

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Loargys 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Loargys vsebuje s kobaltom substituiran rekombinantni humani encim arginaza 1, proizveden v celicah bakterije *Escherichia coli*, ki je kovalentno konjugiran na metoksipolietilen glikol (mPEG).

Jakost zdravila Loargys odraža količino arginaze v pegzilarginazi brez upoštevanja nosilca mPEG.

Ena 0,4 ml viala vsebuje 2 mg pegzilarginaze (5 mg pegzilarginaze na ml).

Ena 1 ml viala vsebuje 5 mg pegzilarginaze (5 mg pegzilarginaze na ml).

Jakost tega zdravila se ne sme primerjati z jakostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih beljakovin iz istega terapevtskega razreda (glejte poglavje 5.1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)

Brezbarvna do blede rumena ali blede rožnata, bistra do blede opalescentna tekočina.

pH: 7,0-7,6

Osmolalnost: 250–305 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Loargys je indicirano za zdravljenje pomanjkanja arginaze 1 (ARG1-D), znane tudi kot hiperargininemija, pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 2 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z dednimi presnovnimi boleznimi.

Odmerjanje

Zdravilo Loargys je namenjeno dolgotrajnemu zdravljenju bolnikov z ARG1-D v povezavi z individualno terapijo, kot je denimo omejitev beljakovin v prehrani, uživanje nadomestkov aminokislin in farmakološko zdravljenje, vključno z zdravljenjem z odstranjevalci dušika.

Zdravilo Loargys se daje z intravenskim infundiranjem ali subkutanim injiciranjem, pri čemer se v obeh primerih uporablja enak odmerek. V kliničnih preskušanjih se je zdravljenje začelo z intravenskim infundiranjem, nadaljevalo pa s prehodom na subkutano injiciranje po najmanj 8 tednih

(glejte poglavje 5.1).

Priporočeni začetni odmerek zdravila Loargys je 0,1 mg/kg enkrat na teden. Odmerek se lahko za doseganje zelenih terapevtskih ciljev zvišuje ali zmanjšuje v korakih po 0,05 mg/kg. Odmerki nad 0,2 mg/kg na teden v kliničnih preskušanjih bolezni ARG1-D niso bili raziskani.

Pred začetkom zdravljenja je treba določiti izhodiščno koncentracijo arginina v plazmi. Po začetku zdravljenja je treba tedenske odmerke prilagoditi na podlagi plazemskih koncentracij arginina pred dajanjem zdravila, da bi se raven plazemskega arginina vzdrževala znotraj normalnega razpona. Za čim daljši čas zadrževanja ravni plazemskega arginina v normalnem razponu, se mora odmerek prilagoditi tako, da se doseže koncentracija arginina v plazmi pred dajanjem zdravila blizu zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) (glejte poglavje 5.1). Prilagajanje odmerka mora običajno temeljiti na dveh zaporednih meritvah, pri čemer se prva meritev izvede po štirih tednih dajanja zdravila. Priporoča se tedensko spremljanje ravni arginina v plazmi dva tedna po vsaki prilagoditvi odmerka, da se oceni učinek spremembe odmerka.

Po določitvi bolniku prilagojenega odmerka se priporoča spremljanje plazemske koncentracije arginina v okviru standardnih kliničnih kontrolnih obiskov, pri čemer razmak med dvema obiskoma ne sme biti daljši od 3-6 mesecev.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Loargys, je treba uporabiti potrjene metode za spremljanje ravni arginina, saj standardne metode ne zadoščajo za spremljanje rezidualne encimske aktivnosti pegzilarginaze po vzorčenju, kar lahko privede do meritve navidežno nizkih ravni arginina in posledično nepravilnih prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik odmerek izpusti, ga mora prejeti čim prej. Bolnik ne sme prejeti dveh odmerkov, da nadoknadi zamujenega, pri tem pa je treba paziti, da je od zadnjega odmerka preteklo najmanj štiri dni.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Loargys pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Okvara jeter

Ne pričakuje se, da bi okvara jeter vplivala na priporočeni režim odmerjanja zdravila Loargys (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Varnost in učinkovitost zdravila Loargys pri bolnikih z okvaro ledvic nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Ne pričakuje se, da bi okvara ledvic vplivala na priporočeni režim odmerjanja zdravila Loargys (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starejših od dveh let, je enako kot pri odraslih. Varnost in učinkovitost zdravila Loargys pri otrocih, mlajših od dveh let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Loargys je indicirano za intravensko infundiranje ali subkutano injiciranje in ga mora dati zdravstveni delavec.

Če je to primerno, se lahko po vsaj osmih tednih zdravljenja razmisli o subkutanem dajanju zdravila v domačem okolju, pri čemer si bolnik zdravilo bodisi injicira sam bodisi mu ga injicira njegov negovalec, potem ko se določi stabilen vzdrževalni odmerek in se tveganje za preobčutljivostne reakcije oceni kot nizko (glejte poglavje 4.4). Pred dajanjem zdravila v domačem okolju je treba bolnika ali njegovega negovalca za to ustrezno usposobiti.

Viala zdravila Loargys se lahko uporabi samo enkrat.

Določite skupni odmerek in volumen zdravila Loargys, ki ga je treba dati (ter število potrebnih vial), na podlagi bolnikove telesne mase (v kg) in odmerka (mg/kg).

- Skupni odmerek izračunajte na podlagi želene višine odmerka v mg/kg in bolnikove telesne mase, zaokrožene na celo število.

$$\text{Skupni odmerek (v mg)} = \text{telesna masa bolnika (v kg)} \times \text{višina odmerka (mg/kg)}$$

- Izračunajte volumen raztopine, ki jo boste uporabili, na podlagi izračunanega skupnega odmerka in jakosti raztopine. Zaokrožite izračunani volumen na najbližjo vrednost na merilni skali po 0,1 ml.

$$\text{Volumen zdravila Loargys (v ml)} = \frac{\text{Skupni odmerek (v mg)}}{\text{Jakost raztopine (5 mg/ml)}}$$

- Izračunajte število potrebnih vial na podlagi izračunanega volumna zdravila Loargys. Ena viala zdravila Loargys vsebuje 0,4 ml ali 1 ml raztopine.

Za intravensko dajanje

- Za intravensko infundiranje je treba zdravilo Loargys razredčiti, pri čemer mora infundiranje trajati najmanj 30 minut.
- Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Za subkutano uporabo

- Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije

Pri osebah, zdravljenih z zdravilom Loargys, so se ob intravenski in subkutani uporabi pojavile preobčutljivostne reakcije (kot so otekanje obraza, izpuščaji, pordelost, dispnea). Reakcije so se na splošno pojavile po prvih nekaj odmerkih, lahko pa se pojavijo tudi pozneje med zdravljenjem, za več podatkov glejte poglavje 4.8.

Prvo dajanje zdravila Loargys se mora izvesti pod zdravniškim nadzorom.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba nuditi ustrezno zdravljenje in bolnika spremljati, dokler znaki in simptomi ne izzvenijo. Preobčutljivostne reakcije se lahko obvladujejo z začasno prekinitvijo dajanja, znižanjem hitrosti infundiranja in/ali zdravljenjem z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi. V hudih primerih sta lahko potrebna prekinitve dajanja in zdravljenje z adrenalinom. Pri bolnikih, pri katerih se je v povezavi z zdravljenjem s pegzilarginazo v preteklosti pojavila preobčutljivostna reakcija, je treba razmisliti o premedikaciji z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi.

Če bolniku zdravilo dajejo v domačem okolju osebe, ki niso iz zdravstvene stroke, je treba bolnika poučiti o zgodnjih znakih hudih preobčutljivostnih reakcij, kot so na primer koprivnica, generalizirana urtikarija, stiskanje v prsnem košu, sopenje in hipotenzija. Razmisliti je treba o predpisu zdravila za zdravljenje morebitne hude preobčutljivostne reakcije. Bolnikom je treba tudi svetovati, kaj storiti, če se pojavijo simptomi hude preobčutljivostne reakcije, kar vključuje takojšnjo zdravniško pomoč.

Spremljanje arginina v plazmi

Pegzilarginaza vpliva na rezultate rutinskih laboratorijskih preiskav arginina, saj lahko pride do napačnih nizkih vrednosti arginina zaradi njegove razgradnje po odvzemu vzorca. Laboratorij, v katerem se izvajajo preiskave, je treba obvestiti, da se bolnik zdravi z zdravilom, ki presnavlja in znižuje ravni arginina. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Loargys, je treba uporabiti alternativne potrjene postopke vzorčenja za merjenje ravni arginina. To vključuje uporabo epruвет za odvzem krvi z oznako CE, ki vsebujejo zaviralec encimov nor-NOHA.

Populacije, ki jih v kliničnih preskušanjih niso preučevali

Za bolnike srednje starosti in starejše bolnike z dolgotrajno obstoječo motorično okvaro ali bolnike z ravnmi arginina blizu 200 μM , ki so se zdravili samo z omejitvijo beljakovin v prehrani, podatkov iz kliničnih preskušanj ni na voljo. Ekstrapolacija učinkov zdravljenja, kot je bila dokazana pri populaciji v kliničnem preskušanju, je nejasna (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba razmerje med koristmi in tveganji določiti na individualni osnovi.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez kalija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pegzilarginaza je rekombinantni humani encim, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi citokroma P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegzilarginaze pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba pegzilarginaze ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se pegzilarginaza izloča v človeško ali živalsko mleko.

Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Loargys, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov pri ljudeh ni na voljo. V študijah na živalih je pegzilarginaza povzročila učinke na spermatogenezo in zmanjšala plodnost pri ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Loargys nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali pri bolnikih v kliničnih preskušanjih, so bile reakcije na mestu injiciranja (13,6 %) in preobčutljivostna reakcija (12,5 %).

Preglednica neželenih učinkov

Ocena neželenih učinkov je temeljila na izpostavljenosti pri 48 bolnikih z ARG1-D (8 odraslih in 40 otrocih v starosti od 2 do 31 let ob vključitvi v preskušanje), s trajanjem zdravljenja do približno 5 let v treh kliničnih preskušanjih.

Neželeni učinki so razvrščeni v skladu s klasifikacijo organov v sistemu MedDRA in po njihovi pogostnosti v preglednici 1 spodaj. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zaradi majhnosti podatkovne zbirke o varnosti zdravil za zdravljenje ARG1-D (N = 48) pogostnosti neželenih učinkov za občasne, redke in zelo redke neželene učinke ni bilo mogoče zanesljivo oceniti.

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Reakcije na mestu injiciranja

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah s simptomi, ki vključujejo otekanje obraza, izpuščaje, vročinske oblike in dispneo.

V kliničnih preskušanjih, so se pri 6 od 48 (12,5 %) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Loargys intravensko, pojavili znaki in simptomi, ki so bodisi skladni z preobčutljivostno reakcijo bodisi povezani z njo. Reakcije so se na splošno pojavile po prvih nekaj odmerkih. Reakcije so bile blage ali zmerne in so izzvenele spontano ali hitro po zdravljenju s standardno medicinsko oskrbo. Nobena od reakcij ni zahtevala prekinitve zdravljenja. V kliničnih preskušanjih so bolniki pred prejetjem zdravila na individualni osnovi prejeli predhodno zdravljenje z antihistaminiki brez sedativnega učinka (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, med drugim tudi pri bolnikih, ki so se zdravili s subkutanim dajanjem in so bili predhodno zdravljeni z antihistaminiki.

Reakcije na mestu injiciranja

O reakcijah na mestu injiciranja so poročali pri 13,6 % (6 od 44) bolnikov, zdravljenih s subkutano injiciranim zdravilom Loargys. Znaki in simptomi so vključevali bolečino, eritem, otekanje, draženje in izpuščaje na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile blage in so izzvenele bodisi spontano bodisi s standardno medicinsko oskrbo, brez da bi zahtevale prekinitve odmerjanja.

Imunogenost

Obstaja potencial za imunogenost na pegilirane terapevtske beljakovine. Opažena incidenca protiteles proti zdravilu je zelo odvisna od občutljivosti in specifičnosti testa. V vseh kliničnih preskušanjih v okviru programa za razvoj pegzilarginaze za zdravljenje ARG1-D je bilo 12 od 48 (25 %) oseb pozitivnih na protitelesa ADA proti PEG in/ali beljakovinski del pegzilarginaze, pri čemer je bila večina teh primerov odkrita zgodaj po prvem odmerku. Med programom kliničnega razvoja ni bilo na voljo nobenega testa za odkrivanje nevtralizirajočih protiteles. Pojav protiteles ADA je bil prehodne narave in je med nadaljevanjem zdravljenja izzvenel. Prisotnost protiteles ADA je bila povezana s prehodnimi spremembami farmakokinetike in farmakodinamike zdravila Loargys pri bolnikih z ARG1-D.

Pediatrična populacija

Večina bolnikov, zdravljenih s pegzilarginazo v okviru programa razvoja zdravila za zdravljenje ARG1-D, so bili pediatrični bolniki, med katerimi je bilo 88 % (40/48) otrok, starih od 2 do 18 let. Varnostni profil pegzilarginaze, predstavljen v poglavju o varnosti, se zato šteje za reprezentativnega za pediatrično populacijo, starejšo od dveh let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Potencialni učinki prevelikega odmerjanja se bodo verjetno kazali kot prekomeren farmakološki učinek pegzilarginaze, ki lahko privede do nenormalno nizkih ravni arginina v plazmi (glejte poglavje 5.3).

V onkološkem preskušanju 1. faze pri preiskovancih z napredovalimi čvrstimi tumorji je en bolnik pomotoma prejel 1,6 mg/kg pegzilarginaze (16-kratnik priporočenega začetnega odmerka 0,1 mg/kg pri bolnikih z ARG1-D). To je pri njem povzročilo simptome, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in utrujenost, ki pa so bili uspešno zdravljeni z intravensko podporno oskrbo brez nastalih posledic.

Bolnike, pri katerih obstaja sum, da so prejeli prevelik odmerek, je treba skrbno spremljati in uvesti splošne podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnovne bolezni, encimi.

Oznaka ATC: A16AB24

Mehanizem delovanja

ARG1-D je dedna presnovna bolezen, za katero je značilno pomanjkanje encima arginaza 1 in stalno povišane ravni arginina v plazmi, kar povzroči znake bolezni in napredovanje kliničnih simptomov.

Pegzilarginaza je s kobaltom substituiran rekombinantni humani encim arginaza 1, konjugiran s 5 kDa mPEG nosilci, s stopnjo substitucije 6–12 molov mPEG na mol beljakovin. Molekulska masa konjugiranega proteina je približno 224–344 kDa. Nosilec mPEG zavira presnavljanje pegzilarginaze, zaradi česar se podaljša njena razpolovna doba, hkrati pa se ohranijo vse njene encimske funkcije. Pegzilarginaza naj bi nadomestila pomanjkljivo encimsko aktivnost humane arginaze 1 pri bolnikih z ARG1-D. Dokazano je bilo, da pegzilarginaza hitro in konsekvntno znižuje raven arginina v plazmi ter ga pretvarja v sečnino in ornitin.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinki pegzilarginaze, dajane intravensko in subkutano v različnih odmerkih, so bili ovrednoteni pri odraslih in pediatričnih bolnikih z ARG1-D.

Intravensko dajanje pegzilarginaze je povzročilo znižanje ravni arginina v plazmi v zgodnji fazi z mediano časa do nadirja (najnižje ravni arginina) 2–5 ur. Pričakuje se, da bo plazemski arginin dosegel stabilno stanje v 8. tednu ali celo prej (glejte Grafikon 1). Ni pričakovati, da bi izhodiščna vrednost arginina v plazmi ali pot uporabe vplivali na čas, ki je potreben za doseganje teh ravni.

Po prehodu z intravenskega na subkutano dajanje zdravila v enakem odmerku so ravni arginina v plazmi ostale pod nadzorom, pri čemer je subkutano dajanje privedlo do manj številčnih in krajših epizod hipoarginemije, ki jo povzroča pegzilarginaza.

Pri zdravljenju s pegzilarginazo so dokazali ustrezno znatno povečanje ravni ornitina v plazmi in zmanjšanje ravni gvanidinskih spojin v plazmi.

Zdravljenje z pegzilarginazo neposredno ne povzroča povišanih ravni amoniaka v plazmi.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost pegzilarginaze so ocenjevali v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju (CAEB1102-300A, v nadaljnjem besedilu: študija 300A), v katerem je sodelovalo 32 pediatričnih in odraslih bolnikov z ARG1-D, starih od 2 do 29 let ob vključitvi v preskušanje. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 glede prejetja pegzilarginaze ali placeba intravensko enkrat na teden v začetnem odmerku 0,1 mg/kg, titriranih v razponu od 0,05 mg do 0,2 mg/kg. Vsi bolniki so ves čas preskušanja nadaljevali zdravljenje s svojo predhodno predpisano dieto in odstranjevalci amoniaka.

Pri primarnem opazovanem dogodku je bilo ocenjeno zmanjšanje arginina v plazmi glede na njegovo izhodiščno vrednost pri bolnikih, zdravljenih s pegzilarginazo, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Ključni sekundarni opazovani dogodki, ki so se nanašali na oceno funkcionalne mobilnosti, so bili rezultati merjenja grobe motorike, del E (GMFM-E, hoja, tek, skoki) in dvominutnega testa hoje (2MWT). Dodatno so kot sekundarni opazovani dogodek ocenjevali delež bolnikov, pri katerih so se ravni arginina v plazmi spustile pod ciljno vrednost, določeno v smernicah za zdravljenje ($< 200 \mu\text{M}$), ter so ostale v normalnem razponu, in učinek na rezultate merjenja grobe motorike, del D (GMFM-D, stoječ položaj).

Pri zdravljenju s pegzilarginazo je po 24 tednih zdravljenja prišlo do statistično pomembnega zmanjšanja vrednosti arginina v plazmi v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$) (Preglednica 2 in Grafikon 1). Ravni arginina v plazmi, ki so se spustile pod ciljne vrednosti, priporočene v smernicah, in so ostale v normalnem razponu, so bile dosežene pri 90,5 % bolnikov, ki so prejeli pegzilarginazo, v primerjavi z 0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo (Preglednica 2 in

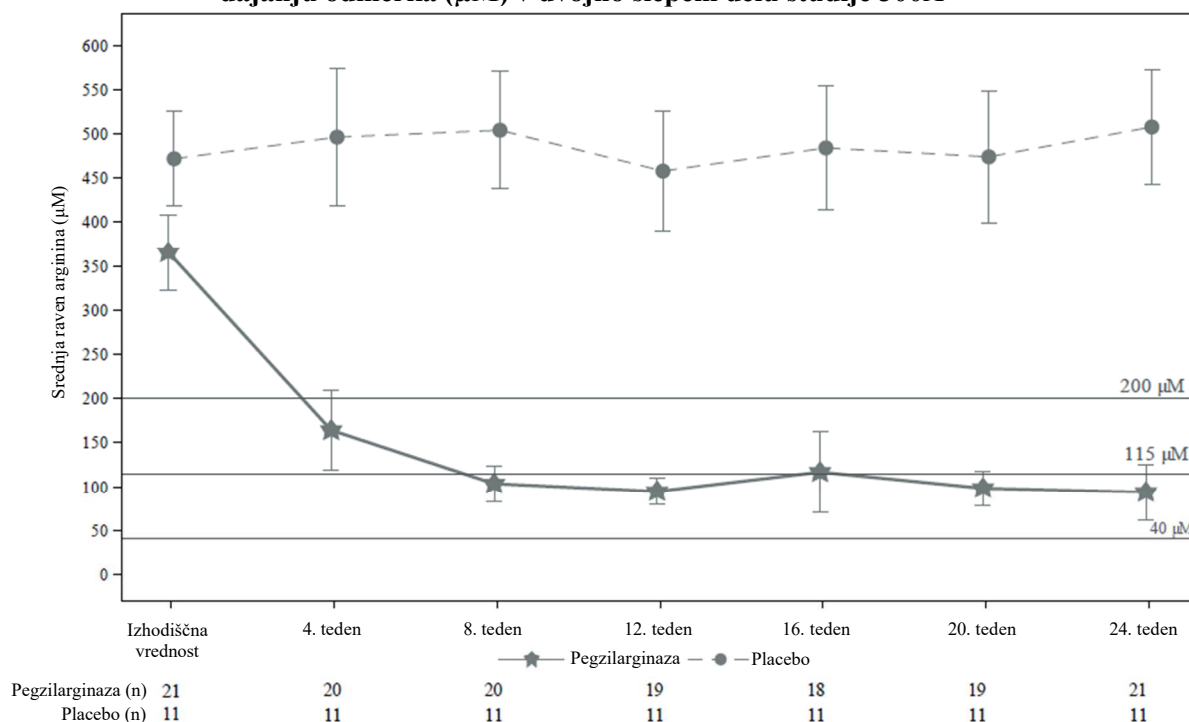
Grafikon 1).

Preglednica 2: Analiza opazovanih dogodkov glede arginina v plazmi v dvojno slepem delu študije 300A

	Pegzilarginaza (n=21)		Placebo (n=11)	
Primarni opazovani dogodek: Sprememba od izhodiščne vrednosti do 24. tedna (logaritemsko transformirana)				
	Izhodiščna vrednost	24. teden	Izhodiščna vrednost	24. teden
n	21	21	11	11
Geometrijska srednja vrednost (µM) (KV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Ocenjeno zmanjšanje v 24. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo (95 % IZ)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Ocenjeno zmanjšanje v primerjavi s placebom v 24. tednu zdravljenja s pegzilarginazo (95-odstotni IZ) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
p-vrednost ^a	< 0,0001			
Delež bolnikov, pri katerih so bile v 24. tednu dosežene ciljne ravni arginina v plazmi				
Delež bolnikov, pri katerih so bile dosežene ciljne ravni arginina, priporočene v smernicah (< 200 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Delež bolnikov, pri katerih so bile dosežene ciljne normalne ravni arginina (opredeljene kot < 115 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^a Na osnovi mešanega modela ponovljene meritve (MMRM) ob obisku bolnika, randomiziranega preskusnega zdravljenja ter interakcije med obiskom bolnika in randomiziranim preskusnim zdravljenjem kot učinki in zabeleženo izhodiščno vrednostjo, vključeno kot sočasna spremenljivka. Privzet tip strukture kovariance=nestrukturirana. Ocenjeno zmanjšanje v % v 24. tednu je temeljilo na geometričnem povprečnem razmerju in spremljajočem 95-odstotnem IZ; Kratice: IZ = interval zaupanja; KV = koeficient variacije.

Grafikon 1 Povzetek najmanjših kvadratov srednje ravni arginina (95 % IZ) 168 ur po dajanju odmerka (μM) v dvojno slepem delu študije 300A



Opombe: Priporočilo za plazemski arginin v skladu z zdravstvenimi smernicami: $< 200 \mu\text{M}$; normalni razpon, opredeljen v kliničnem preskušanju, je znašal $40\text{--}115 \mu\text{M}$. Za manjkajoče vrednosti v 24. tednu je bila uporabljena metoda prenosa zadnjega opažanja naprej (*last observation carried forward* – LOCF).

Zdravljenje s pegzilarginazo je privedlo tudi do numeričnih trendov izboljšanja mobilnosti v primerjavi s placebom po 24 tednih, kot so jih ocenili z merjenjem GMFM-E, 2MWT in GMFM-D (Preglednica 3).

V 24. tednu je več bolnikov, zdravljenih s pegzilarginazo, izpolnjevalo opredeljena merila glede odziva za arginin in na več področjih mobilnosti. Osem od 17 bolnikov, zdravljenih s pegzilarginazo, je izpolnilo merila glede odziva pri ≥ 2 ocenah nevromotorične funkcije v povezavi z normalizacijo ravni arginina v plazmi, pri čemer pri šestih odzivnih bolnikih ni prišlo do poslabšanja v nobeni od ocen. Noben od bolnikov iz skupine, ki ni prejela pegzilarginaze, ni izpolnil meril glede kliničnega odziva pri dveh ali več kliničnih izidih.

Preglednica 3: Analiza sekundarnih opazovanih dogodkov v zvezi z mobilnostjo v dvojno slepem delu študije 300A

	Pegzilarginaza (n=21)	Placebo (n=11)
GMFM, del E (sprememba od izhodiščne vrednosti do 24. tedna)		
n	20	11
Srednja vrednost (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Srednja vrednost LS	4,2	-0,4
95-odstotni IZ za srednjo vrednost LS	0,8; 7,6	-4,9; 4,2
Povprečna razlika LS (pegzilarginaza – placebo) (95-odstotni IZ)	4,6 (-1,1; 10,2)	
2MWT (sprememba od izhodiščne vrednosti do 24. tedna)		
n	19	10
Srednja vrednost (SD)	7,3 (30,64) m	2,7 (19,66) m
Srednja vrednost LS	7,4	1,9
95-odstotni IZ za srednjo vrednost LS	-5,0; 19,8	-15,2; 19,1
Povprečna razlika LS (pegzilarginaza – placebo) (95-odstotni IZ)	5,5 (-15,6; 26,7)	
GMFM, del D (sprememba od izhodiščne vrednosti do 24. tedna)		
n	20	10
Srednja vrednost (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Srednja vrednost LS	2,7	0,4
Povprečna razlika LS (pegzilarginaza – placebo) (95-odstotni IZ)	2,3 (-0,4; 4,9)	

Kratice: 2MWT = dvominutni test hoje; IZ = interval zaupanja; GMFM = meritev grobe motorike; LS = najmanjši kvadrati, MMRM = mešani model ponovljene meritve; SD = standardni odklon; SE = standardna napaka.

Opomba: Če ni navedeno drugače, ocene na podlagi modela (srednja vrednost LS, razlike, 95-odstotni IZ in p-vrednosti) temeljijo na analizi MMRM ob obisku, randomiziranem preskusnem zdravljenju in interakciji med obiskom in randomiziranim preskusnim zdravljenjem ter izhodiščno vrednostjo kot sočasima spremenljivkama. Privzet tip strukture kovariance=nestrukturirana.

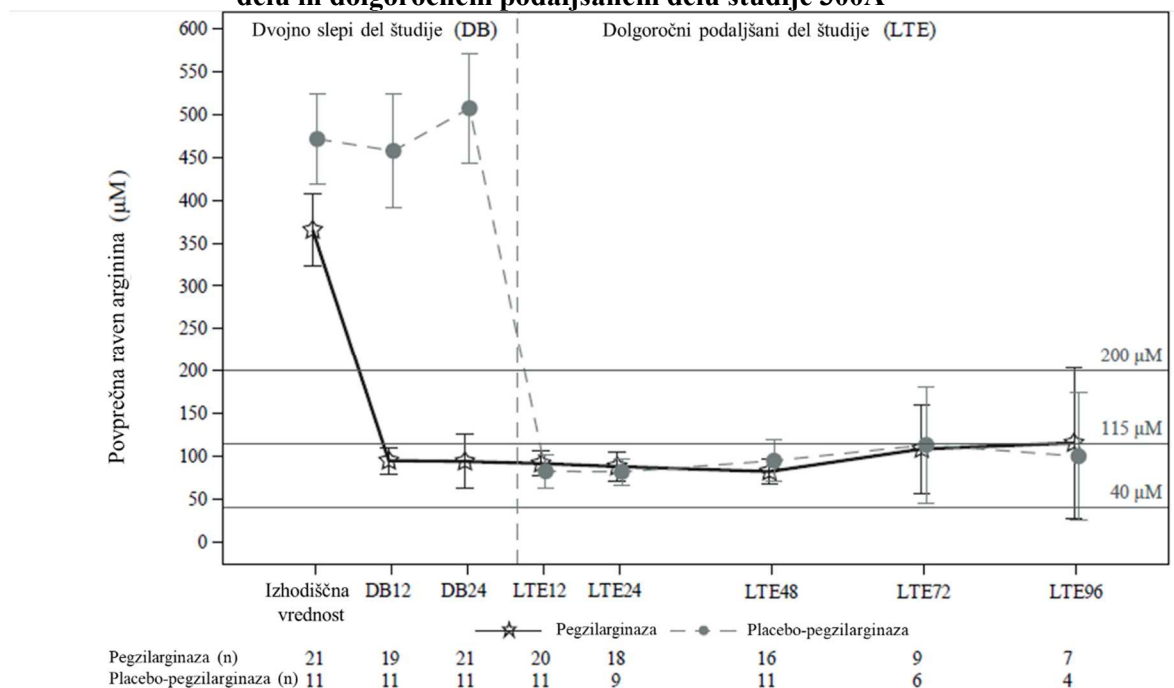
Dolgotrajno zdravljenje ARG1-D

Pediatrični in odrasli bolniki, ki so sodelovali v dvojno slepem delu študije 300A, so bili primerni za nadaljevanje zdravljenja v odprtem podaljšanem delu študije, v katerem se je zdravljenje s pegzilarginazo izvajalo enkrat na teden. V podaljšanem delu študije je sodelovalo 31 (n = 20 pegzilarginaza in n = 11 placebo) od skupno 32 bolnikov. Bolniki, ki so prej prejeli pegzilarginazo, so prešli na subkutano dajanje zdravila po najmanj osmih tednih intravenskega zdravljenja. Povprečno obdobje izpostavljenosti pegzilarginazi v dolgoročnem podaljšanem delu študije, brez dvojno slepega dela študije, ki je trajal 24 tednov, je bilo 94 tednov (razpon: od 62 do 152 tednov).

V odprtem podaljšanem delu študije je pri bolnikih, ki so predhodno prejeli pegzilarginazo, prišlo do trajnega izboljšanja ravni arginina v plazmi in rezultatov merjenja GMFM-E, GMFM-D ter 2MWT. Tudi pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani na prejemanje placeba, nato pa v odprtem podaljšanem delu študije zdravljeni s pegzilarginazo, so se pokazala podobna znižanja povprečnih ravni arginina v plazmi v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (Grafikon 2).

Grafikon 2

Povzetek srednjih ravni arginina 168 ur po odmerku (μM) v dvojno slepem delu in dolgoročnem podaljšanem delu študije 300A



Opombe: Prikazan je 95-odstotni interval zaupanja za srednje vrednosti; priporočila iz zdravstvenih smernic za arginin v plazmi: $< 200 \mu\text{M}$; normalni razpon, opredeljen v kliničnem preskušanju, je znašal $40\text{--}115 \mu\text{M}$. Za manjkajoče vrednosti v 24. tednu (DB24) je bila uporabljena metoda prenosa zadnjega opažanja (*last observation carried forward* – LOCF). Okrajšave: DB = dvojno slepi del študije, LTE = dolgoročni podaljšani del študije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Loargys za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju hiperargininemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti pegzilarginaze so bile ocenjene po intravenskem in subkutanem dajanju zdravil pri odraslih in pediatričnih bolnikih z ARG1-D. Analiza farmakokinetičnih lastnosti v populaciji je bila uporabljena za opredelitev farmakokinetike pegzilarginaze.

Naslednji farmakokinetični parametri v stanju dinamičnega ravnovesja so bili pridobljeni s končnim populacijskim farmakokinetičnim modelom (Preglednica 4). Končni farmakokinetični model je temeljil na podatkih, pridobljenih pri 20 ženskah in 17 moških, starih od 2 do 31 let, s telesno maso od 12,2 do 76,7 kg. V kliničnih preskušanjih so bili uporabljeni odmerki v razponu $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/kg}$. Simulirani odmerek v modelu je bil $0,1 \text{ mg/kg}$ v obdobju pet tednov.

Preglednica 4: Farmakokinetični parametri v stanju dinamičnega ravnovesja

	Pegzilarginaza	
	Intravensko	Subkutano
Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja [$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja [AUC_{0-168} ($\text{h} \times \mu\text{g/ml}$)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
$t_{\max}$ (h)**	0,25^	34 (22,0–46,0)

Kratice: AUC_{0-168} = območje pod krivuljo koncentracija-čas od 0 do 168 ur; $C_{\max}$ = najvišja opažena koncentracija; $t_{\frac{1}{2}}$ = razpolovna doba; $t_{\max}$ = čas do najvišje koncentracije

* Prikazani podatki prikazujejo geometrijsko povprečje in geometrijski koeficient variacije (%)

** Podatki so prikazani kot [povprečni (razpon)]

^ Pri intravenskem odmerjanju $t_{\max}$ pomeni čas prvega izmerjenega farmakokinetičnega vzorca. Pri teh simulacijah je bil prvi farmakokinetični vzorec določen na koncu infundiranja (0,25 h po dajanju odmerka) za vse udeležence brez variabilnosti. Simulacije so bile izvedene za bolnika s telesno maso 31 kg.

Absorpcija

Po subkutanem dajanju je bila povprečna absolutna biološka uporabnost 57 %, največja koncentracija pa je bila dosežena približno 34 ur po dajanju odmerka. Izpostavljenost pegzilarginazi narašča sorazmerno z naraščanjem odmerka z linearno farmakokinetiko skozi razpon odmerjanja od 0,04 do 0,2 mg/kg intravensko in od 0,06 do 0,2 mg/kg subkutano. Po tedenskem odmerjanju je bilo opaženo zanemarljivo kopičenje.

Porazdelitev

Pegzilarginaza se večinoma porazdeli po vaskularnem sistemu, pri čemer skupni volumen porazdelitve znaša približno 47 ml/kg, kar je podobno volumnu humanega seruma. Farmakokinetika je najboljše opisana s populacijskim farmakokinetičnim modelom, ki obsega dva hipotetična volumna (osrednji in periferni).

Izločanje

Pegzilarginaza je pegiliran rekombinantni humani encim. Da bi se omogočilo dajanje enkrat na teden, je pegzilarginaza konjugirana na PEG kot nosilec za podaljšanje njene razpolovne dobe v primerjavi z endogeno arginazo. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize znaša razpolovni čas pegzilarginaze približno 50 ur. Pričakuje se, da se pegzilarginaza po katabolnih poteh razgrajuje v majhne peptide in aminokisline. Pegzilarginaza je konjugirana na 5 kDa PEG, ki se pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odstrani z ledvično glomerularno filtracijo.

Posebne skupine bolnikov

Če se upošteva telesna masa, starost in spol nista pomembni sočasni spremenljivki. Protitelesa ADA proti PEG so se štela za pomembno sočasno spremenljivko očiščka, vendar je bil ta učinek opažen pri začetnih odmerkih in pričakuje se, da to ne bo vplivalo na izpostavljenost v stacionarnem stanju.

Okvara ledvic

Pegzilarginaza pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila raziskana. Ni mogoče izključiti zmanjšane izločanja PEG pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Pegzilarginaza pri bolnikih z okvaro jeter ni bila raziskana. Pričakujejo se spremembe v očiščku encima, saj se pegzilarginaza presnavlja po katabolnih poteh.

Telesna masa

Na splošno je imela telesna masa minimalen vpliv (< 20 %) na izpostavljenost pegzilarginazi, kadar je odmerjanje temeljilo na telesni masi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija in/ali farmakologija pri živalih

V toksikoloških študijah enkratnih in ponavljajočih se odmerkov ter študijah razvojne in reproduktivne toksičnosti pegzilarginaze so opazili od odmerka odvisno neželeno izgubo apetita ter zmanjšanje pridobivanja telesne mase, ki sta bila posledica izrazitih stalnih nizkih ravni arginina pod normalnim razponom pri normalnih živalih (miši, podgane, kunci in opice). Ti učinki so bile po prekinitvi dajanja zdravila reverzibilni.

V dolgoročnih študijah s pegzilarginazo so pri eni sami vrsti, tj. pri zdravih mladih podganah, opazili znake reproduktivne toksičnosti pri samcih. Glavni neželeni učinki pri odmerkih $\geq 0,3$ mg/kg so vključevali zmanjšanje teže mod, semenskih mešičkov, obmodkov in prostate ter atrofijo semenskih tubulov. Učinki na telesno maso pri podganjih samcih so bili reverzibilni. Histopatologija je potrdila izsledke glede učinkov na moda in obmodke, ki niso bili reverzibilni v šesttedenskem obdobju okrevanja, vendar je treba upoštevati, da je normalen cikel sperme 9 tednov. Ti učinki so lahko posledica prekomernih farmakoloških učinkov pri normalnih živalih z normalnimi ravni arginina v krvi ob izhodišču. Vendar pa pomen tega za ljudi ni jasn.

Reproduktivna in razvojna toksikologija

Študije, izvedene s pegzilarginazo pri podganah in kuncih z normalnimi ravni arginina v krvi, so pokazale reproduktivno toksičnost za matere, ki je povezana s stalno nizko koncentracijo arginina v plazmi pod normalno ravno med brejostjo. Toksični učinki, povezani z dolgotrajnimi prekomernimi farmakološkimi učinki pri brejih živalih, so bili zmanjšanje telesne mase matere, apetita, povprečne mase gravidne maternice in s tem povezan sekundarni zastoj rasti ploda.

V toksikoloških študijah pred- in postnatalnega razvoja pri podganah z normalno ravno arginina v krvi je bil pri moških potomcih, ki so pili mleko pri materah, ki so prejemale 1 mg/kg pegzilarginaze (približno sedemkratna raven izpostavljenosti v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh na podlagi AUC), ugotovljen primanjkljaj, ki je morda posledica sekundarnih učinkov, povezanih s prekomernimi farmakološkimi učinki pri živalih z normalno ravno arginina v krvi (glejte poglavje 4.6).

Plodnost

Raziskave plodnosti, opravljene pri normalnih živalih z normalnimi ravni arginina v krvi, so pokazale zmanjšano tvorbo in gibljivost semenčic pri podganjih samcih, ki so prejemali odmerek 1 mg/kg. Poleg tega so pri nezdravljenih podganjih samicah, ki so bile 8 tednov pred parjenjem zdravljene z 1 mg/kg/odmerek, učinki, povezani s pegzilarginazo, vključevali znatno zmanjšanje implantacijskih mest v maternici in povečanje števila neuspešnih implantacij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
dikalijev fosfat
glicerol
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leti

Potem ko zdravilo Loargys vzamete iz hladilnika, ga lahko shranjujete do 2 uri pri sobni temperaturi do 25 °C.

Po pripravi

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana za dve uri, če je zdravilo shranjeno pri sobni temperaturi do 25 °C ali do 4 ure, če je shranjeno pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Če se zdravilo ne uporabi v teh časovnih rokih, ga je treba zavreči. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po pripravi/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo z 0,4 ml ali 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

0,4 ml raztopine za injiciranje/infundiranje v 3-mililitrski stekleni viali tipa 1 s teflonskim zamaškom iz klorobutilne gume, aluminijastim tesnilom in modro zaporko.

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje v 5 mililitrski stekleni viali tipa 1 s teflonskim zamaškom iz klorobutilne gume, aluminijastim tesnilom in belo zaporko.

Velikost pakiranja: 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ne pretresajte.

Zdravilo Loargys je indicirano za intravensko infundiranje ali subkutano injiciranje in ga mora dati zdravstveni delavec. Po potrebi se lahko razmisli o subkutanem dajanju zdravila v domačem okolju, pri čemer si zdravilo bolnik bodisi injicira sam bodisi mu ga injicira njegov negovalec (glejte poglavje 4.2).

Pri pripravi in dajanju zdravila Loargys je treba uporabljati aseptični postopek.

Navodila za pripravo

- Določite skupni volumen zdravila Loargys (in število potrebnih vial) glede na bolnikovo telesno maso in velikost odmerka (glejte poglavje 4.2).
- Vzemite vialo(-e) iz hladilnika, da se ogreje(-jo) na sobno temperaturo.
- Pred dajanjem zdravila se prepričajte, da v viali ni trdnih delcev ali da ni prišlo do spremembe barve tekočine. Zdravilo Loargys je brezbarvna do blede rumena ali blede rožnata, bistra do rahlo opalescentna tekočina, ki je v bistvu brez vidnih tujih delcev. Viale, ki kažejo odstopanja od tega opisa, zavržite.
- Povlecite predvideni odmerek v brizgo. Za pogoje shranjevanja glejte poglavje 6.3.

Za intravensko dajanje

- Razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije, da se doseže želeni volumen infundiranja (največja koncentracija pegzilarginaze 0,5 mg/ml).
- Namestite bolniku intravensko infuzijo, ki naj traja najmanj 30 minut.
- Ne mešajte drugih zdravil z zdravilom Loargys in ne infundirajte drugih zdravil sočasno z zdravilom Loargys prek iste intravenske linije.

Za subkutano uporabo

- Nerazredčeno raztopino injicirajte subkutano v trebuh, bočni del stegna ali v lateralni ali zadnji del nadlakti. Menjajte mesto injiciranja ob vsakem novem odmerku. Ne injicirajte v brazgotinsko tkivo ali predele telesa, ki so pordeli, vneti ali otekli.
- Pri injiciranju v trebuh se izogibajte predelu neposredno okoli popka.
- Če je za enkratni odmerek zdravila Loargys potrebna več kot ena injekcija, mora biti med obema mestoma injiciranja najmanj 3-centimetrski razmik.

Neuporabljeno količino zdravila zavržite.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 15/12/2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine (učinkovin)

Fujifilm Diosynth Biotechnologies U.S.A. Inc.
6051 George Watts Hill Drive
27709 Severna Karolina
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Švedska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije zadevnega zdravila.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Loargys na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zagotovitvi navodil osebam, ki niso zdravstveni delavci (bolnikom in njihovim skrbnikom), o ustreznih tehnikah dajanja zdravila, da se poučijo o možnih tveganjih napak pri uporabi zdravila in čim bolj zmanjšajo možna tveganja za hude preobčutljivostne reakcije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Loargys trži, vsi bolniki ali njihovi skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Loargys dajali v domačem okolju v obliki subkutane injekcije, prejmejo naslednje izobraževalno gradivo:

- vodnik za bolnike in skrbnike glede injiciranja.

To izobraževalno gradivo za bolnike in skrbnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- navodila o pomembnosti ustreznega ravnanja z zdravilom Loargys, njegovi pripravi in dajanju, da se zmanjša tveganje napak pri uporabi zdravila;
- podroben opis priprave in dajanja zdravila Loargys;
- opis znakov in simptomov hudih preobčutljivostnih reakcij;
- opis priporočenih ukrepov v primeru pojava znakov in simptomov preobčutljivosti.
- informacije o pomembnosti poročanja neželenih učinkov, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami in napakami pri uporabi zdravila;

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): da bi se lahko zbrale informacije o dolgoročni učinkovitosti/kliničnih izidih pri bolnikih s pomanjkanjem arginaze 1 (ARG1-D), ki se zdravijo s pegzilarginazo, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije pri bolnikih na podlagi podatkov iz registra.	letno (z vsakoletno ponovno oceno)
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): za podrobnejšo opredelitev dolgoročne varnosti pegzilarginaze mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije pri bolnikih s pomanjkanjem arginaze 1 (ARG1-D) na podlagi podatkov iz registra.	letno (z vsakoletno ponovno oceno)
Za zagotovitev ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti pegzilarginaze pri zdravljenju pomanjkanja arginaze 1 (ARG1-D) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vsako leto predložiti posodobljena poročila o novih informacijah glede varnosti in učinkovitosti pegzilarginaze.	letno (z vsakoletno ponovno oceno)

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Loargys 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
pegzilarginaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 5 mg pegzilarginaze.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, kalijev dihidrogen fosfat, dikalijev fosfat, glicerol, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid, vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 viala po 0,4 ml
2 mg/0,4 ml

1 viala po 1 ml
5 mg/1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne pretresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za subkutano ali intravensko uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Loargys 5 mg/ml injekcija/infuzija
pegzilarginaza
subkutana uporaba, intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Subkutana uporaba, intravenska uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGO

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za bolnika

Loargys 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje pegzilarginaza

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Loargys in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Loargys
3. Kako uporabljati zdravilo Loargys
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Loargys
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Loargys in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Loargys vsebuje učinkovino pegzilarginaza, ki je spremenjeni človeški encim, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK. Zdravilo se uporablja za zdravljenje pomanjkanja arginaze 1 (ARG1-D), znanega tudi kot hiperargininemija, pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 2 let.

Bolniki z ARG1-D imajo nizke ravni encima, imenovanega arginaza. Ta encim telesu pomaga uravnati ravni arginina, tj. aminokislina, ki jo vaše telo potrebuje za tvorbo beljakovin. Če arginin ni ustrezno uravnan, se lahko kopiči v telesu in povzroča simptome, kot so denimo težave z nadzorovanjem mišic.

Zdravilo Loargys se uporablja v kombinaciji z drugimi metodami zdravljenja te bolezni. Ti vključujejo:

- prehrano z nizko vsebnostjo beljakovin;
- prehranska dopolnila z esencialnimi aminokislinami;
- zdravila za zdravljenje drugih simptomov bolezni, kot so denimo zdravila za zniževanje ravni amoniaka v telesu.

Kako zdravilo Loargys deluje

Učinkovina v zdravilu Loargys, pegzilarginaza, deluje podobno kot naravni encim arginaza, ki je pri bolnikih z ARG1-D primanjkuje ali ne deluje pravilno. Pegzilarginaza znižuje ravni arginina v krvi, s čimer se zmanjšajo simptomi bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Loargys

Zdravila Loargys ne smete prejeti

- če ste imeli hudo alergijsko reakcijo na pegzilarginazo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Loargys lahko povzroči alergijske reakcije. Do njih lahko najverjetneje pride po prvih nekaj odmerkih, lahko pa tudi pozneje med zdravljenjem.

Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov hude alergijske reakcije: koprivnica, generalizirano srbenje, stiskanje v prsih, težave z dihanjem ali nizek krvni tlak, če je mogoče, takoj prekinite dajanje in sledite zdravnikovim nasvetom ter poiščite nujno medicinsko pomoč. Zdravnik bo presodil, ali so potrebni ukrepi za preprečevanje ali zdravljenje alergijske reakcije.

Med zdravljenjem bo zdravnik opravil krvne preiskave, da bi preveril, kolikšen odmerek zdravila Loargys je primeren za vas.

Otroci in mladostniki

Zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od dveh let, ker ni znano, ali je zdravilo Loargys v tej starostni skupini varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Loargys

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Zdravilo Loargys ni priporočljivo za uporabo med nosečnostjo.

Ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko. Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali prekiniti dojenje ali prekiniti zdravljenje.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Loargys nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Loargys vsebuje natrij in kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da „ne vsebuje natrija“. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da „ne vsebuje kalija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Loargys

Zdravilo Loargys vam bo dal zdravstveni delavec. Zdravnik bo določil, katera količina zdravila Loargys je primerna za vas.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Loargys je 0,1 mg na kilogram telesne mase enkrat na teden. Zdravnik lahko odmerek zviša ali zniža, da bi ohranil nadzor nad ravnmi arginina v krvi. Zdravnik bo redno opravljal krvne preiskave, s katerimi bo preverjal ravni arginina v krvi in po potrebi spremenil odmerek.

Zdravilo Loargys se daje z infundiranjem (kapalno infuzijo) neposredno v veno ali z injiciranjem v podkožje, če zdravnik meni, da je to primerno.

Zdravnik se lahko odloči, da boste zdravilo Loargys prejeli v domačem okolju v obliki injekcije v podkožje. Ko vas za to usposobita zdravnik ali medicinska sestra, si lahko zdravilo Loargys injicirate sami; glejte navodila v poglavju 7 v nadaljevanju.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila, opisana v tem poglavju, ali napotke zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom,

farmaceutom ali medicinsko sestro.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Loargys, kot bi smeli

Zdravnik bo zagotovil, da boste prejeli ustrezno količino zdravila Loargys. Če ste prejeli prevelik odmerek zdravila Loargys, lahko vaša raven arginina v krvi pade prenizko. Simptomi tega lahko vključujejo siljenje na bruhanje, bruhanje, drisko in utrujenost. Če vi ali vaš zdravnik sumite, da ste prejeli večji odmerek zdravila Loargys, kot bi smeli, vas je treba skrbno spremljati in po potrebi zdraviti.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Loargys

Če ste pozabili uporabiti odmerek zdravila Loargys, se posvetujte z zdravnikom, da čim prej določi naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili dati prejšnji odmerek, pri čemer mora od zadnjega odmerka preteči vsaj 4 dni.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Loargys

Zdravnik bo odločil, ali morate prenehati uporabljati zdravilo Loargys. Če prenehate uporabljati zdravilo Loargys, se bo raven arginina v krvi verjetno ponovno zvišala.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja. Simptomi lahko vključujejo bolečino, otekanje, draženje, pordelost in izpuščaj okoli mesta injiciranja.
- alergijska reakcija (preobčutljivost). Simptomi lahko vključujejo otekanje obraza, kožne izpuščaje, nenadno pordelost kože (vročinske oblike) in oteženo dihanje (dispneja).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Loargys

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Potem ko zdravilo Loargys vzamete iz hladilnika, ga lahko shranjujete do 2 uri pri sobni temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Loargys

- Učinkovina je pegzilarginaza.
- Ena 0,4 ml viala vsebuje 2 mg pegzilarginaze.
- Ena 1 ml viala vsebuje 5 mg pegzilarginaze.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, kalijev dihidrogen fosfat, dikalijev fosfat, glicerol, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.
Zdravilo Loargys vsebuje natrij in kalij (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Loargys in vsebina pakiranja

Zdravilo Loargys je brezbarvna do blede rumena ali blede rožnata tekočina, čista do rahlo opalescentna (biserna) tekočina v prozorni stekleni viali.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo z 0,4 ml ali 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Do tega navodila in izobraževalnega gradiva za to zdravilo, odobrenega s strani regulatornega organa, lahko dostopate tudi tako, da s pametnim telefonom skenirate spodnjo kodo QR, ali prek spletne strani <http://www.loargypatient.eu>.



7. Navodila za uporabo

V nadaljevanju je opisano, kako zdravilo Loargys pripraviti in dajati doma z injekcijo v podkožje. Če si zdravilo injicirate sami, vas bo zdravnik ali medicinska sestra usposobila, kako pripraviti in injicirati

zdravilo Loargys.

Tega zdravila ne injicirajte sami, če niste opravili usposabljanja in ne razumete postopka priprave in uporabe.

Zdravnik vam bo predpisal pravilni odmerek in vam povedal, kolikšen volumen zdravila (v ml) si morate injicirati. Za doseganje ustreznega odmerka boste morda morali uporabiti več kot eno vialo in skupni odmerek razdeliti na več kot eno injekcijo. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta natančno povedala, kaj je ustrezno za vas.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo in za vsak odmerek vedno uporabite novo vialo(-e).

Zdravila Loargys ne smemo mešati z drugimi raztopinami za injiciranje ali infundiranje.

Ne pretresajte.

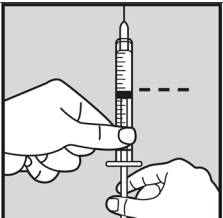
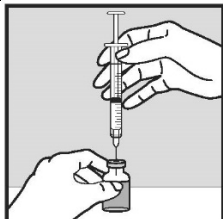
Priprava

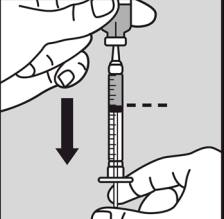
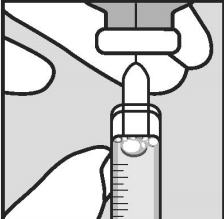
Poskrbite, da imate pripravljeno vse, kar potrebujete za injiciranje:

- viala(-e) zdravila Loargys
- brizga z merilno skalo
- 1 velika igla (npr. 18G) za vsako vialo, da izvlečete odmerek
- 1 majhna igla (npr. 26–27G) za vsako injiciranje
- alkoholni zloženci
- blazinica iz gaze
- obliž, če je potrebno
- posoda za ostre predmete

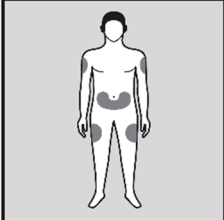
1. Preverite ime in jakost na viali(-ah), da se prepričate, da vsebuje pravilno zdravilo in da imate pri roki pravilno število vial. Preverite datum roka uporabnosti na škatli. Ne uporabite zdravila, če je njegov rok uporabnosti potekel.
2. Vzemite neodprto vialo(-e) zdravila Loargys iz hladilnika 15 do 30 minut pred načrtovanim injiciranjem, da se raztopina segreje na sobno temperaturo. Ne uporabljajte zunanjih virov toplote.
3. Umijte si roke.
4. Raztopina v viali mora biti brezbarvna do blede rumena ali blede rožnata, bistra do rahlo opalescentna (biserna). Ne uporabite zdravila, če je raztopina motna ali vsebuje vidne delce.
5. Vialo položite na čisto ravno površino. Odstranite plastično zaporko z viale.
6. Obrišite zgornji del viale z alkoholnim tamponom in počakajte, da se posuši na zraku. Ko ste vialo obrisali, se ne dotikajte njenega vrha in preprečite stik z drugimi predmeti.

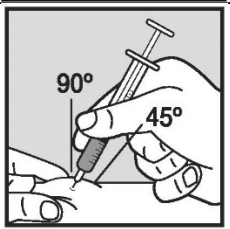
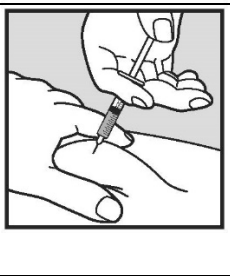
Odvzem raztopine iz viale:

1. Na brizgo z merilno skalo namestite veliko iglo. Odstranite pokrovček z igle.	
2. Povlecite bat nazaj, da brizgo napolnite s količino zraka, ki ustreza volumnu, ki ga želite odvzeti iz viale (v ml).	
3. Viala naj bo na ravni površini, ko iglo počasi vbodete skozi gumijasti zamašek. a) Za eno ali prvo vialo: Konica igle se ne sme dotakniti raztopine, da ne prične nastajati pena. Nadaljujte na korak 4.	

b) Za naslednjo(-e) vialo(-e): Obrnite vialo navzdol in se prepričajte, da je konica igle v zračnem prostoru nad raztopino, da ne prične nastajati pena.	
4. Počasi potisnite bat v brizgo, da v vialo vbrizgate zrak.	
5. Pustite iglo v viali in jo držite obrnjeno navzdol. Z iglo v raztopini počasi povlecite bat do oznake volumna, ki ustreza potrebnemu volumnu.	
6. Pred odstranitvijo igle iz viale preverite, ali raztopina v injekcijski brizgi vsebuje zračne mehurčke. Če so v njej mehurčki, še naprej držite vialo obrnjeno navzdol, tako da je igla obrnjena navzgor. S prstom nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Ko se vsi zračni mehurčki zberejo na vrhu, nežno potisnite bat, da jih iztisnete skozi iglo.	
7. Volumen za dajanje (v ml) primerjajte z oznakami na brizgi in se prepričajte, da ste odvzeli pravo količino raztopine.	
8. Iglo izvlecite iz viale, nanjo znova namestite pokrovček in jo odvrzite v vsebnik za ostre predmete.	
9. Za odvzem celotnega volumna (v ml) boste morda morali uporabiti več vial. To storite tako, da ponovite zgornje korake od 1 do 8 za vsako vialo, ki jo potrebujete za odvzem celotnega odmerka (v ml), oziroma kot sta vam pokazala zdravnik ali medicinska sestra. Vedno upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre. Upoštevajte, da morate za vsako novo vialo uporabiti tudi novo iglo.	
10. Na napolnjeno brizgo namestite majhno iglo in ne odstranite pokrovčka igle. Prepričajte se, da je igla trdno nameščena. Opomba: Če raztopine ne boste uporabili takoj, brizgo zaščitite pred svetlobo. Po pripravi lahko zdravilo Loargys hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 2 uri pred uporabo. Po tem času pripravljenega zdravila Loargys ni več mogoče uporabiti in ga je treba zavreči.	

Dajanje odmerka:

1. Odstranite pokrovček z igle. Brizgo držite tako, da je igla obrnjena navzgor, in s prstom potrkajte po brizgi, da odstranite morebitne zračne mehurčke. Preverite, ali je volumen raztopine v brizgi pravilen. Volumen raztopine za posamezno injiciranje ne sme presegati 1 ml. V nasprotnem primeru je treba injicirati več injekcij na različnih mestih telesa.	
2. Izberite mesto injiciranja (trebuh, stegno ali stranski ali hrbtni del nadlakti). Menjajte mesto injiciranja ob vsakem novem odmerku. Ne injicirajte v brazgotinsko tkivo ali predele telesa, ki so pordeli, vneti ali otekli. Pri injiciranju v trebuh se izogibajte predelu neposredno okoli popka. Če je za enkratni odmerek zdravila Loargys potrebna več kot ena injekcija, mora biti med obema mestoma injiciranja najmanj 3-centimetrski razmik.	
3. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem in počakajte, da se koža posuši.	

4. S palcem in kazalcem nežno stisnite kožo v gubo na mestu injiciranja.	
5. Brizgo držite kot svinčnik ali puščico za pikado. Iglo zabodite v kožno gubo pod kotom od 45 ° do 90 °.	
6. Kožo še naprej držite stisnjeno v gubo in počasi potiskajte bat, dokler ne vbrizgate želenega volumna. Opomnik: Če morate vbrizgati več kot 1 ml zdravila Loargys, zamenjajte mesto vboda in se prepričajte, da je novo mesto vboda oddaljeno več kot 3 cm. Počasi pritiskajte bat navzdol, dokler ne vbrizgate potrebnega volumna. Ponavljajte, dokler ne vbrizgate celotnega odmerka (v ml). Za vsako injiciranje vselej uporabite novo majhno iglo.	
7. Odstranite brizgo tako, da jo potegnete ravno ven. Spustite kožno gubo in za nekaj sekund nežno pritisnite blazinico iz gaze na mesto injiciranja. Po potrebi nalepite obliž.	
8. Uporabljeno brizgo, igle in pokrovčke zavržite v posodo za ostre predmete. Rabljene viale, tudi če niso prazne, je treba zavreči v skladu z lokalnimi smernicami.	

Zabeležite si datum injiciranja in vsa mesta injiciranja. To vam bo pomagalo pri izbiri drugega mesta za injiciranje ob naslednjem odmerku.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Loargys je indicirano za intravensko infundiranje ali subkutano injiciranje. Pri pripravi in dajanju zdravila Loargys je treba uporabljati aseptični postopek.

Ne pretresajte.

Navodila za pripravo

- Skupni volumen zdravila Loargys, ki ga je treba dati bolniku (in število potrebnih vial), določite glede na bolnikovo telesno maso in velikost odmerka.
- Vzemite vialo(-e) iz hladilnika, da se ogreje(-jo) na sobno temperaturo.
- Pred dajanjem zdravila se prepričajte, da v viali ni trdnih delcev ali da ni prišlo do spremembe barve tekočine.
 - Zdravilo Loargys je brezbarvna do blede rumena ali blede rožnata, bistra do rahlo opalescentna tekočina, ki je v bistvu brez vidnih tujih delcev.
 - Viale, ki kažejo odstopanja od tega opisa, zavržite.
- Povlecite predvideni odmerek v brizgo.
- Kemična in fizikalna stabilnost pripravljenega odmerka sta bili dokazani za 2 uri, če je zdravilo shranjeno pri sobni temperaturi do 25 °C, ali do 4 ure, če je shranjeno v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. Če zdravila v teh časovnih okvirih ne uporabite, ga je treba zavreči. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji.

Za intravensko dajanje

- Razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije, da se doseže želeni volumen infundiranja (največja koncentracija pegzilarginaze 0,5 mg/ml).
- Namestite bolniku intravensko infuzijo, ki naj traja najmanj 30 minut.
- Ne mešajte drugih zdravil z zdravilom Loargys in ne infundirajte drugih zdravil sočasno z zdravilom Loargys preko iste intravenske linije.

Za subkutano uporabo

- Nerazredčeno raztopino injicirajte subkutano v trebuh, bočni del stegna ali v stranski ali hrbtni del nadlakti. Menjajte mesto injiciranja ob vsakem novem odmerku.
- Ne injicirajte v brazgotinsko tkivo ali predele telesa, ki so pordeli, vneti ali otekli.
- Pri injiciranju v trebuh se izogibajte predelu neposredno okoli popka.
- Če je za enkratni odmerek zdravila Loargys potrebna več kot ena injekcija, mora biti med obema mestoma injiciranja najmanj 3-centimetrski razmik.

Neporabljeni del zdravila zavržite.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.