

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Loargys besteht aus einem kobaltsubstituierten, rekombinanten humanen Arginase-1-Enzym, das in *Escherichia coli*-Zellen produziert wird und kovalent an Methoxypolyethylenglycol (mPEG) konjugiert ist.

Die Stärke von Loargys gibt die Menge des Arginase-Anteils von Pegzilarginase ohne Berücksichtigung des mPEG-Trägers an.

Jede 0,4 ml Durchstechflasche enthält 2 mg Pegzilarginase (5 mg Pegzilarginase pro ml).
Jede 1 ml Durchstechflasche enthält 5 mg Pegzilarginase (5 mg Pegzilarginase pro ml).

Die Stärke dieses Arzneimittels sollte nicht mit der eines anderen pegylierten oder nicht pegylierten Proteins derselben therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion)

Farblos bis leicht gelb oder leicht rosa, klare bis leicht schillernde Flüssigkeit.

pH-Wert: 7,0–7,6
Osmolalität: 250–305 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Loargys wird angewendet zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von erblichen Stoffwechselerkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Loargys ist bestimmt für die chronische Behandlung von Patienten mit ARG1-D in Verbindung mit einer individualisierten Behandlung der Erkrankung, wie z. B. der Proteinrestriktion in der Ernährung, Aminosäurehaltigen Ergänzungsmitteln und pharmakologischer Behandlung, einschließlich Stickstoffängern.

Loargys sollte durch intravenöse Infusion oder subkutane Injektion gegeben werden, wobei die Dosis gleich ist. In den klinischen Studien wurde die Behandlung intravenös begonnen und anschließend (nach frühes-

tens 8 Wochen) zur subkutanen Anwendung übergegangen (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Anfangsdosis von Loargys beträgt einmal wöchentlich 0,1 mg/kg. Die Dosis kann in Schritten von 0,05 mg/kg erhöht oder verringert werden, um die therapeutischen Ziele zu erreichen. Dosen über 0,2 mg/kg/Woche wurden in klinischen Studien zu ARG1-D nicht untersucht.

Vor Beginn der Behandlung sollte ein Ausgangswert für die Plasmakonzentration von Arginin bestimmt werden. Nach Beginn der Behandlung sollte die wöchentliche Dosis auf der Grundlage der Arginin-Konzentrationen vor der Gabe angepasst werden, um die Plasmakonzentration von Arginin innerhalb des Normbereichs zu halten. Um die Zeit innerhalb des Normbereichs zu maximieren, sollten die Dosisanpassungen darauf abzielen, vor der Dosis eine Plasmakonzentration von Arginin zu erreichen, welche nah an der oberen Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) liegt (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosisanpassung sollte in der Regel auf zwei aufeinanderfolgenden Messungen beruhen, wobei eine solche Beurteilung erstmalig nach 4-wöchiger Anwendung durchgeführt wird. Es wird empfohlen, die Arginin-Spiegel im Plasma wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung zu überwachen, um die Auswirkungen der Dosisänderung zu beurteilen.

Sobald die individuelle Dosierung festgelegt wurde, wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Arginin in Übereinstimmung mit den üblichen klinischen Kontrollbesuchen in Abständen von nicht mehr als 3–6 Monaten zu überwachen.

Bei Patienten, die mit Loargys behandelt werden, sind validierte Methoden zur Überwachung des Arginin-Spiegels anzuwenden, da die Standardmethoden nicht ausreichen, um die verbleibende Enzymaktivität von Pegzilarginase nach der Probenahme zu kontrollieren, und zu falsch niedrigen Arginin-Spiegeln und fehlerhaften Dosisanpassungen führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, ist Loargys so bald wie möglich zu geben. Den Patienten sollten nicht 2 Dosen gegeben werden, um die versäumte Dosis nachzuholen, und zwischen den Dosen sollten mindestens 4 Tage liegen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loargys wurde bei Patienten im Alter von über 65 Jahren nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist nicht zu erwarten, dass sich eine eingeschränkte Leberfunktion auf das empfohlene Anwendungsschema für Loargys auswirkt (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loargys bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Es ist nicht zu erwarten, dass sich eine eingeschränkte Nierenfunk-

tion auf das empfohlene Anwendungsschema für Loargys auswirkt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 2 Jahren ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loargys bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Loargys ist zur intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion bestimmt und sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Gegebenenfalls kann nach mindestens 8-wöchiger Behandlung eine subkutane Anwendung durch den Patienten oder die Betreuungsperson in Erwägung gezogen werden, sobald eine stabile Erhaltungsdosis bestimmt wurde und das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen als gering eingestuft wird (siehe Abschnitt 4.4). Vor der Selbstverabreichung sollte der Patient oder die Betreuungsperson angemessen eingewiesen werden.

Jede Loargys-Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Bestimmen Sie die Gesamtdosis und das Gesamtvolumen von Loargys, die gegeben werden soll (sowie die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen) auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten (kg) und der Dosisstufe (mg/kg).

- Berechnen Sie die Gesamtdosis anhand der gewünschten Dosisstufe in mg/kg und des auf eine ganze Zahl gerundeten Körpergewichts des Patienten.

Gesamtdosis (mg) = Patientengewicht (kg) × Dosisstufe (mg/kg)

- Berechnen Sie das zu verabreichende Lösungsvolumen auf der Grundlage der berechneten Gesamtdosis und Lösungsstärke. Runden Sie das berechnete Volumen auf das nächste Vielfache von 0,1 ml.

Volumen von Loargys (ml) = $\frac{\text{Gesamtdosis (mg)}}{\text{Lösungsstärke (5 mg/ml)}}$

- Berechnung der Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des berechneten Volumens von Loargys. Eine Durchstechflasche Loargys enthält 0,4 ml oder 1 ml Lösung.

Bei intravenöser Anwendung

- Zur intravenösen Infusion muss Loargys verdünnt und über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten infundiert werden.
- Hinweise zur Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei subkutaner Anwendung

- Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei mit Loargys behandelten Patienten traten bei intravenöser und subkutaner Anwendung Überempfindlichkeitsreaktionen (wie geschwollenes Gesicht, Ausschlag, Hitzegefühl, Dyspnoe) auf. Die Reaktionen traten im Allgemeinen bei den ersten Dosen auf, können aber auch im späteren Behandlungsverlauf auftreten; weitere Einzelheiten in Abschnitt 4.8.

Die anfängliche Gabe von Loargys sollte unter medizinischer Beobachtung erfolgen.

Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet und der Patient überwacht werden, bis die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen kann die vorübergehende Unterbrechung der Anwendung, die Senkung der Infusionsrate und/oder die Behandlung mit Antihistaminika und/oder Corticosteroiden umfassen. In schweren Fällen kann es notwendig sein die Anwendung abbrechen und eine Adrenalinbehandlung einzuleiten. Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und/oder Corticosteroid sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die zuvor im Zusammenhang mit der Pegzilarginase-Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben.

Im Falle einer Verabreichung zu Hause durch Personen, die keine medizinischen Fachkräfte sind, sollte der Patient über die frühen Anzeichen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden; hierzu gehören z. B. Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Enggegefühle in der Brust, Giemen und Hypotonie. Die Verschreibung von Arzneimitteln zur Behandlung einer potenziellen schweren Überempfindlichkeitsreaktion sollte erwogen werden. Patienten sind auch dahingehend zu unterweisen, was zu tun ist, wenn Symptome einer schweren Überempfindlichkeit auftreten, einschließlich der sofortigen Inanspruchnahme medizinischer Hilfe.

Überwachung der Arginin-Konzentrationen

Pegzilarginase beeinträchtigt die Arginin-Laborwerte bei Routine-Untersuchungen, was aufgrund des nach der Probenahme einsetzenden Arginin-Abbaus zu fehlerhaften niedrigen Messungen führt. Das auswertende Labor sollte darüber informiert werden, dass der Patient mit einem Arzneimittel behandelt wird, das Arginin metabolisiert und die Arginin-Konzentrationen senkt. Bei Patienten, die mit Loargys behandelt werden, müssen alternative validierte Probenahmeverfahren zur Arginin-Bestimmung angewendet werden. Dazu gehören mit CE-Kennzeichnung versehene Blutentnahmeröhrchen, die den Enzyminhibitor nor-NOHA enthalten.

Patientengruppen, die nicht in klinischen Studien untersucht wurden

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien bei Patienten mittleren und höheren Alters mit lang bestehender motorischer Einschränkung oder bei Patienten vor, deren Arginin-Konzentration allein durch die Beschränkung von Proteinen in der Ernährung nahe dem Wert von 200 µM liegt. Eine Extrapolation der Behandlungswirkungen, die in der Patientengruppe der klinischen Studien gezeigt wurden, lässt keine klaren Rückschlüsse zu (siehe Abschnitt 5.1). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss bei diesen Patienten individuell bestimmt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei Pegzilarginase handelt es sich um ein rekombinantes menschliches Enzym, weshalb keine über Cytochrom P450 vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen erwartet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Pegzilarginase bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pegzilarginase während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegzilarginase in die Muttermilch des Menschen oder tierische Milch ausgeschieden wird.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Pegzilarginase zu unterbrechen ist / auf die Behandlung mit Pegzilarginase verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wirkte sich Pegzilarginase auf die Spermatogenese aus und verringerte die Fertilität weiblicher Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Loargys hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheits-Profiles

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten in den klinischen Studien waren Reaktionen an der Einstichstelle (13,6 %) und Überempfindlichkeit (12,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf der Exposition von 48 ARG1-D-Patienten (8 Erwachsene und 40 Kinder im Alter zwischen 2 und 31 Jahren bei Studienbeginn) bei einer Behandlungsdauer von bis zu etwa 5 Jahren in drei klinischen Studien.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Aufgrund der geringen Datengrundlage für die Arzneimittelsicherheit in der Patientenpopulation mit Arginase-1-Mangel (N = 48) konnte die Häufigkeit der Nebenwirkungen für gelegentliche, seltene und sehr seltene Nebenwirkungen nicht zuverlässig geschätzt werden.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, wobei die Symptome Schwellungen im Gesicht, Ausschlag, Hitzegefühl und Dyspnoe umfassten.

In klinischen Studien traten bei intravenöser Verabreichung bei 6 von 48 (12,5 %) der mit Loargys behandelten Patienten Anzeichen und Symptome auf, die entweder mit einer Überempfindlichkeitsreaktion übereinstimmen oder damit in Zusammenhang stehen könnten. Die Reaktionen traten im Allgemei-

Tabelle 1: Nebenwirkung

Systemorganklasse	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle

nen bei den ersten Dosen auf. Die Reaktionen waren leicht bis mittelschwer und klangen bei medizinischer Standardversorgung spontan oder zeitnah nach der Behandlung ab. Keine der Reaktionen führte zum Absetzen der Behandlung. In den klinischen Studien wurde vor der Verabreichung eine Prämedikation mit nicht sedierenden Antihistaminika auf individueller Basis in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Markteinführung wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, auch bei Patienten, die mit Antihistaminika vorbehandelt waren und durch subkutane Anwendung behandelt wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach subkutaner Verabreichung bei 13,6 % (6 von 44) der mit Loargys behandelten Patienten berichtet. Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten Schmerzen, Erythem, Schwellung, Reizung und Ausschlag an der Injektionsstelle. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren von leichtem Schweregrad und klangen spontan oder mit Standardversorgung ohne Dosisunterbrechung ab.

Immunogenität

Es besteht die Möglichkeit einer Immunogenität gegenüber pegylierten therapeutischen Proteinen. Die beobachtete Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADAs) hängt in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. In allen klinischen Studien im Entwicklungsprogramm der Pegzilarginase für die Behandlung des Arginase-1-Mangels wurden 12 von 48 Teilnehmern (25 %) positiv auf ADAs gegen PEG und/oder den Proteinanteil von Pegzilarginase getestet, wobei die Mehrheit zeitnah nach der ersten Dosis festgestellt wurde. Während des klinischen Entwicklungsprogramms war kein Assay zum Nachweis neutralisierender Antikörper verfügbar. Die ADAs waren transients Natur und entwickelten sich bei fortgesetzter Behandlung zurück. Das Vorhandensein von ADAs wurde mit vorübergehenden Veränderungen der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Loargys bei Patienten mit ARG1-D in Verbindung gebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Mehrheit der Patienten, die im Rahmen des ARG1-D-Entwicklungsprogramms mit Pegzilarginase behandelt wurden, waren pädiatrische Patienten, denn 88 % (40 von 48) waren Kinder (im Alter von 2 bis 18 Jahren). Das im Abschnitt zur Sicherheit dargestellte Sicherheitsprofil von Pegzilarginase wird daher als repräsentativ für die pädiatrische Patientengruppe im Alter von über 2 Jahren angesehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mögliche Auswirkungen einer Überdosierung wäre wahrscheinlich eine übermäßige pharmakologische Wirkung von Pegzilarginase, die zu ungewöhnlich niedrigen Arginin-Plasmakonzentrationen führen könnte (siehe Abschnitt 5.3).

In einer onkologischen Phase-1-Studie mit Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren erhielt 1 Studienteilnehmer versehentlich 1,6 mg/kg Pegzilarginase (das 16-Fache der empfohlenen Anfangsdosis von 0,1 mg/kg bei ARG1-D-Patienten). Der Patient entwickelte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Ermüdung und wurde erfolgreich mit intravenöser unterstützender Behandlung ohne Folgeerscheinungen behandelt.

Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Überdosierung besteht, sollten engmaschig überwacht und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.

ATC-Code: A16AB24

Wirkmechanismus

Bei ARG1-D handelt es sich um eine vererbte Stoffwechselerkrankung, die durch einen Mangel des Arginase-1-Enzyms gekennzeichnet ist und mit der eine anhaltende Erhöhung der Arginin-Plasmakonzentration einhergeht, was zu Krankheitsmanifestationen und zum Fortschreiten der klinischen Symptome führt.

Pegzilarginase ist ein kobaltsubstituiertes, rekombinantes humanes Arginase-1-Enzym, das mit 5 kDa mPEG-Trägern mit einem Substitutionsgrad von 6–12 Mol mPEG pro Mol Protein konjugiert wurde. Die Molekülmasse des konjugierten Proteins beträgt ca. 224–344 kDa. Der mPEG-Träger reduziert die Clearance von Pegzilarginase, was zu einer verlängerten Halbwertszeit führt, während die Funktionen des Enzyms aufrechterhalten werden. Pegzilarginase soll die mangelhafte menschliche Arginase-1-Enzymaktivität bei Patienten mit ARG1-D ausgleichen. Es wurde nachgewiesen, dass Pegzilarginase das Arginin im Plasma rasch und nachhaltig reduziert und es in Harnstoff und Ornithin umwandelt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Pegzilarginase wurden bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit ARG1-D in einer Reihe von intravenös als auch subkutan verabreichten Dosen untersucht.

Die intravenöse Gabe von Pegzilarginase führte zu einer frühzeitigen Senkung der Arginin-Plasmakonzentrationen, wobei die mediane Zeit bis zum Nadir (niedrigster Arginin-Spiegel) 2–5 Stunden betrug. Es wird erwartet, dass das Arginin im Plasma in oder vor Woche 8 die Steady-State-Konzentration erreicht (siehe Abbildung 1). Es wird nicht erwartet, dass sich der Ausgangswert des Arginins im Plasma oder die Art der Anwen-

dung auf die Zeit bis zum Erreichen dieser Konzentrationen auswirkt.

Die Arginin-Spiegel im Plasma blieben nach der Umstellung von intravenöser auf subkutane Anwendung bei Beibehaltung derselben Dosis kontrolliert, und die subkutane Gabe führte zu weniger und kürzeren Episoden von Pegzilarginase-induzierter Hypoargininämie.

Bei der Behandlung mit Pegzilarginase wurden entsprechend signifikante Erhöhungen der Ornithin-Spiegel im Plasma und Senkungen der Plasmakonzentrationen von Guanidino-Verbindungen nachgewiesen. Die Behandlung mit Pegzilarginase wirkt nicht direkt auf erhöhte Ammoniakkonzentrationen im Plasma.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegzilarginase wurden in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (CAEB1102-300A, „Studie 300A“) bei 32 pädiatrischen und erwachsenen Teilnehmern im Alter von 2 bis 29 Jahren zu Studienbeginn mit ARG1-D untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten Pegzilarginase oder Placebo einmal wöchentlich intravenös in einer Ausgangsdosis von 0,1 mg/kg, die innerhalb eines Bereichs von 0,05 mg bis 0,2 mg/kg titriert wurde. Alle Teilnehmer wurden während der gesamten Studiendauer mit allen zuvor verschriebenen Diätschemata und Ammoniakfängern weiterbehandelt.

Als primärer Endpunkt wurde in Woche 24 der Rückgang der Arginin-Plasmakonzentration gegenüber dem Ausgangswert bei Teilnehmern, die mit Pegzilarginase behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo bewertet. Die wichtigsten sekundären Endpunkte zur Beurteilung der funktionellen Mobilität waren die Messung der grobmotorischen Fähigkeiten (Gross Motor Function Measure, GMFM), Teil E (GMFM-E, Gehen, Laufen, Springen) und der 2-Minuten-Gehzeit (2MWT). Darüber hinaus wurden der Anteil der Patienten, die Arginin-Spiegel im Plasma unterhalb der Zielwerte gemäß den Behandlungsleitlinien (< 200 µM) und im Normbereich erreichten, sowie die Wirkung auf GMFM-Teil D (GMFM-D, Stehen) als sekundäre Endpunkte bewertet.

Die Behandlung mit Pegzilarginase führte nach 24 Behandlungswochen zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Plasmaarginins im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$) (Tabelle 2 und Abbildung 1). Bei 90,5 % der mit Pegzilarginase behandelten Patienten wurden Arginin-Plasmakonzentrationen unterhalb des in den Behandlungsleitlinien empfohlenen Ziels und innerhalb des Normbereichs erreicht, im Vergleich zu 0 % der Patienten im Placebo-Arm (Tabelle 2 und Abbildung 1).

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 4

Die Behandlung mit Pegzilarginase führte auch nach 24 Wochen zu numerischen Trends bei der Verbesserung der Mobilität im Vergleich zu Placebo, wobei die Bewertung anhand der Ergebnisse von GMFM-E, 2MWT und GMFM-D vorgenommen wurde (Tabelle 3).

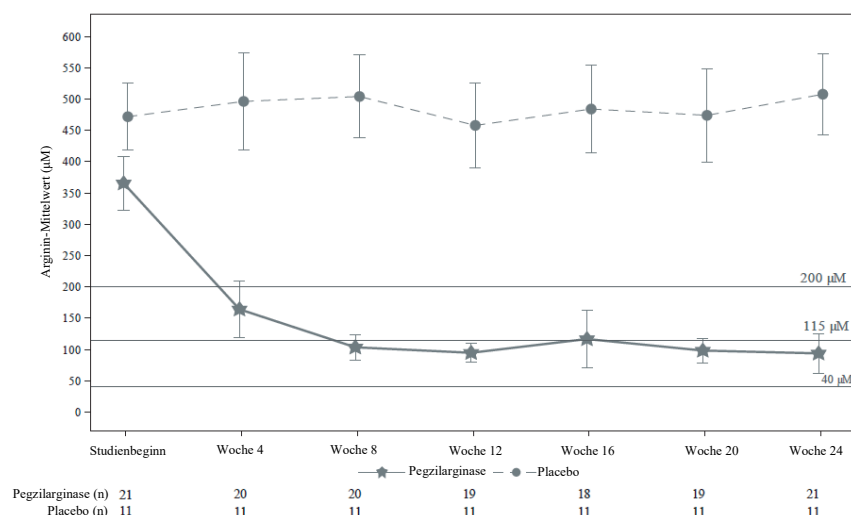
Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Tabelle 2: Analyse der Plasma-Arginin-Endpunkte während der doppelblinden Phase der Studie 300A

	Pegzilarginase (n = 21)	Placebo (n = 11)		
Primärer Endpunkt: Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 (log-transformiert)				
	Studien- beginn	Woche 24	Studien- beginn	Woche 24
n	21	21	11	11
Geometrisches Mittel (µM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Geschätzte Reduzierung in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert (95 %-KI)	76,7 % (-146,7 %, 300,1 %)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Geschätzte Pegzilarginase- Reduzierung in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (95 %-KI) ^a	76,7 % (67,1 %, 83,5 %)			
P-Wert ^a	< 0,0001			
Anteil der Studienteilnehmer, die die Plasma-Arginin-Zielwerte in Woche 24 erreichten				
Anteil der Teilnehmer, die die in den Behandlungsleitlinien empfohlenen Arginin-Zielkonzentrationen (< 200 µM) erreichten	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Anteil der Studienteilnehmer, die Arginin-Zielwerte im Normbereich erreichten (definiert als < 115 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^a Auf der Grundlage eines MMRM mit Besuch, randomisierter Studienbehandlung und Wechselwirkung zwischen Besuch und randomisierter Studienbehandlung als Wirkungen, wobei der log-transformierte Ausgangswert als Kovariate berücksichtigt wurde. Typ der Standard-Kovarianz-Struktur = unstrukturiert. Die geschätzte prozentuale Reduzierung in Woche 24 basierte auf dem geometrischen mittleren Verhältnis und dem entsprechenden 95 %-KI;

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; CV = Variationskoeffizient – Coefficient of Variation.

Abbildung 1 Zusammenfassung der niedrigsten quadratischen Mittelwerte (95 %-KI) der Arginin-Konzentrationen (μM) 168 Stunden nach der Dosis in Studie 300A (doppelblinde Phase)


Anmerkungen: Empfohlener Arginin-Plasmaspiegel laut medizinischer Behandlungsleitlinie: < 200 μM ; Normbereich in der klinischen Studie definiert als 40 – 115 μM . Für fehlende Werte in Woche 24 wurde die Last-Observation-Carried-Forward-Imputationsmethode (LOCF) verwendet.

In Woche 24 erfüllten mehr Patienten, die mit Pegzilarginase behandelt wurden, die in Bezug auf Arginin definierten Kriterien für das Ansprechen über mehrere Mobilitätsbereiche hinweg. Acht von 17 auswertbaren Patienten, die mit Pegzilarginase behandelt wurden, erfüllten die Kriterien für das An-

sprechen bei ≥ 2 Beurteilungen der neuro-motorischen Funktion in Verbindung mit einer Normalisierung der Arginin-Spiegel im Plasma, wobei 6 der Responder bei keiner Beurteilung eine Verschlechterung aufwiesen. Ohne Behandlung mit Pegzilarginase erfüllten keine Patienten die Kriterien für das

klinische Ansprechen in Bezug auf zwei oder mehr klinische Ergebnisse.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Langzeitbehandlung bei ARG1-D

Pädiatrische und erwachsene Patienten, die an der doppelblinden Phase der Studie 300A teilnahmen, konnten die Behandlung in einer offenen Anschlussphase mit einer einmal wöchentlichen Pegzilarginase-Behandlung fortsetzen. Einunddreißig (n = 20 Pegzilarginase und n = 11 Placebo) der 32 Teilnehmer begannen die Anschlussphase. Patienten, die zuvor Pegzilarginase erhalten hatten, wurden frühestens nach 8-wöchiger intravenöser Behandlung auf subkutane Gabe umgestellt. Die mediane Dauer der Pegzilarginase-Exposition in der langfristigen Anschlussphase (ohne die 24-wöchige doppelblinde Phase) betrug 94 Wochen (Spanne: 62 bis 152 Wochen).

Während der offenen Anschlussphase zeigten Patienten, die zuvor Pegzilarginase erhalten hatten, eine anhaltende Verbesserung der Arginin-Plasmaspiegel, der GMFM-E- und GMFM-D-Scores sowie der 2MWT-Ergebnisse. Die ursprünglich in den Placebo-Arm randomisierten Teilnehmer, die während der offenen Anschlussphase mit Pegzilarginase behandelt wurden, wiesen hinsichtlich der medianen Arginin-Plasmakonzentrationen ähnliche Reduktionen gegenüber dem Ausgangswert auf (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 5

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Loargys in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Patientengruppe zur Behandlung von Hyperarginämie verschoben (Informationen zur pädiatrischen Anwendung, siehe Abschnitt 4.2).

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Pegzilarginase wurden nach intravenöser und subkutaner Anwendung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit ARG1-D untersucht. Die populationspharmakokinetische Analyse wurde verwendet, um die Pharmakokinetik von Pegzilarginase zu charakterisieren.

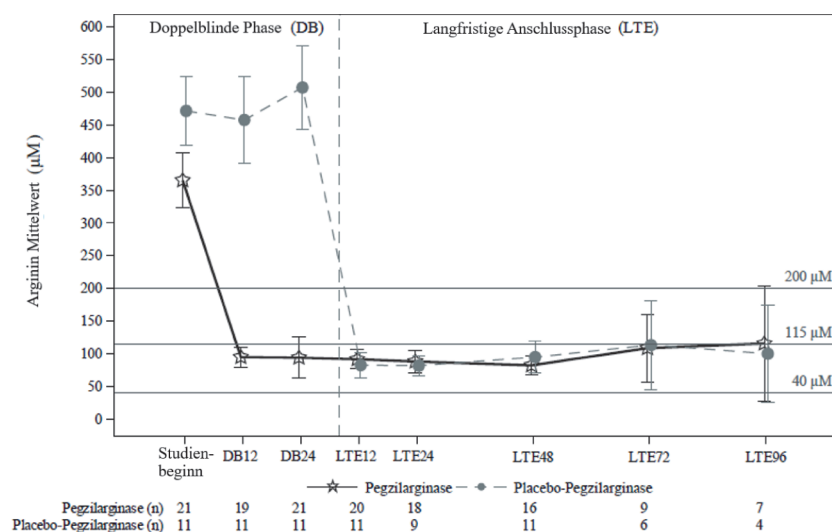
Die folgenden pharmakokinetischen Parameter im Steady-State wurden mithilfe des endgültigen populationspharmakokinetischen Modells abgeleitet (Tabelle 4). Das endgültige pharmakokinetische Modell basierte auf Daten von 20 weiblichen und 17 männlichen Teilnehmern im Alter von 2 bis 31 Jahren mit einem Körpergewicht von 12,2 bis 76,7 kg. In den klinischen Studien betrug

Tabelle 3: Analyse der sekundären Mobilitätsendpunkte aus Studie 300A (doppelblinde Phase)

	Pegzilarginase (n = 21)	Placebo (n = 11)
GMFM-Punkt E (Änderung von Studienbeginn bis Woche 24)		
n	20	11
Mittelwert (SA)	4,2 (7,69)	−0,4 (6,2)
KQ-Mittelwert	4,2	−0,4
95-%-KI für den KQ-Mittelwert	0,8, 7,6	−4,9, 4,2
Mittlere KQ-Differenz (Pegzilarginase gegenüber Placebo) (95-%-KI)	4,6 (−1,1, 10,2)	
2MWT (Änderung von Studienbeginn bis Woche 24)		
n	19	10
Mittelwert (SA)	7,3 (30,64) Meter	2,7 (19,66) Meter
KQ-Mittelwert	7,4	1,9
95-%-KI für den KQ-Mittelwert	−5,0, 19,8	−15,2, 19,1
Mittlere KQ-Differenz (Pegzilarginase gegenüber Placebo) (95-%-KI)	5,5 (−15,6, 26,7)	
GMFM-Punkt D (Änderung von Studienbeginn bis Woche 24)		
n	20	10
Mittelwert (SA)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
KQ-Mittelwert	2,7	0,4
Mittlere KQ-Differenz (Pegzilarginase gegenüber Placebo) (95-%-KI)	2,3 (−0,4, 4,9)	

Abkürzungen: 2MWT = 2-minütiger Gehstest [2-Minute Walk Test]; KI = Konfidenzintervall; GMFM = Gross Motor Function Measure (Grobmotorik-Funktionsmaß); KQ = Kleinstquadrate, MMRM = Mixed Model Repeated Measures (Mischmodell für Wiederholungsmessungen); SA = Standardabweichung; SF = Standardfehler.

Hinweis: Sofern nicht anders vermerkt, basieren modellbasierte Schätzungen (KQ-Mittelwerte, Differenzen, 95-%-KIs und p-Werte) auf einer MMRM-Analyse mit Besuch, randomisierter Studienbehandlung sowie Wechselwirkungen zwischen Besuch und randomisierter Studienbehandlung und Ausgangswert als Kovariaten. Typ der Standard-Kovarianz-Struktur = unstrukturiert.

Abbildung 2 Zusammenfassung der durchschnittlichen Arginin-Spiegel 168 Stunden nach Dosierung (µM) im Laufe der Zeit in Studie 300A, doppelblinde Phase und langfristige Anschlussphase

Anmerkungen: Es wird ein Konfidenzintervall von 95 % des Mittelwerts angezeigt; empfohlener Arginin-Plasmaspiegel laut medizinischer Behandlungsleitlinie: < 200 µM; Normbereich in der klinischen Studie definiert als 40–115 µM. Für fehlende Werte in Woche 24 (DB24) wurde die Last-Observation-Carried-Forward-Imputationsmethode (LOCF) verwendet.

Abkürzungen: DB = doppelblinde Phase, LTE = langfristige Anschlussphase.

die Dosisspanne 0,015–0,2 mg/kg. Die simulierte Dosis in dem Modell betrug 0,1 mg/kg über einen Zeitraum von 5 Wochen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

Resorption

Nach subkutaner Gabe betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit 57 %, und die maximale Konzentration wurde ungefähr 34 Stunden nach der Dosierung erreicht. Die Exposition gegenüber Pegzilarginase erhöht sich annähernd dosisproportional mit linearer Pharmakokinetik in einer Dosis-spanne von 0,04 mg/kg bis 0,2 mg/kg intravenös und 0,06 mg/kg bis 0,2 mg/kg subkutan. Nach der wöchentlichen Dosierung wurde eine vernachlässigbare Akkumulation beobachtet.

Verteilung

Die Pegzilarginase verteilt sich hauptsächlich im Gefäßsystem, wobei das Gesamtverteilungsvolumen ca. 47 ml/kg beträgt, was dem human Serumvolumen ähnlich ist. Die Pharmakokinetik wurde am besten anhand eines populationspharmakokinetischen Modells, das aus zwei Kompartimenten (einem zentralen und einem peripheren) bestand, beschrieben.

Elimination

Bei Pegzilarginase handelt es sich um ein pegyliertes rekombinantes menschliches Enzym. Um eine einmal wöchentliche Verabreichung zu ermöglichen, wurde PEG als Trägerstoff verwendet, um die Halbwertszeit von Pegzilarginase im Vergleich zu endogener Arginase zu verlängern. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hat Pegzilarginase eine Halbwertszeit von etwa 50 Stunden. Es wird erwartet, dass das Enzym über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren metabolisiert wird. Bei Pegzilarginase wird ein 5 kDa PEG genutzt, das bei Patienten mit normaler Nierenfunktion im Wege der renalen glomerulären Filtration ausgeschieden wird.

Spezielle Patientengruppen

Alter und Geschlecht erwiesen sich nach Berücksichtigung des Körpergewichts nicht als signifikante Kovariaten. Anti-PEG-ADA wurden als wichtige Kovariate hinsichtlich der Clearance erachtet; diese Wirkung wurde jedoch bei den Anfangsdosen beobachtet, und es wird erwartet, dass die Exposition im Steady-State nicht beeinträchtigt wird.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pegzilarginase wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Elimination von PEG bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pegzilarginase wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Veränderungen hinsichtlich der Clearance des Enzyms werden erwartet, da Pegzilarginase über katabole Wege verstoffwechselt wird.

Körpergewicht

Insgesamt hatte das Körpergewicht bei gewichtsabhängiger Dosierung einen mini-

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter im Steady-State

	Pegzilarginase	
	Intravenös	Subkutan
Steady-State-Exposition [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Steady-State-Exposition [AUC ₀₋₁₆₈ (h × µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0–46,0)

Abkürzungen: AUC₀₋₁₆₈ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 168 Stunden; C_{max} = maximale beobachtete Konzentration; t_{1/2} = Halbwertszeit; t_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration

* Die angeführten Daten sind der geometrische Mittelwert und der geometrische Variationskoeffizient (%)

** Daten ausgedrückt als [Median (Spanne)]

[^] Bei Dosierung für die intravenöse Anwendung entspricht die t_{max} dem Zeitpunkt der ersten gemessenen pharmakokinetischen Probe. In diesen Simulationen wurde die erste pharmakokinetische Probe für alle Teilnehmer auf das Ende der Infusion (0,25 Stunden nach der Dosis) festgesetzt (ohne Variabilität).

Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 31 kg wurden Simulationen durchgeführt.

malen Einfluss (< 20 %) auf die Exposition gegenüber Pegzilarginase.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie und/oder Pharmakologie bei Tieren

Dosisabhängiger, nachteiliger Appetitverlust und Verringerungen der Körpergewichtszunahme, die auf einen ausgeprägten und anhaltenden Argininabbau unterhalb des Normbereichs bei normalen Tieren (Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen) zurückzuführen sind, wurden in toxikologischen Studien mit Einmal- und wiederholter Gabe sowie in Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität im Zusammenhang mit Pegzilarginase beobachtet. Diese Befunde waren nach dem Absetzen reversibel.

In den Langzeitstudien mit Pegzilarginase wurden bei einer einzigen Tierart, gesunden jungen Ratten, Reproduktionstoxizitäten bei männlichen Tieren festgestellt. Die wichtigsten schädlichen Befunde bei Dosierungen ≥ 0,3 mg/kg umfassten ein verringertes Gewicht von Hoden, Samenbläschen, Nebenhoden und Prostata; in den Samenkanälchen wurde eine Atrophie beobachtet. Die Befunde zu den Organgewichten bei männlichen Ratten waren reversibel. Die Histopathologie bestätigte Befunde in den Hoden und Nebenhoden, die während der Erholungsphase von 6 Wochen nicht reversibel waren; es ist jedoch zu beachten, dass der normale Spermienzyklus 9 Wochen beträgt. Diese Auswirkungen könnten auf eine übersteigerte pharmakologische Wirkung bei normalen Tieren mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln zu Studienbeginn zurückzuführen sein. Die Relevanz für den Menschen ist jedoch unklar.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Studien, die mit Pegzilarginase an Ratten und Kaninchen mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln durchgeführt wurden, zeigten eine maternale Reproduktionstoxizität, die mit einer anhaltenden Verringerung der Arginin-Plasmakonzentrationen unter den Normbereich während der Trächtigkeit assoziiert war. Toxizitäten im Zusammenhang mit der anhaltenden übersteigerten pharmakologischen Wirkung bei trächtigen Tieren

waren verringertes mütterliches Körpergewicht, verringerte Nahrungsaufnahme und verringertes durchschnittliches Gewicht des Uterus und damit verbundene sekundäre fetale Wachstumsverzögerung.

In toxikologischen Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln zeigten männliche Nachkommen von säugenden Tieren, die mit 1 mg/kg Pegzilarginase (etwa das 7-Fache der humanen Exposition basierend auf der AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) dosiert wurden, Defizite, die möglicherweise auf sekundäre Effekte im Zusammenhang mit übersteigter pharmakologischer Wirkung bei Tieren mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

Bei der Untersuchung der Fertilität an normalen Tieren mit normalen zirkulierenden Arginin-Spiegeln zeigten männliche Ratten, denen eine Dosis von 1 mg/kg gegeben wurde, eine verminderte Spermienproduktion und -motilität. Darüber hinaus umfassten die Pegzilarginase-bedingten Auswirkungen bei naiven weiblichen Ratten, die mit männlichen Tieren gepaart wurden, die für 8 Wochen vor der Paarung mit 1 mg/kg/Dosis behandelt wurden, eine signifikante Verringerung der Implantationsstellen im Uterus und einen erhöhten Prä-Implantationsverlust.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliummonohydrogenphosphat (Ph. Eur.)
Glycerol
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann Loargys 2 Stunden bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden.

Nach der Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei Lagerung bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C für 2 Stunden bzw. bei Kühlschranklagerung zwischen 2 °C und 8 °C für bis zu 4 Stunden nachgewiesen. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb dieser Zeiträume angewendet wird, muss es entsorgt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Zubereitung angewendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels nach Zubereitung/Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche mit 0,4 ml oder 1 ml Injektions-/Infusionslösung.

0,4 ml Injektions-/Infusionslösung in einer 3-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Fluortec-beschichteten Chlorobutylgummistopfen, einem Verschluss aus Aluminium und einer blauen Abziehschutzkappe.

1 ml Injektions-/Infusionslösung in einer 5-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Teflon-beschichteten Chlorobutylgummistopfen, einem Verschluss aus Aluminium und einer weißen Abziehschutzkappe.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht schütteln.

Loargys ist zur intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion bestimmt und sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Falls erforderlich, kann eine subkutane Anwendung durch den Patienten oder die Betreuungsperson in häuslichem Umfeld in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Loargys ist unter Anwendung von aseptischen Verfahren zuzubereiten und anzuwenden.

Hinweise zur Zubereitung

- Bestimmen Sie das Gesamtvolumen von Loargys, das gegeben werden soll (sowie die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen) auf der Grundlage des Körper-

gewichts des Patienten und der Dosisstufe (siehe Abschnitt 4.2).

- Nehmen Sie die Durchstechflasche(n) aus der Kühlung, damit sie die Raumtemperatur erreichen.
- Prüfen Sie die Durchstechflasche vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung. Loargys ist eine farblose bis leicht gelbe oder leicht rosafarbene, klare bis leicht schillernde Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Fremdpartikeln ist. Entsorgen Sie Durchstechflaschen, auf die diese Beschreibung nicht zutrifft.
- Ziehen Sie die vorgesehene Dosis in die Spritze auf. Hinweise für die Aufbewahrung, siehe Abschnitt 6.3.

Bei intravenöser Anwendung

- Verdünnen Sie das Arzneimittel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, um das gewünschte Infusionsvolumen zu erreichen (maximale Pegzilarginase-Konzentration 0,5 mg/ml).
- Die intravenöse Infusion ist über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten zu geben.
- Mischen Sie andere Arzneimittel nicht mit Loargys oder infundieren Sie andere Arzneimittel nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang.

Bei subkutaner Anwendung

- Verabreichen Sie die unverdünnte Lösung als subkutane Injektion in den Bauch, den seitlichen Teil des Oberschenkels oder die Seite oder die Rückseite des Oberarms. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Dosisgabe. Nicht in Narbengewebe oder in Bereiche spritzen, die gerötet, entzündet oder geschwollen sind.
- Wenn Sie in den Bauch injizieren, meiden Sie den Bereich direkt um den Bauchnabel.
- Wenn für eine Einzeldosis Loargys mehr als 1 Injektion erforderlich ist, sollten die Injektionsstellen mindestens 3 cm auseinander liegen.

Entsorgen Sie nicht verwendete Mengen des Arzneimittels.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15/12/2023

10. STAND DER INFORMATION

04/11/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

