,25 hod. po podaní dávky) pre všetky subjekty bez variability.

Simulácie sa vykonali u pacienta s telesnou hmotnosťou 31 kg.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní bola priemerná absolútna biologická dostupnosť 57 % a maximálna koncentrácia bola dosiahnutá približne 34 hodín po podaní dávky. Expozícia pegzilarginázy sa zvyšuje približne úmerne dávke s lineárnou farmakokinetikou v rozsahu dávky od 0,04 do 0,2 mg/kg intravenózne a od 0,06 do 0,2 mg/kg subkutánne. Po týždennom dávkovaní sa pozorovala zanedbateľná akumulácia.

Distribúcia

Pegzilargináza sa distribuuje najmä v cievnom systéme, s celkovým objemom distribúcie približne 47 ml/kg, čo je podobné ako objem v ľudskom sére. Farmakokinetika bola najlepšie popísaná pomocou populačného modelu PK, ktorý pozostával z dvoch častí (centrálnych a periférnych).

Eliminácia

Pegzilargináza je pegylovaný rekombinantný ľudský enzým. Aby sa umožnilo podávanie raz za týždeň, PEG sa používa ako nosič na predĺženie polčasu pegzilarginázy v porovnaní s endogénnou arginázou. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie má pegzilargináza polčas rozpadu približne 50 hodín. Predpokladá sa, že tento enzým sa metabolizuje na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými cestami. Pegzilargináza využíva 5 kDa PEG, ktorý sa vylučuje renálnou glomerulárnou filtráciou u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Osobitné populácie

Po zohľadnení telesnej hmotnosti sa nezistilo, že by vek a pohlavie boli významné kovariáty. Anti-PEG ADA sa považovali za dôležitý kovariát na klírens, tento účinok sa však pozoroval pri počiatočných dávkach a očakáva sa, že expozícia v rovnovážnom stave nebude ovplyvnená.

Porucha funkcie obličiek

Pegzilargináza sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Nedá sa vylúčiť, že eliminácia PEG je znížená u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Pegzilargináza sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Očakávajú sa zmeny v odstránení tohto enzýmu, keďže pegzilargináza je metabolizovaná katabolickými cestami.

Telesná hmotnosť

Celkovo mala telesná hmotnosť minimálny vplyv (< 20 %) na expozíciu pegzilarginázy, keď sa

podáva dávka na základe hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia a/alebo farmakológia zvierat

V toxikologických štúdiách s jednorazovou a opakovanou dávkou, ako aj v štúdiách vývojovej a reprodukčnej toxicity s pegzilarginázou sa pozorovala nežiaduca strata chuti do jedla a zníženie prírastku telesnej hmotnosti, ktoré sa pripisovali výraznému a pretrvávajúcemu odbúravaniam arginínu pod normálnym rozsahom u normálnych zvierat (myši, potkany, králiky a opice). Tieto zistenia boli reverzibilné po ukončení dávkovania.

V dlhodobých štúdiách s pegzilarginázou bola zaznamenaná reprodukčná toxicita samčieho pohlavia u jedného druhu, zdravých mladých potkanov. Hlavné nepriaznivé nálezy pri dávkach $\geq 0,3$ mg/kg zahŕňali zníženú hmotnosť semenníkov, semenného mechúrka, epididymidov a prostaty, pričom v semenníkových tubuloch sa pozorovala atrofia. Zistenia hmotnosti orgánov samcov potkanov boli reverzibilné. Histopatológiou sa potvrdili zistenia v semenníkoch a nadsemenníkoch, ktoré neboli reverzibilné v 6-týždňovom období zotavenia; treba však poznamenať, že normálny cyklus spermií trvá 9 týždňov. Tieto účinky môžu byť spôsobené nadmernou farmakológiou u normálnych zvierat s normálnou cirkulujúcou hladinou arginínu na začiatku liečby. Význam pre ľudí je však nejasný.

Reprodukčná a vývojová toxikológia

V štúdiách, v ktorých sa použila pegzilargináza u potkanov a králikov s normálnymi hladinami arginínu v obehu, sa preukázala reprodukčná toxicita u matiek, ktorá je spojená s pretrvávajúcim znížením koncentrácií arginínu v plazme pod normálnym rozsahom počas gravidity. Toxicitami spojenými s predĺženou prehnanou farmakológiou u breživých zvierat bola znížená telesná hmotnosť matiek, spotreba potravy a priemerná hmotnosť tehotnej maternice a súvisiace sekundárne spomaľovanie rastu plodu.

V prenatalných a postnatalných vývojových toxikologických štúdiách u potkanov s normálnou cirkulujúcou hladinou arginínu samčie potomstvo laktujúcich zvierat, ktorým bola podaná dávka 1 mg/kg pegzilarginázy (približne sedemnásobok expozície u ľudí na základe AUC), odhalilo deficit pravdepodobne v dôsledku sekundárnych účinkov súvisiacich s nadmernou farmakológiou u zvierat s normálnymi hladinami arginínu v obehu (pozri časť 4.6).

Fertilita

Počas posudzovania fertility, ktoré sa vykonáva u bežných zvierat s normálnou hladinou arginínu v obehu, sa u samcov potkanov, ktorým sa podávala dávka 1 mg/kg, preukázalo zníženie tvorby a motility spermií. Okrem toho v prípade predtým neliečených samíc potkanov popárených so samcami, ktorým sa podával 1 mg/kg/dávkou počas 8 týždňov pred párením, účinky súvisiace s pegzilarginázou zahŕňali výrazné zníženie miest implantácie v maternici a zvýšený predimplantačný úbytok.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný

Dihydrogenfosforečnan draselný

Fosforečnan didraselný

Glycerol

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH),

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Po vybratí z chladničky sa Loargys môže uchovávať 2 hodiny pri izbovej teplote do 25 °C.

Po príprave

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 2 hodín, ak sa uchováva pri izbovej teplote do 25 °C, alebo do 4 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Ak sa liek nepoužije v týchto časových rámcoch, musí sa zlikvidovať. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po príprave.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po príprave/zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku s 0,4 ml alebo 1 ml injekčného/infúzneho roztoku.

0,4 ml injekčný/infúzny roztok v 3 ml sklenej injekčnej liekovke typu 1 s chlorobutylovou gumovou zátkou potiahnutou fluorotekom, hliníkovým tesnením a modrým odklápacím uzáverom.

1 ml injekčného/infúzneho roztoku v 5 ml sklenenej injekčnej liekovke typu 1 s chlorobutylovou gumovou zátkou potiahnutou teflónom, s hliníkovým tesnením a bielym vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia je 1 liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepretrepávajúte.

Loargys je určený na intravenóznú infúziu alebo subkutánnu injekciu a má ho podávať zdravotnícky pracovník. Ak je to vhodné, môže sa zvážiť subkutánne domáce podanie pacientom alebo opatrovateľom (pozri časť 4.2).

Pri príprave a podávaní lieku Loargys použite aseptickú techniku.

Návod na prípravu

- Stanovte celkový objem lieku Loargys, ktorý sa má podať (a počet potrebných injekčných liekoviek) na základe hmotnosti a úrovne dávky pacienta (pozri časť 4.2).
- Injekčnú liekovku (liekovky) vyberte z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu.
- Injekčnú liekovku pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné čiastočky alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Loargys je bezfarebná až svetložltá alebo mierne ružová, číra až mierne opaleskujúca kvapalina, v zásade bez viditeľných cudzích častíc. Zlikvidujte akúkoľvek injekčnú liekovku, resp. liekovky, ktoré nie sú v súlade s týmto vzhlľadom.
- Natiahnite určenú dávku do injekčnej striekačky. Podmienky uchovávania, pozri časť 6.3.

Na intravenózne podávanie

- Zried'te injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahol požadovaný objem infúzie (maximálna koncentrácia pegzilarginázy 0,5 mg/ml).
- Podávajte intravenóznú infúziu najmenej 30 minút.
- Nemiešajte iné lieky s liekom Loargys ani nepodávajte iné lieky súbežne cez rovnakú intravenóznú prístupovú linku.

Na subkutánne podávanie

- Neriedený roztok podajte ako subkutánnu injekciu do brucha, do bočnej časti stehna alebo do bočnej alebo zadnej hornej časti ramien. Medzi dávkami striedajte miesta podania injekcie. Nepodávajte injekciu do zjazveného tkaniva alebo do oblastí, ktoré sú začervenané, zapálené alebo opuchnuté.
- Ak sa liek podáva injekčne do brucha, vyhýbajte sa oblasti, ktorá priamo obklopuje pupok.
- Ak je pri jednej dávke lieku Loargys potrebná viac ako jedna injekcia, miesta podania injekcie majú byť od seba vzdialené najmenej 3 cm.

Zlikvidujte nepoužitú časť lieku.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Immedica Pharma AB
113 63 Štokholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/12/2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Štokholm
Švédsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Loargys na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí s príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Cieľom vzdelávacieho programu je poskytnúť nezdravotníckym pracovníkom (pacientom a ošetrovateľom) pokyny týkajúce sa techník správneho podávania na riešenie potenciálneho rizika chýb v medikácii, ako aj na minimalizáciu potenciálneho rizika závažnej reakcie z precitlivosti.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek Loargys uvedený na trh, dostali všetci pacienti alebo opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú liek Loargys podávať ako subkutánnu injekciu v domácom prostredí, tento vzdelávací materiál:

- Návod na podanie injekcie pre pacientov a opatrovateľov

Tento vzdelávací materiál pre pacientov a opatrovateľov obsahuje tieto hlavné body:

- pokyny týkajúce sa dôležitosti správneho zaobchádzania s liekom Loargys, jeho prípravy a podávania, aby sa znížilo riziko chýb v medikácii,
- podrobný opis spôsobu prípravy a podávania lieku Loargys,
- opis prejavu a príznakov závažných reakcií z precitlivosti,
- opis odporúčaného priebehu krokov, ak sa vyskytnú prejavy a príznaky precitlivosti,
- informácie o dôležitosti hlásenia vedľajších účinkov vrátane precitlivosti a chýb v medikácii.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) č. 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom zhromaždiť informácie o dlhodobej účinnosti/klinických výsledkoch u pacientov s deficitom arginázy 1 (ARG1-D) liečených pegzilarginázou má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky štúdie u pacientov na základe údajov z registra.	Každoročne (s každoročným opätovným hodnotením)
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Na ďalšiu charakterizáciu dlhodobej bezpečnosti pegzilarginázy má držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutočniť štúdiu u pacientov s deficitom arginázy 1 (ARG1-D) a predložiť jej výsledky na základe údajov z registra.	Každoročne (s každoročným opätovným hodnotením)
S cieľom zabezpečiť primerané monitorovanie bezpečnosti a účinnosti pegzilarginázy pri liečbe deficiencie arginázy 1 (ARG1-D) u dospelých, dospievajúcich a detí držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží ročné aktualizácie o všetkých nových informáciách týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti pegzilarginázy.	Každoročne (s každoročným opätovným hodnotením)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Loargys 5 mg/ml injekčný/infúzny roztok

pegzilargináza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml roztoku obsahuje 5 mg pegzilarginázy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, fosforečnan didraselný, glycerol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie. **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný/infúzny roztok

1 injekčná liekovka s objemom 0,4 ml

2 mg/0,4 ml

1 injekčná liekovka s objemom 1 ml

5 mg/1 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nepretrepávajúte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Immedica Pharma AB
113 63 Štokholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Loargys 5 mg/ml injekcia/infúzia

pegzilargináza
subkutánne, intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Subkutánne použitie, intravenózne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2 mg/0,4 ml

5 mg/1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia: Písomná informácia pre používateľa

Loargys 5 mg/ml injekčný/infúzny roztok pegzilargináza

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Loargys a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Loargys
3. Ako sa Loargys podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Loargys
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Loargys a na čo sa používa

Liek Loargys obsahuje liečivo pegzilargináza, čo je modifikovaný ľudský enzým produkovaný technológiou rekombinantnej DNA. Liek sa používa na liečbu deficitu arginázy 1 (ARG1-D), známeho aj ako hyperargininémia, u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov a starších.

Pacienti s ARG1-D majú nízku hladinu enzýmu nazývaného argináza. Tento enzým pomáha telu regulovať hladiny arginínu, aminokyseliny, ktorú telo potrebuje na tvorbu bielkovín. Ak arginín nie je kontrolovaný, môže sa hromadiť v tele a spôsobiť príznaky, napríklad problémy s ovládaním svalov.

Loargys sa používa v kombinácii s ďalšími spôsobmi liečby ochorenia. Medzi ne môžu patriť:

- diéta s nízkym obsahom bielkovín,
- výživové doplnky s esenciálnymi aminokyselinami,
- lieky na zvládnutie ďalších príznakov ochorenia, napríklad lieky, ktoré znižujú hladinu amoniaku v tele.

Ako Loargys účinkuje

Liečivo lieku Loargys pegzilargináza, pôsobí podobne ako prirodzený enzým argináza, ktorý chýba alebo nepôsobí správne u pacientov s ARG1-D. To znižuje hladinu arginínu v krvi, čím sa zmierňujú príznaky ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Loargys

Nesmiete dostávať Loargys

- ak ste mali závažnú alergickú reakciu na pegzilarginázu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Loargys môže spôsobiť alergické reakcie. Tieto sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytnú po

prvých niekoľkých dávkach, no môžu sa vyskytnúť aj neskôr počas liečby.

Ak je to možné, okamžite zastavte podávanie a postupujte podľa pokynov svojho lekára, vrátane okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov závažnej alergickej reakcie: žihľavka, celkové svrbenie, zvieranie na hrudníku, ťažkosti s dýchaním alebo nízky krvný tlak. Váš lekár sa môže rozhodnúť, či budete potrebovať ďalšie lekárske ošetrenie na prevenciu, alebo na liečbu alergickej reakcie.

Počas liečby vám váš lekár urobí krvné testy, aby zistil, aká dávka lieku Loargys je pre vás vhodná.

Deti a dospievajúci

Liek sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky, pretože nie je známe, či je Loargys bezpečný a účinný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Loargys

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom pred tým, ako sa vám podá tento liek. Ak ste tehotná, neodporúča sa používať Loargys.

Nie je známe, či liek prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Loargys nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Loargys obsahuje sodík a draslík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Loargys podáva

Loargys vám podá zdravotnícky pracovník. O množstve lieku Loargys, ktorý sa vám podá, rozhodne váš lekár.

Odporúčaná začiatková dávka lieku Loargys je 0,1 mg na kilogram telesnej hmotnosti a užíva sa raz týždenne. Váš lekár môže dávku zvýšiť alebo znížiť, aby sa hladina arginínu v krvi udržala pod kontrolou. Váš lekár bude pravidelne vykonávať krvné testy s cieľom skontrolovať hladinu arginínu v krvi a v prípade potreby zmeniť dávku.

Loargys sa podáva vo forme infúzie (na kvapkanie) priamo do žily alebo vo forme injekcie pod kožu, ak to lekár považuje za vhodné.

Váš lekár môže rozhodnúť, že Loargys dostanete doma ako injekciu pod kožu. Po zaškolení lekárom alebo zdravotnou sestrou si môžete podať injekciu Loargysu sami, pozri pokyny v časti 7.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak dostanete viac lieku Loargys, ako máte

Váš lekár zabezpečí, aby ste dostali správne množstvo lieku Loargys. Ak ste dostali príliš veľa lieku

Loargys, hladina arginínu v krvi môže byť príliš nízka. Príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť, vracanie, hnačku a únavu. Ak máte vy alebo váš lekár podozrenie, že ste dostali viac lieku Loargys, ako máte, treba vás pozorne sledovať a podľa potreby podať liečbu.

Ak zabudnete použiť Loargys

Ak ste vynechali dávku lieku Loargys, obráťte sa na svojho lekára, aby ste čo najskôr naplánovali ďalšiu dávku. Nemáte dostať dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku a medzi dávkami má byť časový odstup minimálne 4 dni.

Ak prestanete používať Loargys

Váš lekár rozhodne, či máte prestať používať liek Loargys. Ak prestanete používať Loargys, je pravdepodobné, že hladina arginínu v krvi sa opäť zvýši.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- reakcia v mieste podania injekcie. Príznaky môžu zahŕňať bolesť, opuch, podráždenie, začervenanie a vyrážku v okolí miesta podania injekcie,
- alergická reakcia (precitlivenosť). Príznaky môžu zahŕňať opuch tváre, kožnú vyrážku, náhle sčervenanie kože (návaly horúčavy) a ťažkosti s dýchaním (dýchavičnosť).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Loargys

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí z chladničky sa Loargys môže uchovávať 2 hodiny pri izbovej teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Loargys obsahuje

- Liečivo je pegzilargináza.
- Každá 0,4 ml liekovka obsahuje 2 mg pegzilarginázy.
- Každá 1 ml liekovka obsahuje 5 mg pegzilarginázy.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, fosforečnan didraselný,

glycerol, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný a voda na injekcie.
Loargys obsahuje sodík a draslík, pozri časť 2.

Ako vyzerá Loargys a obsah balenia

Loargys je bezfarebná až svetložltá alebo mierne ružová číra až mierne opaleskujúca (perlovitá) kvapalina v čírej sklenenej liekovke.

Každé balenie obsahuje 1 liekovku s 0,4 ml alebo 1 ml injekčného/infúzneho roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Immedica Pharma AB
113 63 Štokholm
Švédsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Túto písomnú informáciu a školiaci materiál k tomuto lieku schválený regulačnými orgánmi nájdete aj pri naskenovaní nižšie uvedeného QR kódu pomocou smartfónu alebo prostredníctvom webovej stránky <http://www.loargyspatient.eu>.



7. Pokyny na použitie

V nasledujúcich krokoch sa opisuje, ako pripraviť a podať Loargys doma ako injekciu pod kožu. Ak budete tento liek injekčne podávať sami, váš lekár alebo vaša zdravotná sestra vás zaškolí, ako pripraviť a injekčne podávať Loargys.

Nepodávajte tento liek sami, pokiaľ ste neabsolvovali zaškolenie a nerozumiete krokom.

Lekár vám predpíše správnu dávku a povie vám, aké množstvo (v ml) máte injekčne podať. Na získanie správnej dávky možno budete potrebovať viac ako jednu injekčnú liekovku a možno budete

musieť rozdeliť celkovú dávku na viac ako jednu injekciu. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám presne povedia, čo je pre vás správne.

Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie, pre každú dávku vždy použite novú liekovku (liekovky).

Loargys sa nemá miešať s inými injekčnými alebo infúznymi roztokmi.

Nepretrepávajújte.

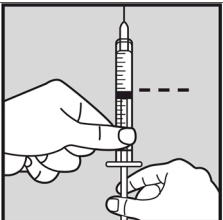
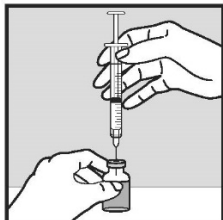
Príprava:

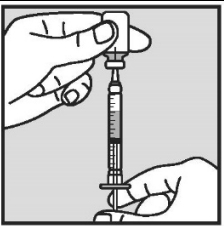
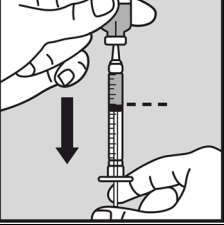
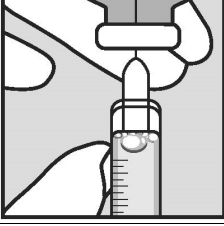
Uistite sa, že máte všetko, čo potrebujete na injekciu (injekcie):

- liekovka (liekovky) s liekom Loargys
- injekčná striekačka so stupnicou
- 1 veľká ihla (napr. veľkosť 18) na jednu liekovku na stiahnutie dávky
- 1 malá ihla (napr. veľkosť 26 – 27) na injekciu
- tampóny namočené v alkohole
- gázový tampón
- náplasť, ak je to potrebné
- nádoba na ostré predmety

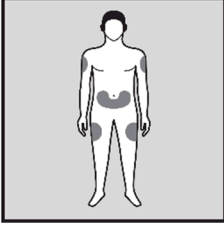
1. Skontrolujte názov a silu injekčnej liekovky (injekčných liekoviek), aby ste sa uistili, že obsahuje správny liek, a že máte správny počet injekčných liekoviek. Skontrolujte dátum expirácie na kartóne. Nepoužívajte tento liek po uplynutí dátumu expirácie.
2. Neotvorenú liekovku (liekovky) s liekom Loargys vyberte z chladničky 15 až 30 minút pred plánovaným injekčným podaním, aby roztok dosiahol izbovú teplotu. Nepoužívajte vonkajšie teplo.
3. Umyte si ruky.
4. Roztok v liekovke má byť bezfarebný až svetložltý alebo mierne ružový, číry až mierne opaleskujúci (perleťový). Nepoužívajte, ak je roztok zakalený alebo obsahuje viditeľné častice.
5. Položte liekovku na čistý, rovný povrch. Odstráňte plastový odklápací uzáver z injekčnej liekovky.
6. Vrchnú časť injekčnej liekovky utrite pomocou tampónu namočeného v alkohole a nechajte vysušiť na vzduchu. Nedotknite sa vrchnej časti injekčnej liekovky a nedovoľte, aby sa dotýkala niečoho iného po utretí.

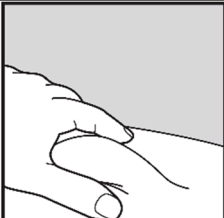
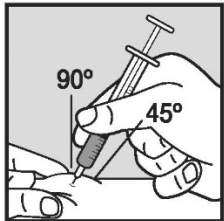
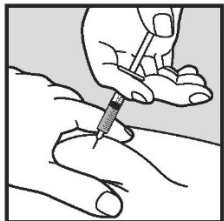
Vytiahnutie roztoku z liekovky:

1. Nasadíte veľkú ihlu na injekčnú striekačku so stupnicou. Odstráňte kryt ihly.	
2. Potiahnite piest späť, aby ste natiahli vzduch do injekčnej striekačky so stupnicou, ktorý zodpovedá objemu, ktorý je potrebné vytiahnuť z injekčnej liekovky (v ml).	
3. Injekčnú liekovku ponechajte na rovnom povrchu a pomaly vsuňte ihlu cez gumový uzáver do injekčnej liekovky. a) Jedna alebo prvá injekčná liekovka: Hrot ihly sa nemá dotýkať roztoku, aby sa nevytvorila pena. Prejdite na krok 4.	
 b) Ďalšia injekčná liekovka (ďalšie injekčné liekovky): Otočte injekčnú liekovku hore dnom a uistite sa, že hrot ihly je v priestore so vzduchom nad roztokom, aby sa nevytvorila pena.	

	
4. Pomaly zatlačte piest tak, aby ste do injekčnej liekovky vstrekli vzduch.	
5. Nechajte ihlu v injekčnej liekovke a držte ju hore dnom. S ihlou v roztoku pomaly ťahajte piest po značku, ktorá sa rovná potrebnému objemu.	
6. Pred vytiahnutím ihly z injekčnej liekovky skontrolujte roztok v injekčnej striekačke, či neobsahuje vzduchové bubliny. Ak sú prítomné bubliny, podržte injekčnú liekovku hore dnom tak, aby ihla smerovala nahor. Prstom jemne poklepte na valec striekačky. Keď sú na vrchu všetky vzduchové bubliny, jemne zatlačajte piest, aby ste bubliny vytlačili ihlou.	
7. Skontrolujte objem, ktorý sa má podať (v ml), podľa stupnice na injekčnej striekačke, aby ste sa uistili, že ste natiahli správne množstvo roztoku.	
8. Vytiahnite ihlu z injekčnej liekovky, znova nasadíte kryt ihly a zlikvidujete ju v nádobe na ostré predmety.	
9. Na natiahnutie celého objemu (v ml) budete možno potrebovať niekoľko injekčných liekoviek. Zopakujte preto vyššie uvedené kroky 1 – 8 pre každú injekčnú liekovku potrebnú na získanie celkovej dávky (v ml), alebo postupujte podľa pokynov vášho lekára alebo zdravotnej sestry. Vždy dodržiavajte pokyny, ktoré vám dal váš lekár alebo zdravotná sestra. Upozorňujeme, že pre každú novú injekčnú liekovku je potrebné použiť novú ihlu.	
10. Nasadíte malú ihlu na naplnenú injekčnú striekačku. Neodstraňujete kryt ihly. Uistite sa, že ihla je pevne nasadená.	
Poznámka: Ak sa roztok nemá použiť okamžite, injekčnú striekačku chráňte pred svetlom. Po príprave sa Loargys môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 2 hodiny pred podaním. Po uplynutí tohto času už nemožno pripravený Loargys použiť a musí sa zlikvidovať.	

Podávanie dávky:

1. Odstráňte kryt ihly. Držte striekačku ihlou hore a prstom poklepte po valci, aby ste odstránili všetky vzduchové bubliny.	
Vizuálne (očami) skontrolujte, či je objem v injekčnej striekačke správny. Objem na jednu injekciu nemá presiahnuť 1 ml. Ak nastane tento prípad, treba podať viacero injekcií na rôzne miesta.	
2. Vyberte miesto podania injekcie (brucho, strana stehna, bočná alebo zadná strana hornej časti ramien). Medzi dávkami striedajte miesta podania injekcie.	
Nepodávajte injekciu do zjazveného tkaniva alebo do oblastí, ktoré sú začervenané, zapálené alebo opuchnuté. Ak sa liek podáva injekčne do brucha, vyhýbajte sa oblasti, ktorá priamo obklopuje pupok.	
Ak je pri jednej dávke lieku Loargys potrebná viac ako jedna injekcia, miesta podania injekcie majú byť od seba vzdialené najmenej 3 cm.	
3. Miesto podania injekcie vyčistíte pomocou tampónu namočeného v alkohole a nechajte kožu vysušiť.	

4. Kožu zvoleného miesta podania injekcie jemne stlačte medzi vaším palcom a ukazovákom.	
5. Držte striekačku ako ceruzku alebo šípku. Ihlu vpichnete do vyvýšenej kože pod uhlom 45° až 90°.	
6. Kožu držte stále stlačenú a pomaly stláčajte piest, kým nepodáte požadovaný objem. Pripomienka: Ak potrebujete podať objem väčší ako 1 ml Loargysu, zmeňte miesto vpichu a uistite sa, že nové miesto vpichu je vzdialené viac ako 3 cm. Pomaly stláčajte piest nadol, kým nepodáte požadovaný objem. Opakujte, kým nepodáte celú dávku (v ml). Na každú injekciu vždy použite novú malú ihlu.	
7. Vytiahnite injekčnú striekačku rovno von. Uvoľnite stlačenú kožu a jemne pritlačte gázový tampón na miesto podania injekcie na niekoľko sekúnd. V prípade potreby použite náplast.	
8. Použitú injekčnú striekačku, ihly a uzávery uložte do nádoby na ostré predmety. Použitú liekovku, aj keď nie sú prázdne, treba zlikvidovať podľa miestnych usmernení.	

Poznačte si dátum podania injekcie a všetky miesta, kde ste si podali injekciu. To vám pomôže použiť iné miesto vpichu pri ďalšej injekcii.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Loargys je určený na intravenóznú infúziu alebo subkutánnu injekciu. Pri príprave a podávaní lieku Loargys použite aseptickú techniku.

Nepretrepávajújte.

Návod na prípravu

- Stanovte celkový objem lieku Loargys, ktorý sa má podať (a počet potrebných liekoviek) na základe hmotnosti a úrovne dávky pacienta.
- Injekčnú liekovku (liekovky) vyberte z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu.
- Injekčnú liekovku pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné čiastočky alebo či nedošlo k zmene sfarbenia.
 - Loargys je bezfarebná až svetložltá alebo mierne ružová, číra až mierne opaleskujúca kvapalina, v zásade bez viditeľných cudzích častíc.
 - Zlikvidujte akúkoľvek injekčnú liekovku, resp. liekovky, ktoré nie sú v súlade s týmto vzhlľadom.
- Natiahnite určenú dávku do injekčnej striekačky.
- Chemická a fyzikálna stabilita pre pripravenú dávku bola preukázaná počas 2 hodín, ak sa uchováva pri izbovej teplote do 25 °C alebo do 4 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Ak sa liek nepoužije v týchto časových rámcoch, musí sa zlikvidovať. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rekonštitúcii.

Na intravenózne podávanie

- Zried'te injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahol požadovaný objem infúzie (maximálna koncentrácia pegzilarginázy 0,5 mg/ml).
- Podávajte intravenóznú infúziu najmenej 30 minút.
- Nemiešajte iné lieky s liekom Loargys ani nepodávajte iné lieky súbežne cez rovnakú intravenóznú prístupovú linku.

Na subkutánne podávanie

- Neriedený roztok podajte ako subkutánnu injekciu do brucha, do bočnej časti stehna alebo do bočnej alebo zadnej hornej časti ramien. Medzi dávkami striedajte miesta podania injekcie.
- Nepodávajte injekciu do zjazveného tkaniva alebo do oblastí, ktoré sú začervenané, zapálené alebo opuchnuté.
- Ak sa liek podáva injekčne do brucha, vyhýbajte sa oblasti, ktorá priamo obklopuje pupok.
- Ak je pri jednej dávke lieku Loargys potrebná viac ako jedna injekcia, miesta podania injekcie majú byť od seba vzdialené najmenej 3 cm.

Zlikvidujte nepoužitú časť lieku.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.