

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Loargys 5 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Loargys koosneb koobaltiasendusega rekombinantsest inimese arginaas 1 ensüümist, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes ja kovalentselt konjungeeritud metoksüpolüetüleenglükooliga (mPEG).

Loargyse tugevus näitab pegsilarginaasi arginaasiosa kogust ilma kandeainet mPEG arvestamata.

Üks 0,4 ml viaal sisaldab 2 mg pegsilarginaasi (5 mg pegsilarginaasi ml kohta).

Üks 1 ml viaal sisaldab 5 mg pegsilarginaasi (5 mg pegsilarginaasi ml kohta).

Selle ravimi tugevust ei saa võrrelda teise sama terapeutilise rühma pegüleeritud või pegüleerimata proteiini toimega (vt lõik 5.1).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus (süste/infusioon)

Värvitu või veidi kollakas või veidi roosakas, selge või veidi pärlendav vedelik.

pH: 7,0...7,6

Osmolaalsus: 250...305 mOsm/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Loargys on näidustatud arginaas 1 vaeguse (ehk hüperarginineemia; ARG1-D) raviks täiskasvanutel, noorukitel ning vähemalt 2-aastastel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima pärilike ainevahetushaigustega patsientide ravis kogenud arst.

Annustamine

Loargys on ette nähtud ARG1-D-ga patsientide pikaajaliseks raviks koos haiguse individuaalse ohjamisega, nt toiduvalgu piiramine, aminohappelisandid ja farmakoloogiline ravi, sh lämmastiksisaldust vähendavad ühendid.

Loargyst tuleb manustada intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstena, kasutades sama annust. Kliinilistes uuringutes alustati ravi intravenoosse manustamisega ja seejärel, kuid mitte varem kui 8 nädala pärast, mindi üle subkutaansele manustamisele (vt lõik 5.1).

Loargyse soovitatav algannus on 0,1 mg/kg nädalas. Ravieesmärkide saavutamiseks võib annust järkjärgult 0,05 mg/kg kaupa suurendada või vähendada. ARG1-D kliinilistes uuringutes ei ole uuritud annuseid üle 0,2 mg/kg nädalas.

Enne ravi alustamist tuleb määrata arginiini plasmakontsentratsiooni algfase. Pärast ravi alustamist tuleb iganädalast annust kohandada arginiini annustamiseelse plasmakontsentratsiooni alusel, et hoida arginiin plasmas normivahemikus. Normivahemikus oleku aja maksimeerimiseks tuleb annust kohandada, et saavutada plasmas arginiini annustamiseelne tase normi ülempiiri lähedal (vt lõik 5.1). Annuse kohandamine peab tavaliselt põhinema kahel järjestikusel mõõtmisel ja esimene selline hindamine tuleb teha pärast 4-nädalast manustamist. Muudetud annuse mõju hindamiseks on soovitatav jälgida arginiinisaldust plasmas kord nädalas kahe nädala jooksul pärast annuse kohandamist.

Kui individuaalne annus on kindlaks tehtud, soovatakse arginiini plasmakontsentratsiooni jälgida vastavalt tavapärastele kliinilise jälgimise visiitidele, mille intervallid ei ületa 3...6 kuud.

Loargysega ravitavatel patsientidel tuleb kasutada arginiinisalduse jälgimise valideeritud meetodeid, sest pärast proovivõttu ei ole standardmeetodid piisavad pegsilarginaasi ensümaatilise jääkaktiivsuse kontrollimiseks ning võivad põhjustada arginiini kunstlikult väikesi väärtusi ja annuse ebaõiget kohandamist (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, manustage Loargyst niipea kui võimalik. Vahelejäänud annuse korvamiseks ei tohi patsientidele manustada 2 annust ja annuste vahel peab olema vähemalt 4 päeva.

Eripopulatsioonid

Eakad

Loargyse ohutus ja efektiivsus üle 65-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Ei eeldata, et maksakahjustus mõjutaks Loargyse soovitatavat annustamisskeemi (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Loargyse ohutus ja efektiivsus neerukahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Ei eeldata, et neerukahjustus mõjutaks Loargyse soovitatavat annustamisskeemi (vt lõik 5.2).

Lapsed

Annustamine vähemalt 2-aastaste laste korral on sama mis täiskasvanutel.

Loargyse ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Loargys on näidustatud intravenoosseks infusiooniks või subkutaaneks manustamiseks ja seda peab manustama tervishoiutöötaja.

Kui asjakohane, võib kaaluda subkutaanset manustamist patsiendi või hooldaja poolt kodus vähemalt 8-nädalase ravi järel, kui on kindlaks tehtud stabiilne säilitusannus ja ülitundlikkusreaktsioonide risk on hinnatud väikeseks (vt lõik 4.4). Enne iseseisvat manustamist peab patsient või hooldaja saama piisava väljaõppe.

Loargyse vial on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Määrake manustatav Loargyse koguannus ja ruumala (ning vajalike viaalide arv) patsiendi kehamassi (kg) ja annusetaseme (mg/kg) alusel.

- Arvutage koguannus soovitud annuse (mg/kg) ja patsiendi kehamassi alusel, ümardatuna täisarvuni.

Koguannus (mg) = patsiendi kehamass (kg) × annusetase (mg/kg)

- Arvutage manustatava lahuse ruumala arvutatud koguannuse ja lahuse tugevuse alusel. Arvutatud maht ümardatakse 0,1 ml täpsusega.

Loargyse ruumala (ml) = $\frac{\text{koguannus (mg)}}{\text{lahuse tugevus (5 mg/ml)}}$

- Arvutage vajalik viaalide arv Loargyse arvutatud ruumala põhjal. Üks Loargyse viaal sisaldab 0,4 ml või 1 ml lahust.

Intravenoosne manustamine

- Intravenoosseks infusiooniks tuleb Loargyst lahjendada ja manustada veeni vähemalt 30 minuti jooksul.
- Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Subkutaanne manustamine

- Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Raske ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Loargysega ravitud patsientidel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (nt näoturse, lööve, õhetus). Reaktsioonid tekkisid üldiselt esimeste annuste kasutamisel, vt täiendavad üksikasjad lõigus 4.8.

Loargyse esmane manustamine tuleb teha meditsiinilise järelevalve all, kus on võimalik tagada nõuetekohane meditsiiniline abi ülitundlikkusreaktsioonide korral.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb tagada asjakohane ravi ja patsienti jälgida kuni nähtude ja sümptomite taandumiseni. Ülitundlikkusreaktsioonide ravi võib hõlmata infusiooni ajutist katkestamist, infusiooniiruse vähendamist ja/või ravi antihistamiinsete ainete ja/või kortikosteroididega. Premedikatsiooni antihistamiinse aine ja/või kortikosteroidiga tuleb kaaluda patsientidel, kellel on varem tekkinud ülitundlikkusreaktsioon ravi tõttu pegsilarginaasiga.

Kui ravimit manustab kodus muu kui tervishoiutöötaja, tuleb patsienti teavitada raskete ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest, nt nõgeslööve, generaliseerunud urtikaaria,

rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine ja hüpotensioon. Kui tekivad raske ülitundlikkuse sümptomid, tuleb patsiendil soovitada ravimi manustamine viivitamata lõpetada ja võtta ühendust oma tervishoiuteenuseosutaja või erakorralise meditsiini osakonnaga. Tuleb kaalutleda ravimi määramist võimaliku raske ülitundlikkusreaktsiooni raviks.

Plasma arginiinisalduse jälgimine

Pegsilarginaas häirib arginiini tavapärase laboratoorse analüüsi, põhjustades arginiini proovivõtujärgse lagunemise tõttu ekslikult väikesi mõõtmistulemusi. Uuringut tegevat laborit tuleb teavitada, et patsienti ravitakse ravimiga, mis metaboliseerib arginiini ja vähendab selle sisaldust. Loargysega ravitavatel patsientidel tuleb arginiini mõõtmisel kasutada alternatiivseid valideeritud proovivõtumeetodeid. See hõlmab CE-märgisega verevõtukatsuteid, mis sisaldavad ensüümblokaatorit nor-NOHA.

Populatsioonid, mida ei ole uuritud kliinilistes uuringutes

Kliiniliste uuringute andmed ei ole kättesaadavad keskealistel ja eakatel patsientidel, kellel on kaua olnud motoorikakahjustus, ega patsientidel, kellel on saavutatud arginiinisaldus ligikaudu 200 µM üksnes toiduvalgu piiramisega. Kliinilise uuringu populatsioonis täheldatud ravitoimete ekstrapoleerimine on ebaselge (vt lõik 5.1). Nendel patsientidel tuleb kasulikkuse ja riski suhe määrata individuaalselt.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Pegsilarginaas on rekombinantne inimese ensüüm ja seetõttu ei eeldata tsütokroomi P450 vahendatud koostoimeid ravimitega.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pegsilarginaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on vähe.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Pegsilarginaasi ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas pegsilarginaas eritub rinnapiima või loomade piima.

Riski imetatavale vastsündinule/imikule ei saa välistada. Olenevalt imetamise kasulikkusest lapsele ja ravi kasulikkusest naisele tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada / mitte alustada ravi Loargysega.

Fertiilsus

Inimandmed puuduvad. Loomuuringutes mõjutas pegsilarginaas spermatogeneesi ja vähendas emasloomade viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Loargys ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli ülitundlikkus (12,5%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete hindamine põhines ekspositsioonil, mida hinnati 48 ARG1-D-ga patsiendil (8 täiskasvanut ja 40 last; vanus 2...31 aastat), kelle ravi 3 kliinilises uuringus kestis ligikaudu 4 aastat (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi allpool tabelis 1. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

ARG1-D-ga populatsiooni ravimiohutuse andmebaasi väiksuse tõttu (N = 48) ei olnud võimalik usaldusväärselt hinnata aeg-ajalt, harva ja väga harva esineva kõrvaltoimete esinemissagedust.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Süstekoha reaktsioon

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, mille sümptomid on näiteks näoturse, lööve ja õhetus. Kliinilistes uuringutes esines Loargysega ravitud 6 patsiendil 48st (12,5%) intravenoossel manustamisel nähte ja sümptomeid, mis kas vastavad ülitundlikkusreaktsioonile või võivad olla sellega seotud. Reaktsioonid tekkisid üldiselt esimeste annuste manustamisel. Reaktsioonid olid kerged või mõõdukad ja kadusid iseenesest või kiiresti pärast standardravi. Ükski kõrvaltoime ei põhjustanud ravi lõpetamist. Kliinilistes uuringutes kaaluti enne manustamist individuaalselt premedikatsiooni mittesedatiivsete antihistamiinsete ainetega (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonidest subkutaanse manustamise järel teatati 8,8%-l Loargysega ravitud patsientidest (3 patsienti 34st). Nähud ja sümptomid olid näiteks erüteem, turse ja lööve süstekohal. Süstekoha reaktsioonid olid kerged ja kadusid iseenesest või meditsiinilise standardraviga ilma annuse katkestuseta.

Immunogeensus

Võimalik on immunogeensus pegüleeritud terapeutiliste valkude suhtes. Ravimivastaste antikehade täheldatud esinemissagedus sõltub suuresti testi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Kõigis ARG1-D arendusprogrammi pegsilarginaasi kliinilistes uuringutes olid kokku 12 patsienti 48st (25%) positiivsed PEG ja/või pegsilarginaasi valguosa vastaste ravimivastaste antikehade suhtes, kusjuures enamik neist avastati varakult pärast esimest annust. Kliinilise arendusprogrammi ajal puudus analüüs neutraliseerivate antikehade tuvastamiseks. Ravimivastaste antikehade esinemine oli olemuselt mööduv ja need kadusid ravi jätkamisel. Ravimivastaste antikehade esinemist seostati Loargyse farmakokineetika ja farmakodünaamika mööduvate muutustega ARG1-D-ga patsientidel.

Lapsed

Enamik ARG1-D arendusprogrammis pegsilarginaasiga ravitud patsientidest olid lapsed: 88% (40 patsienti 48st) olid lapsed (2...18-aastased). Seepärast peetakse ohutust käsitlevas lõigus esitatud pegsilarginaasi ohutusprofiili esindavaks üle 2-aastaste laste korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise võimalik mõju oleks tõenäoliselt pegsilarginaasi farmakoloogiline liigtoime, mis põhjustaks ebanormaalselt väikest plasma arginiinisaldust (vt lõik 5.3).

Kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientide I faasi onkoloogilises uuringus manustati ühele uuringus osalejale tahtmatult 1,6 mg/kg pegsilarginaasi (16-kordne ARG1-D-ga patsientidele soovitatav algannus 0,1 mg/kg). Uuringus osalejal tekkisid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja väsimus ning teda raviti edukalt intravenoosse toetava raviga ilma tüsistuste tekketa.

Patsiente, kellel kahtlustatakse üleannustamist, tuleb hoolikalt jälgida ja alustada üldtoetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid.
ATC-kood: A16AB24

Toimemehhanism

ARG1-D on pärilik ainevahetushaigus, mida iseloomustab ensüümi arginaas 1 vaegus ja mida seostatakse plasma arginiini püsiva tõusuga, mis põhjustab haigusnähte ja kliiniliste sümptomite progresseerumist.

Pegsilarginaas on inimese rekombinantne koobaltiasendusega ensüüm arginaas 1, mis on konjugeeritud 5 kDa mPEG-kandeainetega nii, et asendusmäär on 6...12 mooli mPEGi ühe mooli valgu kohta. Konjugeeritud valgu molekulmass on ligikaudu 224...344 kDa. Kandeaine mPEG vähendab pegsilarginaasi kliirensit, mille tulemusel pikeneb poolväärtusaeg, säilitades samas ensüümi funktsioonid. Pegsilarginaas on näidustatud asendama inimese ensüümi arginaas 1 vaegtoimet ARG1-D-ga patsientidel. On tõendatud, et pegsilarginaas vähendab kiiresti ja püsivalt arginiini plasmas ning muundab selle ureaks ja ornitiiniks.

Farmakodünaamilised toimed

Pegsilarginaasi farmakodünaamilisi toimeid ARG1-D-ga täiskasvanutel ja lastel on hinnatud nii intravenoosselt kui ka subkutaanselt manustatud annuste vahemikus.

Pegsilarginaasi intravenoosne manustamine põhjustas plasma arginiini varajast vähenemist, kusjuures mediaanaeg vähima arginiinisalduse saavutamiseni oli 2...5 tundi. Eeldatavalt saavutab plasma arginiin tasakaalukontsentratsiooni 8. nädalal või enne seda (vt joonis 1). Eeldatavasti ei mõjuta nende väärtuste saavutamise aega plasma arginiini algkontsentratsioon ega manustamist.

Plasma arginiin püsis ohjatuna pärast üleminekut intravenoosselt manustamiselt sama annuse subkutaansele manustamisele ning tänu subkutaansele manustamisele vähenesid pegsilarginaasi põhjustatud hüpargineemiaepisoodide arv ja kestus.

Pegsilarginaasraviga seoses näidati vastavaid plasma ornitiini olulisi suurenemisi ja plasma guanidiiniühendite vähenemisi.

Ravi pegsilarginaasiga ei mõjuta otseselt plasma suurenenud ammoniaagisisaldust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pegsilarginaasi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (CAEB1102-300A, edaspidi „uuring 300A“), milles osales 32 last ja täiskasvanut (vanus 2...29 a), kellel oli ARG1-D. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama üks kord nädalas intravenoosselt pegsilarginaasi või platseebot algannuses 0,1 mg/kg. Annus tiitriti vahemikus 0,05...0,2 mg/kg. Kõik uuringus osalejad jätkasid kogu uuringuperioodi vältel varem määratud toitumisrežiimi järgimist ja ammoniaagi teket pidurdavate ainete kasutamist.

Uuringu esmane tulemusnäitaja hindas 24. nädalal plasma arginiini vähenemist algtaseme suhtes pegsilarginaasiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga. Põhilised teisesed tulemusnäitajad, millega hinnati funktsionaalset liikuvust, olid kogumotoorika funktsiooni määramise skoori E osa (*Gross Motor Function Measure Part E*, GMFM-E: kõndimine, jooksmine, hüppamine) ja 2-minutine kõnnitest (2MWT). Lisaks hinnati teiseste tulemusnäitajatena nende uuringus osalejate osakaalu, kellel plasma arginiinisaldus oli alla sihtväärtuse (< 200 µM) ja normivahemikus, ning mõju kogumotoorika funktsiooni määramise skoori D osale (GMFM-D: seismine).

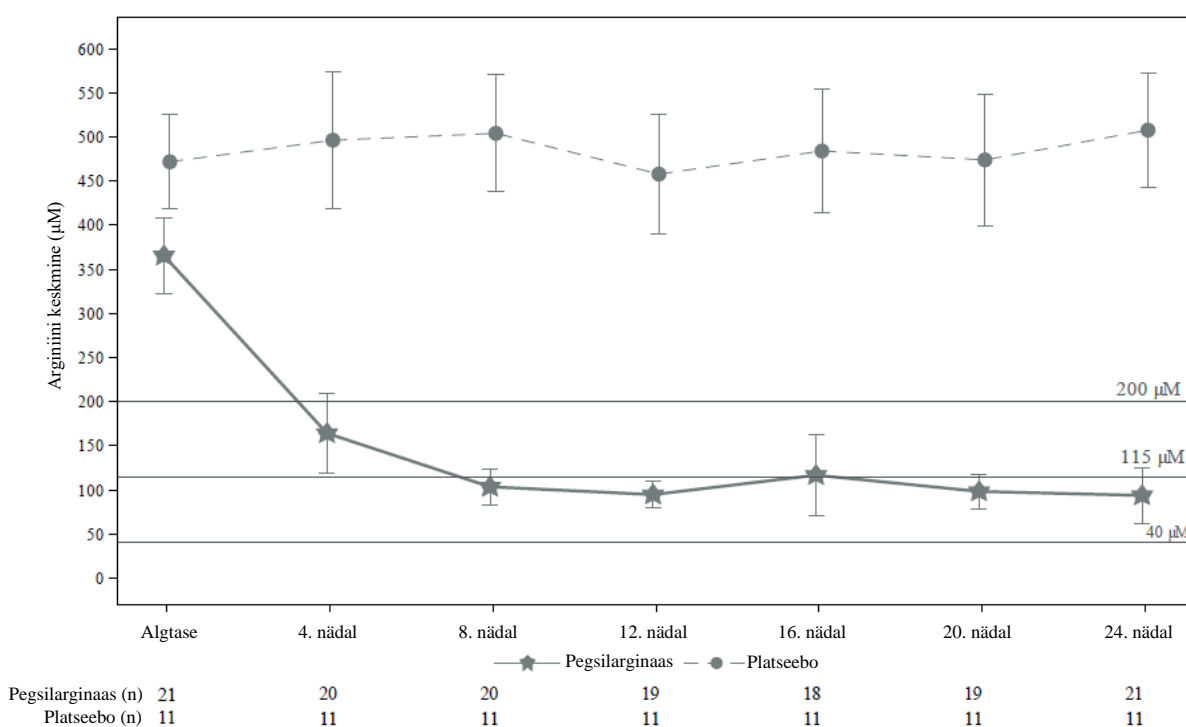
Ravi pegsilarginaasiga põhjustas plasma arginiini statistiliselt olulist vähenemist võrreldes platseeboga ($p < 0,0001$) pärast 24-nädalast ravi (tabel 2 ja joonis 1). Soovituslikust sihtväärtusest väiksemad ja normivahemikku jäävad arginiini plasmakontsentratsiooni väärtused saavutati 90,5%-l pegsilarginaasiga ravitud patsientidest ja 0%-l platseeborühma patsientidest (tabel 2 ja joonis 1).

Tabel 2. Uuringu 300A topeltpimeda perioodi aegsete plasma arginiini tulemusnäitajate analüüs

	Pegsilarginaas (n = 21)		Platseebo (n = 11)	
Esmane tulemusnäitaja: muutus algtasemest 24. nädalani (logaritmitud)				
	Algtase	24. nädal	Algtase	24. nädal
n	21	21	11	11
Geomeetriline keskmine (µM) (CV) ^c	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Hinnanguline vähenemine 24. nädalal võrreldes algtasemega (95% usaldusvahemik)	76,7% (-146,7%; 300,1%)		0,0% (-234,4%; 232,4%)	
Pegsilarginaasi hinnanguline vähenemine 24. nädalal võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik) ^a	76,7% (67,1%; 83,5%)			
p-väärtus ^a	< 0,0001			
24. nädalal plasma arginiini sihttaseme saavutanud uuringus osalejate osakaal				
Ravijuhendis soovitud arginiinitaseme saavutanud patsientide osakaal (< 200 µM)	19 (90,5%)		0 (0%)	
Patsientide osakaal, kes saavutasid arginiini normaalse sihttaseme (määratletud kui < 115 µM)	19 (90,5%)		0 (0%)	

^a Korduvmõõtmiste segamudeli (*mixed model for repeated measures*, MMRM) ja arstivisiidi, randomiseeritud uuringuravi ning arstivisiidi ja randomiseeritud uuringuravi vastastikmõju ja kovariaadina lisatud logaritmitud algtaseme alusel. Vaikimisi kovariantsstruktuuri liik = struktureerimata. 24. nädalal hinnatud protsentuaalne vähenemine põhines geomeetrilise keskmise suhtel ja lisatud 95% usaldusvahemikul; lühendid: CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; CV (*coefficient of variation*) = variatsioonikoefitsient.

Joonis 1. Uuringu 300A topeltpimedas perioodis 168 tundi pärast annuse manustamist mõõdetud arginiinisalduse (µM) vähimruutude keskmise (95% usaldusvahemik) kokkuvõte



Märkused. Ravijuhendi soovitus plasma arginiinisalduse kohta: < 200 µM; kliinilises uuringus määratletud normivahemik on 40...115 µM. 24. nädalal puuduvate väärtuste korral kasutati viimaste tulemuste edasikandmist (*last observation carried forward*, LOCF).

Pegsilarginaasiga ravi tulemusel ilmnesid 24. nädalal GMFM-E, 2MWT ja GMFM-D tulemuste alusel hinnatuna mootorika paranemise arvsuundumused võrreldes platseeborühmaga (tabel 3).

24. nädalal oli rohkem pegsilarginaasiga ravitud patsiente, kes täitsid määratletud ravivastuse kriteeriumid arginiini osas ning mitmes liikumisvaldkonnas. Pegsilarginaasiga ravitud 17 hinnatavast osalejast täitis 8 hindamisel ≥ 2 neuromotoorse funktsiooni ravivastuse kriteeriumid koos arginiini plasmakontsentratsiooni normaliseerumisega, kusjuures 6 ravivastusega patsiendil ei täheldatud halvenemist ühelgi hindamisel. Osalejate seas, kes ei saanud ravi pegsilarginaasiga, ei olnud ühtki, kes täitnuks vähemalt 2 kliinilise ravivastuse kriteeriumi.

Tabel 3. Uuringu 300A topeltpimedas perioodi teisese liikuvuse tulemusnäitajate analüüs

	Pegsilarginaas (n = 21)	Platseebo (n = 11)
GMFM-E (muutus algtasemest 24. nädalani)		
n	20	11
Keskmine (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Vähimruutude keskmine	4,2	-0,4
Vähimruutude keskmise 95% usaldusvahemik	0,8; 7,6	-4,9; 4,2
Vähimruutude keskmise vahe (pegilarginaas – platseebo) (95% usaldusvahemik)	4,6 (-1,1; 10,2)	
2MWT (muutus algtasemest 24. nädalani)		
n	19	10
Keskmine (SD)	7,3 (30,64) meetrit	2,7 (19,66) meetrit
Vähimruutude keskmine	7,4	1,9
Vähimruutude keskmise 95% usaldusvahemik	-5,0; 19,8	-15,2; 19,1
Vähimruutude keskmise vahe (pegilarginaas – platseebo) (95% usaldusvahemik)	5,5 (-15,6; 26,7)	
GMFM-D (muutus algtasemest 24. nädalani)		
n	20	10
Keskmine (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Vähimruutude keskmine	2,7	0,4
Vähimruutude keskmise vahe (pegilarginaas – platseebo) (95% usaldusvahemik)	2,3 (-0,4; 4,9)	

Lühendid: 2MWT (*2-minute walk test*) = 2-minutine kõnnitest; CI = usaldusintervall; GMFM = kogumotoorika funktsiooni määramise skoor; LS (*least squares*) = vähimruudud, MMRM (*mixed model repeated measures*) = korduvmõõtmiste segamudel; SD (*standard deviation*) = standardhälve; SE (*standard error*) = standardviga.

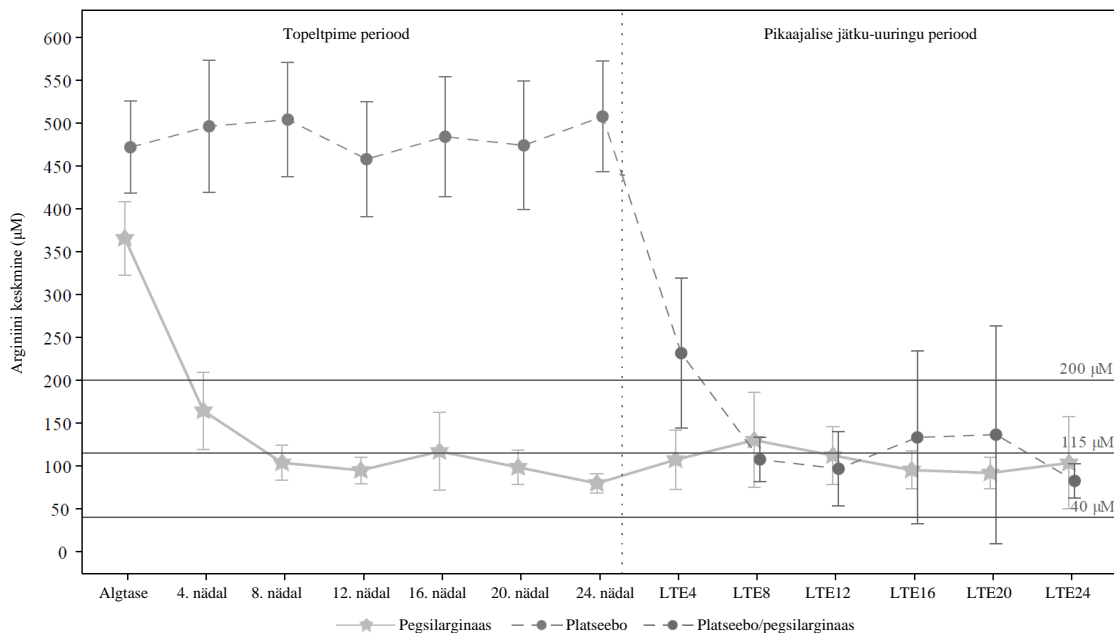
Märkus. Kui ei ole märgitud teisiti, põhinevad mudelipõhised hinnangud (vähimruutude keskmised, erinevused, 95% usaldusvahemikud ja p-väärtused) MMRM-analüüsil koos arstivisiidi, randomiseeritud uuringuravi ning arstivisiitide ja randomiseeritud uuringuravi ja algtaseme koostoimel kovariaatidena. Vaikimisi kovariantsstruktuuri liik = struktureerimata.

Pikaajaline ravi ARG1-D korral

Uuringu 300A topeltpimedas perioodis osalenud lapsed ja täiskasvanud sobisid ravi jätkamiseks avatud jätku-uuringus, milles pegsilarginaasi manustati üks kord nädalas. 32 osalejast osales jätku-uuringus 31 (n = 20 pegsilarginaasirühmas ja n = 11 platseeborühmas). Varem pegsilarginaasi saanud patsiendid viidi üle subkutaansele manustamisele kõige varem 8 nädalat pärast intravenooset ravi. Pegsilarginaasi ekspositsiooni kestuse mediaan oli 31 nädalat (vahemik: 1...102 nädalat).

Avatud jätku-uuringus püsisid varem pegsilarginaasi saanud patsientidel paranenud arginiini plasmakontsentratsioon, GMFM-E ja GMFM-D skoorid ning 2MWT tulemus. Ka algselt platseeborühma randomiseeritud patsientidel, keda raviti pegsilarginaasiga avatud jätku-uuringus, vähenes sarnaselt keskmine plasma arginiinisaldus algtasemega võrreldes (joonis 2).

Joonis 2. Uuringu 300A topeltpimed ja pikaajalise jätku-uuringu (LTE) perioodi keskmise 168 tunni annusejärgse arginiinisalduse (μM) ajaline kokkuvõte



Pegsilarginine (n)	21	20	20	19	18	19	20	16	15	14	13	12	10
Placebo/pegarginine (n)	11	11	11	11	11	11	11	7	7	7	5	7	5

Märkused. Esitatakse keskmise 95% usaldusvahemik; ravijuhendi soovitus plasma arginiini kohta: $< 200 \mu\text{M}$; kliinilises uuringus määratletud normivahemik on $40 \dots 115 \mu\text{M}$.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Loargyse uuringute tulemused hüperarginineemia ravis osalevate laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

ARG1-D-ga täiskasvanutel ja lastel hinnati pegsilarginaasi farmakokineetilisi omadusi pärast intravenoosset ja subkutaanset manustamist. Pegsilarginaasi farmakokineetika iseloomustamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetika analüüsi.

Järgmised farmakokineetika parameetrid tasakaalukontsentratsioonil tuletati lõpliku populatsiooni farmakokineetika mudeli abil (tabel 4). Lõplik farmakokineetika mudel põhines andmetel, mis saadi 2...31-aastastelt uuringus osalejatelt (20 nais- ja 17 meesosalejalt), kelle kehamassid oli vahemikus $12,2 \dots 76,7 \text{ kg}$. Kliinilistes uuringutes oli annusevahemik $0,015 \dots 0,2 \text{ mg/kg}$. Simuleeritud annus mudelis oli $0,1 \text{ mg/kg}$ 5 nädala jooksul.

Tabel 4. Farmakokineetika parameetrid tasakaalukontsentratsioonil

	Pegsilarginaas	
	Intravenoosne	Subkutaanne
Ekspositsioon tasakaalukontsentratsioonil [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9%)	0,579 (19,9%)
Ekspositsioon tasakaalukontsentratsioonil [AUC _{0...168} (h*µg/ml)]*	108 (18,3%)	61,3 (18,3%)
T _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0...46,0)

Lühendid: AUC_{0...168}= kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ajavahemikus 0...168 tundi; C_{max} = suurim täheldatud kontsentratsioon; t_{1/2} = poolväärtusaeg; T_{max} = aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni

* Esitatud andmed on geomeetiline keskmine ja geomeetiline variatsioonikoefitsient (%)

** Andmed kuvatakse kujul [mediaan (vahemik)]

[^] Intravenoosse annustamise korral vastab T_{max} esimese mõõdetud farmakokineetilise proovi ajale. Nendes simulatsioonides määrati esimene farmakokineetiline proov infusiooni lõpus (0,25 h pärast manustamist) kõigile isikutele ning varieeruvust ei esinenud.

Simulatsioonid tehti 31 kg kehamassiga patsiendi kohta.

Imendumine

Subkutaanse manustamise järel oli keskmine absoluutne biosaadavus 57% ja maksimaalne kontsentratsioon saavutati ligikaudu 34 tundi pärast manustamist. Pegsilarginaasi ekspositsioon suureneb ligikaudu proportsionaalselt annusega lineaarse farmakokineetikaga annusevahemikus 0,04...0,2 mg/kg intravenoosse ja 0,06...0,2 mg/kg subkutaanse manustamise korral. Pärast iganädalast annustamist täheldati ebaolulist akumulereerumist.

Jaotumine

Pegsilarginaas jaotub peamiselt vaskulaarsüsteemi kaudu ja selle jaotusruumala on ligikaudu 47 ml/kg, mis sarnaneb inimese seerumiruumalaga. Farmakokineetikat kirjeldati kõige paremini populatsiooni farmakokineetika mudeliga, mis koosnes kahest osast (tsentraalsest ja perifeersest).

Eritumine

Pegsilarginaas on pegüleeritud rekombinantne inimese ensüüm. Üks kord nädalas manustamise võimaldamiseks on kandeainena kasutatud PEGi, et pikendada pegsilarginaasi poolväärtusaega võrreldes endogeense arginaasiga. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on pegsilarginaasi poolväärtusaeg ligikaudu 50 tundi. Eeldatakse, et see ensüüm metaboliseerub kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks. Pegsilarginaas kasutab 5 kDa PEGi, mis eritub normaalse neerufunktsiooniga patsientidel neerude glomerulaarfiltratsiooniga.

Patsientide erirühmad

Ei leitud, et vanus ja sugu oleksid pärast kehamassi arvessevõtmist olulised kovariaadid. PEG-vastaseid ravimivastaseid antikehi peeti kliirensi oluliseks kovariaadiks, kuid seda toimet täheldati siiski algannuste kasutamisel ja eeldatakse, et see ei mõjutata ekspositsiooni tasakaalukontsentratsioonil.

Neerukahjustus

Pegsilarginaasi ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud. Ei saa välistada, et PEGi eritumine väheneb neerutalitlushäirega patsientidel.

Maksakahjustus

Pegsilarginaasi ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Eeldatakse, et ensüümi kliirens muutub, sest pegsilarginaas metaboliseerub kataboolsete radade kaudu.

Kehamass

Üldiselt oli kehamassi mõju pegsilarginaasi ekspositsioonile minimaalne (< 20%), kui annustamine põhines kehamassil.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomade toksikoloogia ja/või farmakoloogia

Tervetel loomadel (hiired, rotid, küülikud ja ahvid) täheldati pegsilarginaasi üksik- ja korduvannuste toksikoloogilistes uuringutes, samuti arengu- ja reproduktiivtoksilisuse uuringutes annusest sõltuvat ja kahjulikku isutust ning kehamassi kasvu vähenemist, mis on tingitud arginiini märgatavast ja püsivast vähenemisest alla normivahemiku. Need tulemused olid pärast annustamise lõpetamist pöörduvad.

Pegsilarginaasi pikaajalistes uuringutes täheldati reproduktiivtoksilisust isasloomadele ühel liigil – tervetel noorrottidel. Peamised kõrvaltoimed annusetasemetel $\geq 0,3$ mg/kg olid munandite, seemnepõiekestes, munandimanuste ja eesnäärme massi vähenemine, seemnetorukestes täheldati atroofiat. Isasrottide elundimassi tulemused olid pöörduvad. Histopatoloogia kinnitas munandites ja munandimanustes leiud, mis ei olnud 6-nädalase taastusperioodi jooksul pöörduvad, kuid tuleb siiski märkida, et normaalne spermatsükkel on 9 nädalat. Need toimed võivad olla tingitud liialdatud farmakoloogiast normaalsetel loomadel, kellel arginiini algsisaldus on normaalne. Selle asjakohasus inimesele ei ole siiski selge.

Reproduktiiv- ja arengutoksikoloogia

Pegsilarginaasiga tehtud uuringud normaalse arginiinisaldusega rottidel ja küülikutel tõendasid reproduktiivtoksilisust emasloomadele. Seda seostatakse arginiini plasmakontsentratsioonide püsiva vähenemisega alla normivahemiku tiinuse ajal. Kestva liialdatud farmakoloogiaga seotud toksilised toimed tiinetel loomadel olid emaslooma kehamassi, toidu tarbimise ja tiinusaegsete keskmiste emakamasside vähenemine ning seonduv loote sekundaarne kasvupeetus.

Sünnieelse ja -järgse arengu toksikoloogilistes uuringutes normaalse arginiinisaldusega rottidel ilmnesid nende imetavate rottide isastel järglastel, kellele manustati 1 mg/kg pegsilarginaasi (AUC järgi ligikaudu 7-kordne inimese ekspositsioon), sekundaarsed arenguhäired, võimalik et liialdatud farmakoloogiaga seotud sekundaarsete toimete tõttu normaalse arginiinisaldusega loomadel (vt lõik 4.6).

Fertiilsus

Normaalse arginiinisaldusega loomade viljakuse hindamisel täheldati isasrottidel, kellele manustati annust 1 mg/kg, seemnerakkude tekke ja liikuvuse vähenemist. Lisaks hõlmasid pegsilarginaasiga seotud toimed varem ravimata emasrottidel, kes olid paaritunud isasrottidega, keda 8 nädalat enne paaritumist raviti annusega 1 mg/kg/annus, näiteks olulist emaka implantatsioonikohtade vähenemist ja implantatsioonieelse kao suurenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Kaaliumdivesinikfosfaat
Dikaaliumvesinikfosfaat
Glütserool
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Pärast külmkapist eemaldamist tohib Loargyst säilitada 2 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus on tõestatud säilitamisel 2 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C või kuni 4 tunni jooksul külmkapis temperatuuril 2...8 °C. Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist / lahjendamist: vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks pakend sisaldab 1 viaali 0,4 ml või 1 ml süste-/infusioonilahusega.

0,4 ml süste-/infusioonilahust 3 ml 1. tüüpi klaasviaalis, mis on suletud Fluoroteciga kaetud klorobutüülkummist korki, alumiiniumkatte ja sinise äratõmmatava kaanega.

1 ml süste-/infusioonilahust 5 ml 1. tüüpi klaasviaalis, mis on suletud tefloniga kaetud klorobutüülkummist korki, alumiiniumsulguri ja valge äratõmmatava kaanega.

Pakendis on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mitte loksutada.

Loargys on näidustatud intravenoosseks infusiooniks või subkutaanseks manustamiseks ja seda peab manustama tervishoiutöötaja. Kui asjakohane, võib kaaluda subkutaanset manustamist kodus patsiendi või hooldaja poolt (vt lõik 4.2).

Loargyse manustamiskõlblikuks muutmisel ja manustamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

- Määrake manustatava Loargyse üldkogus (ja vajalike viaalide arv), lähtudes patsiendi kehamassist ja annusest (vt lõik 4.2).
- Eemaldage viaal(id) külmkapist, laske saavutada toatemperatuur.
- Enne manustamist kontrollige viaali visuaalselt, kas selles on tahkeid osakesi ja värvuse muutust. Loargys on värvitu või veidi kollakas või veidi roosakas, selge või veidi opalestsentne vedelik, mis on põhimõtteliselt vaba nähtavatest võõrosakestest. Visake ära viaal (viaalid), mis ei vasta sellele välimusele.
- Tõmmake ette nähtud annus süstlasse. Säilitustingimused: vt lõik 6.3.

Intravenoosne manustamine

- Lahjendage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et saavutada soovitud infusioonimaht (pegsilarginaasi maksimaalne kontsentratsioon 0,5 mg/ml).
- Manustage intravenoosne infusioon vähemalt 30 minuti jooksul.
- Ärge segage teisi ravimeid Loargysega ega kasutage samal ajal infusiooniks teisi ravimeid sama intravenoosse manustamise vooliku kaudu.

Subkutaanne manustamine

- Manustage lahjendamata lahus subkutaanse süstena kõhupiirkonda, reie lateraalsesse osasse või õlavarre küljele või tagaküljele. Vahetage süste kohti annuste vahel. Ärge süstige armkoesse ega punetusega, põletikulistesse või turses piirkondadesse.
- Kui süstite kõhuõõnde, vältige vahetult naba ümbritsevat piirkonda.
- Kui Loargyse ühekordse annuse manustamiseks on vaja üle ühe süsti, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 3 cm kaugusel.

Visake ravimi kasutamata osa ära.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Rootsi

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Rootsi

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Loargyse turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja leppima riikliku pädeva asutusega kokku koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonimeedia, levitamisviisid ja programmi mis tahes muud aspektid.

Haridusprogrammi eesmärk on anda muudele kui tervishoiutöötajatele (patsientidele ja hooldajatele) juhiseid nõuetekohaste manustamismeetodite kohta, et vähendada ravimivigade võimalikku riski ning minimeerida raske ülitundlikkusreaktsiooni võimalikku riski.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Loargyst turustatakse, varustatakse kõik patsiendid või hooldajad, kes eeldatavasti manustavad Loargyst subkutaanse süstina kodukeskkonnas, järgmise teabematerjaliga:

- Süstimisjuhend patsientidele ja hooldajatele

See teabematerjal patsientidele ja hooldajatele sisaldab järgmisi põhisõnu:

- Juhised Loargyse õige käsitlemise, manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise olulisuse kohta, et vähendada ravivigade riski.
- Üksikasjalik kirjeldus, kuidas Loargyst manustamiskõlblikuks muuta ja manustada.
- Raskete ülitundlikkusreaktsioonide nähtude ja sümptomite kirjeldus.
- Ülitundlikkuse nähtude ja sümptomite ilmnemisel soovitatava toimimisviisi kirjeldus.
- Teave kõrvalnähtudest, sealhulgas ülitundlikkuse ja ravivigadest teatamise tähtsuse kohta.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõikele 8 rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring. Et koguda teavet pikaajalise efektiivsuse/kliiniliste tulemuste kohta arginaas 1 vaegusega (ARG1-D) patsientidel, keda raviti pegsilarginaasiga, peab müügiloa hoidja korraldama ja esitama registripõhise uuringu tulemused patsientidel.	Kord aastas (koos igaaastase taashindamisega)
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring. Pegsilarginaasi pikaajalise ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks peab müügiloa hoidja tegema ja esitama registripõhise uuringu tulemused arginaas 1 (ARG1-D) puudusega patsientidel .	Kord aastas (koos igaaastase taashindamisega)
Pegsilarginaasi pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks peab müügiloa hoidja esitama uuringu CAEB1102-300A (III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring) lõplikud tulemused pegsilarginaasi efektiivsuse ja ohutuse kohta arginaas 1 vaegusega (ARG1-D) täiskasvanutel, noorukitel ja lastel.	31. märts 2024
Pegsilarginaasi pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks peab müügiloa hoidja esitama uuringu CAAB1102-102A (avatud jätku-uuring) lõplikud tulemused, et hinnata pegsilarginaasi pikaajalist ohutust, talutavust ja efektiivsust arginaas 1 vaegusega (ARG1-D) täiskasvanutel, noorukitel ja lastel.	31. märts 2024
Et tagada pegsilarginaasi ohutuse ja efektiivsuse piisav jälgimine arginaas 1 vaeguse (ARG1-D) ravis täiskasvanutel, noorukitel ja lastel, esitab müügiloa hoidja kord aastas ajakohastatud teabe pegsilarginaasi ohutuse ja efektiivsuse kohta.	Kord aastas (koos igaaastase taashindamisega)

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Loargys 5 mg/ml süste-/infusioonilahus
pegsilarginaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab 5 mg pegsilarginaasi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, kaaliumdivesinikfosfaati, dikaaliumvesinikfosfaati, glütserooli, vesinikkloriidhapet, naatriumhüdrosiidi, süstevett. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süste-/infusioonilahus

1 viaal 0,4 ml

2 mg/0,4 ml

1 viaal 1 ml

5 mg/1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanselt või intravenoosselt kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Loargys 5 mg/ml süste/infusioon
pegsilarginaas
Subkutaanne, intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Subkutaanne, intravenoosne kasutus

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Loargys 5 mg/ml süstelahus/infusioonilahus pegsilarginaas

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Loargys ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Loargyse kasutamist
3. Kuidas Loargyst kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Loargyst säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Loargys ja milleks seda kasutatakse

Loargys sisaldab toimeainena pegsilarginaasi, mis on inimese modifitseeritud ensüüm, mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Ravimit kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ning vähemalt 2-aastastel lastel arginaas 1 vaeguse (ehk hüperarginineemia; ARG1-D) raviks.

ARG1-D-ga patsientidel on ensüümi arginaasi sisaldus väike. See ensüüm aitab organismil reguleerida arginiini sisaldust. See on aminohape, mida organism vajab valkude tootmiseks. Kui arginiin ei ole reguleeritud, võib see organismis koguneda ja põhjustada sümptomeid, näiteks lihaste kontrolli probleeme.

Loargyst kasutatakse koos teiste haiguse ohjamise viisidega. Need on näiteks järgmised:

- vähese valgusisaldusega dieet;
- asendamatute aminohapetega toidulisandid;
- muude haigusnähtude raviks kasutatavad ravimid, nt ravimid, mis vähendavad organismis ammoniaagisisaldust.

Kuidas Loargys toimib?

Loargyse toimeaine pegsilarginaas toimib samamoodi nagu looduslik ensüüm arginaas, mis ARG1-D-ga patsientidel puudub või ei toimi normaalselt. See vähendab arginiini sisaldust veres, vähendades seega haiguse sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Loargyse kasutamist

Teile ei tohi manustada Loargyst,

- kui teil on olnud raske allergiline reaktsioon pegsilarginaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Loargys võib põhjustada allergilisi reaktsioone. See juhtub kõige tõenäolisemalt pärast esimeste annuste manustamist.

Lõpetage kohe süstimine ja võtke ühendust oma tervishoiuteenuse osutaja või erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil esineb mõni järgmistest raske allergilise reaktsiooni sümptomitest: nõgeslööve, üldine sügelus, rõhumistunne rinnus, hingamisraskused või madal vererõhk. Teie arst võib otsustada, et vajate lisaravi allergilise reaktsiooni ennetamiseks või raviks.

Ravi ajal teeb arst vereanalüüsid, et kontrollida, milline Loargyse annus on teie jaoks õige.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel, sest ei ole teada, kas Loargys on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Loargys

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Loargyst ei tohi kasutada, kui olete rase.

Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima. Kui imetate, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie arst aitab teil otsustada, kas lõpetada imetamine või ravi lõpetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Loargys ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Loargys sisaldab naatriumi ja kaaliumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

3. Kuidas Loargyst kasutada

Loargyst manustab teile tervishoiutöötaja. Teie arst määrab teile manustatava Loargyse koguse.

Loargyse soovitatav algannus on 0,1 mg kehamassi kilogrammi kohta, mis manustatakse üks kord nädalas. Teie arst võib annust suurendada või vähendada, et hoida vere arginiinisaldus kontrolli all. Arst teeb teile korrapäraselt vereanalüüse, et kontrollida vere arginiinisaldust ja vajaduse korral annust muuta.

Loargyst manustatakse (tilk)infusioonina otse veeni või süstena naha alla, kui arst peab seda asjakohaseks.

Arst võib otsustada, et teile saab manustada Loargyst subkutaanse (naha alla) süstina kodus. Kui olete saanud arstilt või õelt asjakohase väljaõppe, tohite Loargyst ise süstida, vt juhised allpool lõigus 7.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud käesolevas infolehes, või nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui teile manustatakse Loargyst rohkem, kui ette nähtud

Teie arst tagab, et saate õige koguse Loargyst. Kui teile on manustatud liiga palju Loargyst, võib teie vere arginiinisaldus muutuda liiga väikeseks. Sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja väsimus. Kui teil või teie arstil on kahtlus, et teile on manustatud Loargyst rohkem kui ette nähtud, tuleb teid hoolikalt jälgida ja vajaduse korral ravida.

Kui te unustate Loargyst kasutada

Kui teil on Loargyse annus vahele jäänud, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga, et ajastada järgmine annus. Teile ei tohi manustada kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, ja annuste vahele peab jääma vähemalt 4 päeva.

Kui te lõpetate Loargyse kasutamise

Teie arst otsustab, kas peate Loargyse kasutamise lõpetama. Kui lõpetate Loargyse kasutamise, suureneb teie vere arginiinisaldus tõenäoliselt uuesti.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10st)

- Allergiline reaktsioon (ülitundlikkus). Sümptomid võivad olla näiteks näo turse, nahalööve ja äkiline nahapunetus (õhetus).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Süstekoha reaktsioon. Sümptomid võivad olla näiteks süstekoha turse, punetus ja lööve.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi [\(vt V lisa\)*](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Loargyst säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast külmkapist eemaldamist tohib Loargyst säilitada 2 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Loargys sisaldab

- Toimeaine on pegsilarginaas.
 - Üks 0,4 ml viaal sisaldab 2 mg pegsilarginaasi.
 - Üks 1 ml viaal sisaldab 5 mg pegsilarginaasi.
 - Teised koostisosad on naatriumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dikaaliumvesinikfosfaat, glütserool, vesinikkloriidhape, naatriumhüdrosiid ja süstevesi.
- Loargys sisaldab naatriumi ja kaaliumi, vt lõik 2.

Kuidas Loargys välja näeb ja pakendi sisu

Loargys on värvitu või veidi kollakas või veidi roosakas, selge või veidi pärlelav vedelik läbipaistvas klaasviaalis.

Üks pakend sisaldab 1 viaali 0,4 ml või 1 ml süste-/infusioonilahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Rootsi

Tootja

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Rootsi

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis ELi/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Teavet leiate ka allpool esitatud QR-koodi skaneerimisel nutitelefoni või veebisaidi <http://www.loargyspatient.eu> kaudu.



7. Kasutusjuhend

Allpool kirjeldatakse etappi, kuidas muuta Loargys manustamiskõlblikuks ja seda manustada subkutaanse (naha alla) süstena kodus. Kui süstite seda ravimit endale ise, õpetab arst või meditsiiniõde teile, kuidas Loargyst manustamiskõlblikuks muuta ja süstida.

Ärge süstige seda ravimit ise, välja arvatud juhul, kui olete saanud asjakohase väljaõppe ja teate süstimise etappe.

Arst määrab teile õige annuse ja selgitab, kui palju (mitu ml) süstida. Õige annuse saamiseks võib olla vaja mitut viaali ja koguanust võib olla vaja jagada mitmeks annuseks. Teie arst või meditsiiniõde selgitab teile täpselt, mis on teie jaoks õige.

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutage iga annuse jaoks alati uut viaali (uusi viaale).

Loargyst ei tohi segada teiste süste- ega infusioonilahustega.
Mitte loksutada.

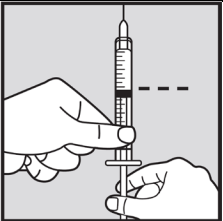

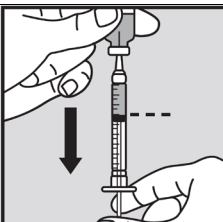

Manustamiskõlblikuks muutmine:

Veenduge, et teil on kõik, mida vajate süste(te) jaoks:

- Loargyse viaal (viaalid)
- Gradueeritud süstal
- 1 suur nõel (nt 18 G) ühe viaali kohta annuse välja tõmbamiseks
- 1 väike nõel (nt 26...27 G) ühe süste kohta
- Alkoholiga immutatud salvrätid
- Marlitampoon
- Plaastrid, kui vaja
- Teravate esemete mahuti

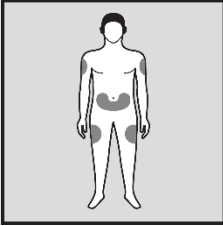
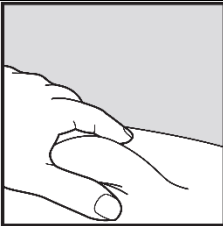
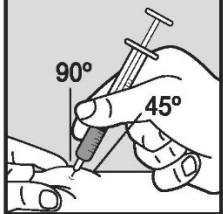
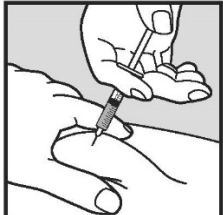
1. Kontrollige pakendi nime ja tugevust, et olla kindel, et see sisaldab õiget ravimit. Kontrollige kõlblikkusaega karbil. Ärge kasutage ravimit, kui see on aegunud.
2. Võtke avamata Loargyse viaal (viaalid) külmkapist välja 15–30 minutit enne kavandatud süstet, et lahus saavutaks toatemperatuuri. Ärge kasutage välist soojusallikat.
3. Peske käed.
4. Viaalis olev lahus peab olema värvitu või veidi kollakas või veidi roosakas selge kuni veidi opalesentne (pärlendav). Ärge kasutage ravimit, kui lahus on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.
5. Asetage viaal puhtale tasasele pinnale. Eemaldage viaalilt eemaldatav plastkaas.
6. Pühkige viaali kork alkoholiga immutatud tampooniga ja laske õhu käes kuivada. Ärge puudutage viaali ülemist osa ega laske sellel pärast pühkimist millegi muu vastu puutuda.

Lahuse väljatõmbamine viaalist:

1. Kinnitage suur nõel tühja gradueeritud süstla külge. Eemaldage nõelakate.	
2. Tõmmake kolbi tagasi, et tõmmata gradueeritud süstlasse õhukogus, mis võrdub teie annusega (ml).	
3. Hoidke viaali tasasel pinnal ja torgake nõel aeglaselt läbi kummikorgi viaali. Vältige nõela tipu kokkupuudet lahusega.	
4. Suruge kolb aeglaselt lõpuni, et süstida õhk viaali.	
5. Hoidke nõela viaalis ja pöörake see tagurpidi. Kui nõel on lahuses, tõmmake kolb aeglaselt märgini, mis võrdub teie annusega.	
6. Enne kui eemaldate nõela viaalist, kontrollige, kas süstlas olev lahus sisaldab õhumulle. Kui mullid on olemas, hoidke viaali endiselt tagurpidi ja nõel ülespoole. Koputage sõrmega ettevaatlikult süstla korpusele. Kui kõik õhumullid on ülemises otsas, suruge kolbi ettevaatlikult, et suruda mullid läbi nõela.	

7. Võrrelge annust (ml) uuesti süstlal olevate märgistega. Vajaduse korral korrake protseduuri. Täieliku koguse saamiseks võib olla vaja kasutada mitut viaali.
8. Tõmmake süstal ja nõel viaalist välja ning pange nõelakate nõelale tagasi.
9. Eemaldage nõel süstla küljest ja visake see teravate esemete mahutisse.

Annuse manustamine:

1. Asetage väike nõel täidetud süstlale, ärge eemaldage nõelakatet. Veenduge, et nõel on kinnitatud tihedalt. <u>Märkus.</u> Kui lahust ei kasutata kohe, tuleb süstlakork hoolikalt süstlaotsale tagasi panna. Ärge puudutage süstlaotsa ega korgi sisemust. Kaitske süstalt valguse eest. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tohib Loargyst säilitada enne manustamist toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 2 tundi. Pärast seda ei tohi manustamiskõlblikuks muudetud Loargyst enam kasutada ja see tuleb hävitada.	
2. Eemaldage nõelakate. Hoidke süstalt nii, et nõel oleks üles suunatud, ja koputage sõrmega süstla korpusele, et eemaldada kõik õhumullid. Kontrollige visuaalselt, et süstlas sisalduv maht on õige. Ühe süste maht ei tohi ületada 1 ml. Sellisel juhul tuleb teha mitu süstet eri kohtadesse.	
3. Valige süstekoht (kõht, reie külg, õlavarre külg või tagakülg). Vahetage süstekohti annuste vahel. Ärge süstige armkoesse ega punetusega, põletikulistes või turses piirkondadesse. Kui süstite kõhuõnde, vältige vahetult naba ümbritsevat piirkonda. Kui Loargyse ühekordse annuse manustamiseks on vaja üle ühe süsti, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 3 cm kaugusel.	
4. Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud tampooniga ja laske nahal kuivada.	
5. Pigistage valitud süstekohta nahk ettevaatlikult pöidla ja nimetissõrme vahele.	
6. Hoidke süstalt nagu pliatsit või noolemängu noolt. Torgake nõel tõstetud nahka 45–90° nurga all.	
7. Jätkates naha pigistamist, suruge kolb aeglaselt alla, kuni süstal on tühi.	
8. Eemaldage süstal, tõmmates selle otse välja. Laske nahavolt lahti ja suruge õrnalt mõne sekundi jooksul marlitampooni süstekohtale. Pange süstekohtale plaaster, kui vaja.	
9. Asetage kasutatud süstal, nõelad ja korgid teravate esemete mahutisse. Kasutatud viaalid, isegi kui need ei ole tühjad, tuleb hävitada vastavalt kohalikele juhistele.	

Meeldetuletus: Kui vajate määratud koguanuse jaoks mitut süsti, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 3 cm kaugusel. Vajaduse korral korra eespool kirjeldatud protseduuri. Iga süste jaoks kasutage alati uut väikest nõela.

Märkige üles süstimise kuupäev ja kõik süstekohad, kuhu olete süstinud. See aitab teil kasutada järgmiseks süstimiseks erinevat süste kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Loargys on ette nähtud intravenoosseks infusiooniks või subkutaanseks süstimiseks. Loargyse manustamiskõlblikuks muutmisel ja manustamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

Mitte loksutada.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

- Määrake manustatava Loargyse üldkogus (ja vajalike viaalide arv) patsiendi kehamassi ja annuses alusel.
- Eemaldage viaal(id) külmkapist, laske saavutada toatemperatuur.
- Enne manustamist kontrollige viaali visuaalselt, kas selles on tahkeid osakesi ja värvuse muutust.
 - Loargys on värvitu või veidi kollakas või veidi roosakas, selge või veidi opalestsentne vedelik, mis on põhimõtteliselt vaba nähtavatest võõrosakestest.
 - Visake ära viaal (viaalid), mis ei vasta sellele välimusele.
- Tõmmake ette nähtud annus süstlasse.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud säilitamisel 2 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C või kuni 4 tunni jooksul külmkapis temperatuuril 2...8 °C. Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Intravenoosne manustamine

- Lahjendage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et saavutada soovitud infusioonimaht (pegsilarginaasi maksimaalne kontsentratsioon 0,5 mg/ml).
- Manustage intravenoosne infusioon vähemalt 30 minuti jooksul.
- Ärge segage teisi ravimeid Loargysega ega manustage teisi ravimeid samal ajal sama intravenoosse manustamise vooliku kaudu.

Subkutaanne manustamine

- Manustage lahjendamata lahus subkutaanse süstena kõhupiirkonda, reie lateraalsesse osasse või õlavarre küljele või tagaküljele. Vahetage süste kohti annuste vahel.
- Ärge süstige armkoesse ega punetusega, põletikulistesse või turses piirkondadesse.
- Kui süstite kõhuõõnde, vältige vahetult naba ümbritsevat piirkonda.
- Kui Loargyse ühekordse annuse manustamiseks on vaja üle ühe süsti, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 3 cm kaugusel.

Visake ravimi kasutamata osa ära.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

IV LISA

**EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL
TINGIMUSTEL ANDMISE KOHTA**

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.