

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Loargys 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Loargys koostuu kobolttisubstituoidusta rekombinantista ihmisen arginaasi 1 -entsyymistä, jota tuotetaan *Escherichia coli* -soluissa ja joka on kovalenttisesti konjugoitunut metoksipolyetyleeniglykoliin (mPEG).

Loargys-valmisteen vahvuudessa on otettu huomioon pegtsilarginaasin arginaasiosan määrä huomioimatta mPEG-kantaja-ainetta.

Yksi 0,4 ml:n injektio-pullo sisältää 2 mg pegtsilarginaasia (5 mg pegtsilarginaasia/ml).
Yksi 1 ml:n injektio-pullo sisältää 5 mg pegtsilarginaasia (5 mg pegtsilarginaasia/ml).

Tämän lääkkeen tehoa ei tule verrata saman terapeuttisen luokan toisen pegyloidun tai pegyloimattoman proteiinin voimakkuuteen (ks. 5.1 jakso).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (injektio/infuusio)

Väritön tai hieman kellertävä tai hieman vaaleanpunainen, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen neste.

pH: 7,0–7,6

Osmolaliteetti: 250–305 mOsm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Loargys on tarkoitettu arginaasi 1:n puutoksen (ARG1-puutos) eli hyperargininemian hoitoon aikuisilla, nuorilla ja vähintään 2-vuotiailla lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta perinnöllisiä aineenvaihduntasairauksia sairastavien potilaiden hoidosta, ja kyseistä kokemusta omaavan lääkärin tulee myös valvoa hoitoa.

Annostus

Loargys on tarkoitettu ARG1-puutosta sairastavien potilaiden pitkäaikaiseen hoitoon yhdessä yksilöllisen sairauden hallinnan, kuten ruokavalion proteiininrajoituksen, aminohappolisän ja farmakologisen hoidon, kuten typensitojalääkityksen, kanssa.

Loargys annetaan samalla annoksella joko laskimonsisäisenä infuusiona tai injektiona ihon alle. Kliinisissä tutkimuksissa hoito aloitettiin laskimonsisäisenä antona, minkä jälkeen siirryttiin ihonalaiseen annosteluun aikaisintaan kahdeksan viikon kuluttua (ks. 5.1 kohta).

Loargysin suositeltu aloitusannos on 0,1 mg/kg viikossa. Hoitotavoitteiden saavuttamiseksi annosta voidaan suurentaa tai pienentää 0,05 mg/kg kerrallaan. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu yli 0,2 mg/kg:n annoksia viikossa ARG1-puutoksen hoidossa.

Ennen hoidon aloittamista mitataan plasman arginiinipitoisuus lähtötilanteessa. Hoidon aloittamisen jälkeen viikoittainen annos säädetään annoksen saamista edeltävien plasman arginiinipitoisuuksien perusteella plasman arginiinin pitämiseksi normaalin vaihteluvälin sisällä. Normaalin vaihteluvälin sisällä olevan ajan maksimoimiseksi annoksen säätämällä on pyrittävä siihen, että annosta edeltävä plasman arginiinipitoisuus on lähellä normaalin vaihteluvälin ylärajaa (ks. kohta 5.1). Annosta on yleensä säädettävä kahden peräkkäisen mittauksen perusteella, ja ensimmäinen tällainen arviointi on tehtävä neljän viikon kuluttua lääkkeen antamisesta. On suositeltavaa seurata plasman arginiinipitoisuutta viikoittain kahden viikon ajan annoksen muuttamisen jälkeen annosmuutoksen vaikutuksen arvioimiseksi.

Kun yksilöllinen annostasoa on vahvistettu, suositellaan, että plasman arginiinipitoisuutta seurataan tavanomaisten kliinisten seurantakäyntien mukaisesti enintään 3–6 kuukauden välein.

Loargys-hoitoa saavien potilaiden arginiinipitoisuuden seuraamiseksi on käytettävä varmennettuja menetelmiä, sillä tavanomaiset menetelmät eivät riitä pegtylarginiinin jäljellä olevan entsyymiaktiivisuuden kontrollointiin näytteenoton jälkeen. Tämä voi johtaa keinotekoiseen alhaiseen arginiinipitoisuuteen ja annoksen virheelliseen säätämiseen (ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtaminen

Jos annos jää väliin, Loargys annetaan mahdollisimman pian. Potilaalle ei saa antaa kahta annosta väliin jääneen annoksen korvaamiseksi, ja antokertojen välillä on oltava vähintään neljä päivää.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Loargysin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan suositeltuun Loargysin annostusohjelmaan (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Loargysin turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan suositeltuun Loargysin annostusohjelmaan (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annostus vähintään 2-vuotiaille lapsille on sama kuin aikuisille.

Loargysin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Loargys annetaan laskimonsisäisenä infuusiona tai injektiona ihon alle, ja sitä saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Vaihtoehtoa, jossa potilas itse tai joku muu henkilö potilaan lähipiiristä antaa injektion, voidaan mahdollisuuksien mukaan harkita vähintään kahdeksan viikon hoidon jälkeen, kun vakaa ylläpitoannos on vahvistettu ja yliherkkyysoireiden riski on arvioitu pieneksi (ks. kohta 4.4). Potilaan tai pistoksen antavan potilasta hoitavan henkilön on saatava riittävästi asianmukaista opastusta, ennen kuin hän voi antaa injektion.

Loargys-injektiopullo on kertakäyttöinen.

Loargys-valmisteen kokonaisannos ja volyymi (ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä) määräytyy potilaan painon (kg) ja annostason (mg/kg) perusteella.

- Kokonaisannos lasketaan halutun annostason mukaan mg/kg ja potilaan paino pyöristettynä kokonaislukuun.

Kokonaisannos (mg) = potilaan paino (kg) x annostaso (mg/kg)

- Annettavan liuoksen volyymi lasketaan lasketun kokonaisannoksen ja liuoksen vahvuuden perusteella. Laskettu volyymi pyöristetään lähimpään 0,1 millilitraan.

Loargysin volyymi (ml) =
$$\frac{\text{Kokonaisannos (mg)}}{\text{Liuoksen vahvuus (5 mg/ml)}}$$

- Tarvittavien injektioipullojen määrä lasketaan Loargys-valmisteen lasketun volyymin perusteella. Yksi Loargys-injektiopullo sisältää 0,4 ml tai 1 ml liuosta.

Laskimonsisäiseen lääkkeenantoon

- Laskimonsisäisenä infuusiona annettuna Loargys on laimennettava ja annettava vähintään 30 minuuttia kestäväenä infuusiona.
- Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ihonalaiseen lääkkeenantoon

- Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ja annosta.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyysoireet

Loargys-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt yliherkkyysoireita (kuten kasvojen turvotusta, ihottumaa, punoitusta). Reaktiot ilmenivät yleensä muutaman ensimmäisen annoksen yhteydessä, ks. lisätietoja kohdasta 4.8.

Loargys-hoito on aloitettava lääketieteellisessä valvonnassa, jotta yliherkkyysoireiden varalta voidaan antaa asianmukaista lääketieteellistä hoitoa.

Jos potilaalle kehittyy yliherkkyysoire, on huolehdittava asianmukaisesta hoidosta ja seurattava potilasta, kunnes merkit ja oireet ovat hävinneet. Yliherkkyysoireiden hoitoon voi kuulua infuusion tilapäinen keskeyttäminen, infuusionopeuden alentaminen ja/tai antihistamiini- ja/tai kortikosteroidihoito. Esilääkitystä antihistamiinilla ja/tai kortikosteroidilla on harkittava, jos potilas on aiemmin saanut yliherkkyysoireen pegtysilarginaasihoidon yhteydessä.

Jos lääkkeen antaa joku muu henkilö kuin terveydenhoitoalan ammattilainen, potilaalle on kerrottava vakavien yliherkkyysoireiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, yleistyneestä urtikariasta, puristuksen tunteesta rinnassa, hengityksen vinkumisesta ja hypotensiosta. Jos vakavan yliherkkyysoireen oireita ilmenee, potilasta on neuvottava lopettamaan lääkkeen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin tai ensiapuun. On harkittava lääkkeiden määräämistä mahdollisen vakavan yliherkkyysoireen hoitoon.

Plasman arginiinipitoisuuden seuranta

Pegtysilarginaasi häiritsee arginiinipitoisuuksien tavanomaista laboratorioanalyysiä, mikä johtaa virheellisen alhaisiin mittausravoihin keräyksen jälkeisen arginiinin hajoamisen vuoksi. Testauslaboratoriolle on ilmoitettava, että potilasta hoidetaan lääkkeellä, joka metaboloituu ja vähentää arginiinipitoisuutta. Loargys-hoitoa saavilla potilailla on käytettävä vaihtoehtoisia validoituja näytteenottomenetelmiä arginiinin mittaamiseksi. Tällaisia ovat muun muassa CE-merkityt vereneräysputket, jotka sisältävät entsyymin salpaajaa nor-NOHAa.

Potilasryhmät, joita ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavilla tietoja keski-ikäisistä tai iäkkäistä potilaista, joilla on pitkäaikaisia motorisia toimintahäiriöitä, tai pelkästään ruokavalion proteiininrajoitusta noudattavista potilaista, joiden arginiinipitoisuus on lähes 200 µM. Kliinisen lääketutkimuksen populaatiossa havaittujen hoitovaikutusten ekstrapolointi on epäselvää (ks. 5.1 jakso). Hyöty ja riskit on määritettävä yksilöllisesti näillä potilailla.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) annosta kohden eli se on käytännössä kaliumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Pegtysilarginaasi on rekombinantti ihmisen entsyymi, joten sytokromi P450 -välitteisiä lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pegtysilarginaasin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja tai on vain vähän tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Pegtsilarginaasin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö pegtsilarginaasi ihmisten tai eläinten maitoon.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Loargys-hoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeissa pegtsilarginaasi vaikutti siittiöiden tuotantoon ja heikensi naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Loargysilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa oli yliherkkyys (12,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi perustui 48:n ARG1-puutosta sairastavan potilaan (8 aikuista ja 40 lasta, jotka olivat iältään 2–31 vuotta) altistumiseen kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, kun hoidon kesto oli enintään noin neljä vuotta (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan alla olevassa taulukossa 1. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintyvyydsluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Koska lääketurvallisuuden ARG1-puutosta sairastavien populaatietietokanta on kooltaan pieni (N=48), melko harvinaisten, harvinaisten ja hyvin harvinaisten haittavaikutusten yleisyyttä ei voitu arvioida luotettavasti.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektiokohdan reaktio

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita, joihin liittyi oireita, kuten kasvojen turvotusta, ihottumaa ja ihon punoitusta, on ilmoitettu. Kliinisissä tutkimuksissa Loargys-hoitoa laskimonsisäisesti saaneista potilaista 6:lla 48:sta (12,5 %) oli merkkejä ja oireita, jotka joko vastaavat yliherkkyysreaktiota tai voivat liittyä siihen. Reaktiot ilmenivät yleensä ensimmäisten annosten yhteydessä. Reaktiot olivat lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät itsekseen tai nopeasti tavanomaisella lääketieteellisellä hoidolla annetun hoidon jälkeen. Yksikään reaktioista ei johtanut hoidon lopettamiseen. Kliinisissä tutkimuksissa esilääkitystä muilla kuin sedatiivisilla antihistamiineilla harkittiin yksilöllisesti ennen valmisteen antamista (ks. kohta 4.4).

Injektiokohdan reaktiot

Loargys-hoitoa saaneista potilaista 8,8 prosentilla (3/34) raportoitiin pistoskohdan reaktioista ihon alle annetun injektion jälkeen. Sen merkkejä ja oireita ovat punoitus, turvotus ja ihottuma injeksiokohdassa. Pistoskohdan reaktiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä, ja ne hävisivät itsekseen tai tavanomaisella lääketieteellisellä hoidolla ilman että hoitoa tarvitsi keskeyttää.

Immunogeenisuus

Pegyloituihin terapeuttisiin proteiineihin liittyen voi esiintyä immunogeenisuutta. Havaittujen lääkemolekyyliä vastaan muodostuvien vasta-aineiden ilmaantuvuus riippuu suuresti testin herkkyudesta ja spesifisyydestä. Kaikissa pegtsilarginaasia ARG1-puutoksen hoidossa tarkastelevissa kehitysohjelmassa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 12 potilasta 48:sta (25 %) todettiin kokeissa olevan positiivisia PEG:tä ja/tai pegtsilarginaasin proteiini-osaa vastaan muodostuvien lääkevasta-aineiden suhteen. Suurin osa lääkevasta-aineista havaittiin pian ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen. Kliinisen kehitysohjelman aikana ei ollut saatavilla testiä neutraloivien vasta-aineiden havaitsemiseksi. Lääkevasta-aineiden esiintyminen oli luonteeltaan tilapäistä, ja vasta-aineet hävisivät hoidon jatkuessa. Lääkevasta-aineiden esiintymiseen liittyi Loargysin farmakokinetiikkaan (PK) ja farmakodynamiikkaan (PD) liittyviä ohimeneviä muutoksia ARG1-puutosta sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Suurin osa pegtsilarginaasilla hoidetuista potilaista ARG1-puutoksen hoitoa koskevassa kehitysohjelmassa oli lapsipotilaita (88 prosenttia (40/48) 2–18-vuotiaita). Näin ollen turvallisuusosiossa esitettyä pegtsilarginaasin turvallisuusprofiilia pidetään edustavana yli 2-vuotiailla lapsipotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen mahdolliset vaikutukset liittyvät todennäköisesti pegtsilarginaasin korostuneeseen farmakologiseen vaikutukseen, joka johtaa epätavallisen alhaiseen plasman arginiinipitoisuuteen (ks. kohta 5.3).

Onkologian vaiheen 1 tutkimuksessa, johon osallistui potilaita, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, yksi koehenkilö sai epähuomiossa 1,6 mg/kg pegtsilarginaasia (mikä on 16 × suositeltu aloitusannos 0,1 mg/kg ARG1-puutosta sairastavilla potilailla). Tutkittavalle kehittyi yliannostuksen seurauksena pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja väsymystä, ja sitä hoidettiin onnistuneesti laskimonsisäisellä tukihoidolla ilman jälkiseurauksia.

Potilaita, joiden epäillään saaneen yliannoksen, on seurattava tiiviisti ja on aloitettava yleiset tukitoimenpiteet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit.

ATC-koodi: A16AB24

Vaikutusmekanismi

ARG1-puutos on perinnöllinen aineenvaihduntasairaus, jolle on tyypillistä arginaasi 1 -entsyymin puutos ja johon liittyy plasman arginiinipitoisuuden pysyvä suurentuminen, joka aiheuttaa sairauden oireita ja kliinisten oireiden etenemistä.

Pegtsilarginaasi on kobolttisubstituoitu rekombinantti ihmisen arginaasi 1 -entsyymi, joka on konjugoitu 5 kDa mPEG -kantaja-aineella ja jonka korvautumisaste on 6–12 moolia mPEG:tä yhtä proteiinimoolia kohti. Konjugoituneen proteiinin molekyylimassa on noin 224–344 kDa. mPEG-kantaja-aine vähentää pegtsilarginaasin puhdistumaa, jolloin puoliintumisaika pitenee ja entsyymin toiminta säilyy. Pegtsilarginaasin on tarkoitus korvata ARG1-puutosta sairastavilla potilailla puutteellinen ihmisen arginaasi 1-entsyymin toiminta. Pegtsilarginaasin on osoitettu vähentävän nopeasti ja kestävästi plasman arginiinipitoisuutta ja muuntavan sen ureaksi ja ornitiiniksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pegtsilarginaasin PD-vaikutuksia arvioitiin ARG1-puutosta sairastavilla aikuisilla ja lapsipotilailla erilaisilla annoksilla, jotka annettiin sekä laskimonsisäisesti että ihon alle.

Kun pegtsilarginaasi annettiin laskimoon, plasman arginiinipitoisuus laski varhaisessa vaiheessa ja nadiirin (alin arginiinipitoisuus) saavuttamisen mediaani oli 2–5 tuntia. Plasman arginiinipitoisuuden odotetaan saavuttavan vakaan tilan viikolla 8 tai sitä ennen (ks. kuva 1). Lähtötilanteen plasman arginiiniarvon tai antoreitin ei odoteta vaikuttavan näiden pitoisuuksien saavuttamiseen kuluvaan aikaan.

Plasman arginiinipitoisuudet pysyivät hallinnassa sen jälkeen, kun laskimonsisäisestä lääkkeenannosta siirryttiin ihonalaiseen antotapaan samalla annoksella, ja ihonalainen antotapa johti pegtsilarginaasin aiheuttamiin harvempiin ja kestoaltaan lyhyempiin hypoargininemia-epäilyihin.

Pegtsilarginaasihoidon yhteydessä osoitettiin, että plasman ornitiinipitoisuus suureni merkittävästi ja plasman guanidiiniyhdisteiden pitoisuus väheni.

Pegtsilarginaasihoido ei suoraan kohdistu plasman kohonneisiin ammoniakkipitoisuuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pegtsilarginaasin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (CAEB1102-300A, tutkimus 300A), johon osallistui 32 iältään 2–29-vuotiaasta ARG1-puutosta sairastavaa potilasta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan pegtsilarginaasia tai lumelääkettä laskimoon kerran viikossa, kun aloitusannos oli 0,1 mg/kg, jota titrattiin 0,05–0,2 mg:aan/kg. Kaikki potilaat jatkoivat aiemmin määritettyä ruokavaliohoitoa ja ammoniakkinsitojalääkitystä koko tutkimusjakson ajan.

Ensisijaisena päätetapahtumana arvioitiin plasman arginiinipitoisuuden vähenemistä lähtötilanteesta pegtsilarginaasilla hoidetuilla tutkittavilla verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 24. Keskeiset toissijaiset

päätetapahtumat, joissa arvioitiin toiminnallista liikkuvuutta, olivat karkeamotoriikan arvioinnin osa E (Gross Motor Function Measure, GMFM-E, käveleminen, juokseminen, hyppääminen) ja kaksi minuuttia kestävä kävelytesti (2MWT). Toissijaisina päätetapahtumina arvioitiin myös niiden potilaiden osuutta, joiden plasman arginiinipitoisuus oli hoitosuosituksen tavoitetason (< 200 µM) alapuolella ja normaalin vaihteluvälin sisällä, sekä vaikutusta GMFM-arvioinnin osaan D (GMFM-D, seisominen).

Pegtsilarginaasihoito vähensi plasman arginiinipitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,0001$) 24 viikon hoidon jälkeen (taulukko 2 ja kuva 1). Plasman arginiinipitoisuus oli alle suositusten mukaisen tavoitetason ja normaalin vaihteluvälin sisällä 90,5 prosentilla pegtsilarginaasilla hoidetuista potilaista, kun lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava osuus oli 0 prosenttia (taulukot 2 ja kuva 1).

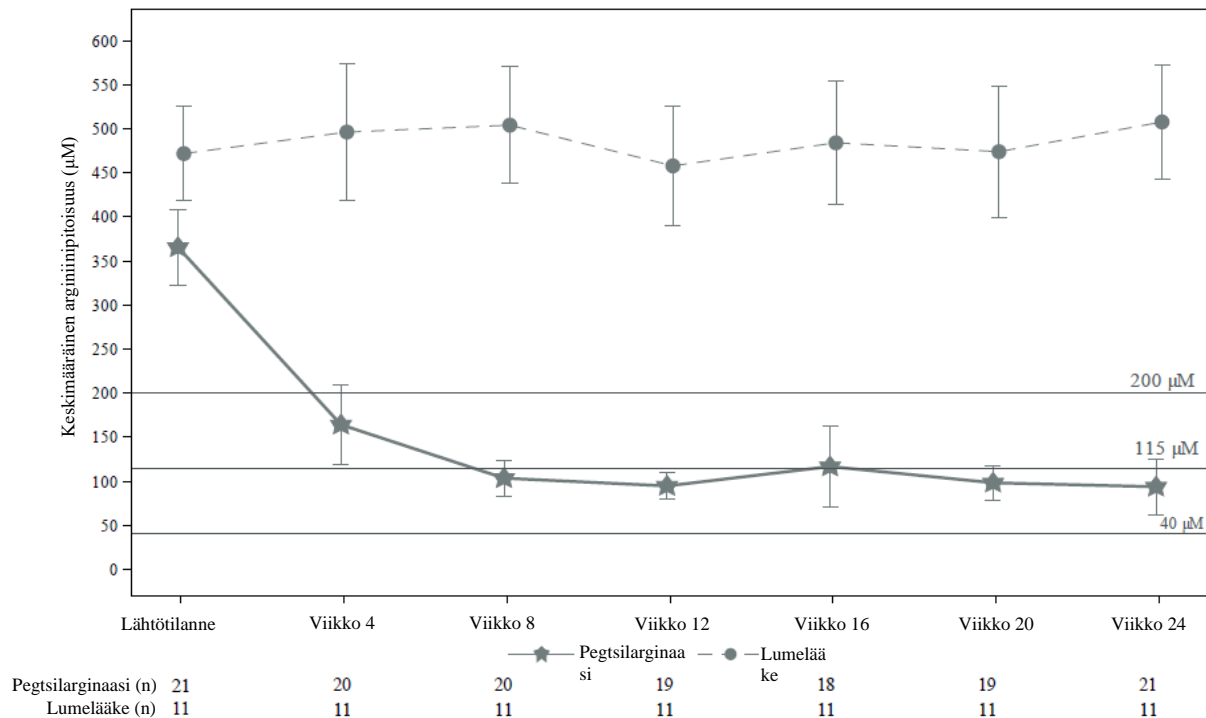
Taulukko 2: Plasman arginiinipitoisuuden päätetapahtumien analyysi tutkimuksen 300A kaksoissokkoutetun vaiheen aikana

	Pegtsilarginaasi (n=21)		Lumelääke (n=11)	
Ensisijainen päätetapahtuma: Muutos lähtötilanteesta viikolla 24 (logaritminen muutos)				
	Lähtötilanne	Viikko 24	Lähtötilanne	Viikko 24
n	21	21	11	11
Geometrisen keskiarvo (µM) (CV) ^c	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Arvioitu väheneminen viikolla 24 lähtötilanteeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	76,7 % (-146,7%, 300,1%)		0,0 % (-234,4 %, 232,4 %)	
Pegtsilarginaasi Viikolla 24 arvioitu väheneminen lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli) ^a	76,7% (67,1%, 83,5%)			
p-arvo ^a	< 0,0001			
Plasman arginiinipitoisuuden tavoitetason saavuttaneiden tutkittavien osuus viikolla 24				
Suosituksen mukaisen arginiinipitoisuuden tavoitetason saavuttaneiden tutkittavien osuus (< 200 µM)	19 (90,5%)		0 (0 %)	
Arginiinipitoisuuden normaalin tason saavuttaneiden tutkittavien osuus (määritelmä: < 115 µM)	19 (90,5%)		0 (0 %)	

^a Perustuu toistokokeiden sekamalliin (MMMRM), jossa vaikutuksina ovat hoitokäynti, satunnaistettu tutkimushoito sekä hoitokäynnin ja satunnaistetun tutkimushoidon välinen yhteisvaikutus ja kovariaattina lähtötilanne, josta on otettu logaritmi. Oletusarvoisen kovarianssirakenteen tyyppi = rakenteeton. Viikon 24 arvioitu vähennys perustui geometriseen keskiarvoon ja siihen liittyi 95 %:n luottamusväli;

Lyhenteet: CI = luottamusväli, CV = variaatiokerroin.

Kuva 1 Tiivistelmä arginiinipitoisuuksien (μM) geometrisista pienimmän neliösumman keskiarvoista (95 %:n luottamusväli) 168 tunnin kuluttua annoksen jälkeen 300A-tutkimuksen kaksoissokkoviheen aikana



Huomautukset: Plasman arginiinia koskeva lääketieteellinen ohjesuositus: $<200 \mu\text{M}$; normaali vaihteluväli on määritelty kliinisessä tutkimuksessa $40\text{--}115 \mu\text{M}$:ksi. Puuttuviin arvoihin viikolla 24 käytettiin viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (LOCF).

Pegtilarginaasi-hoito johti myös liikuntakyvyn numeroin mitattavissa olevaan paranemiseen lumelääkkeeseen verrattuna 24 viikon jälkeen. Tuloksia arvioitiin suorituskyyvyllä GMFM-E, 2MWT ja GMFM-D-asteikon mukaan (taulukko 3).

Viikolla 24 useimmat pegtilarginaasilla hoidetut tutkittavat täyttivät määritellyt vastekriteerit arginiinin osalta ja useilla liikkuvuuden osa-alueilla. Pegtilarginaasilla hoidetuista 17 arvioidusta tutkittavasta kahdeksan täytti vasteen kriteerit \geq kahdessa neuromotorisen toiminnan arvioinnissa yhdessä plasman arginiinipitoisuuden normalisoitumisen kanssa, ja 6:lla hoitovasteen saaneista henkilöistä ei havaittu huononemista missään arvioinnissa. Ilman pegtilarginaasihoitoa yksikään tutkittava ei täyttänyt kliinistä vastetta koskevia vaatimuksia vähintään kahden kliinisen tuloksen perusteella.

Taulukko 3: Toissijaisten liikuntakykyä koskevien päätapahtumien analyysi tutkimuksen 300A kaksoissokkovaiheen aikana

	Pegtsilarginaasi (n=21)	Lumelääke (n=11)
GMFM-arvioinnin osa E (muutos lähtötilanteesta viikolla 24)		
n	20	11
Keskiarvo (keskihajonta)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
PN-keskiarvo	4,2	-0,4
95 %:n luottamusväli PN-keskiarvolle	0,8, 7,6	-4,9, 4,2
PN-keskiarvo Ero (Pegtsilarginaasi – lumelääke) (95 %:n luottamusväli)	4,6 (-1,1, 10,2)	
2MWT (muutos lähtötilanteesta viikolla 24)		
n	19	10
Keskiarvo (keskihajonta)	7,3 (30,64) metriä	2,7 (19,66) metriä
PN-keskiarvo	7,4	1,9
95 %:n luottamusväli PN-keskiarvolle	-5,0, 19,8	-15,2, 19,1
PN-keskiarvo Ero (Pegtsilarginaasi – lumelääke) (95 %:n luottamusväli)	5,5 (-15,6, 26,7)	
GMFM-arvioinnin osa D (muutos lähtötilanteesta viikolla 24)		
n	20	10
Keskiarvo (keskihajonta)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
PN-keskiarvo	2,7	0,4
PN-keskiarvo Ero (Pegtsilarginaasi – lumelääke) (95 %:n luottamusväli)	2,3 (-0,4, 4,9)	

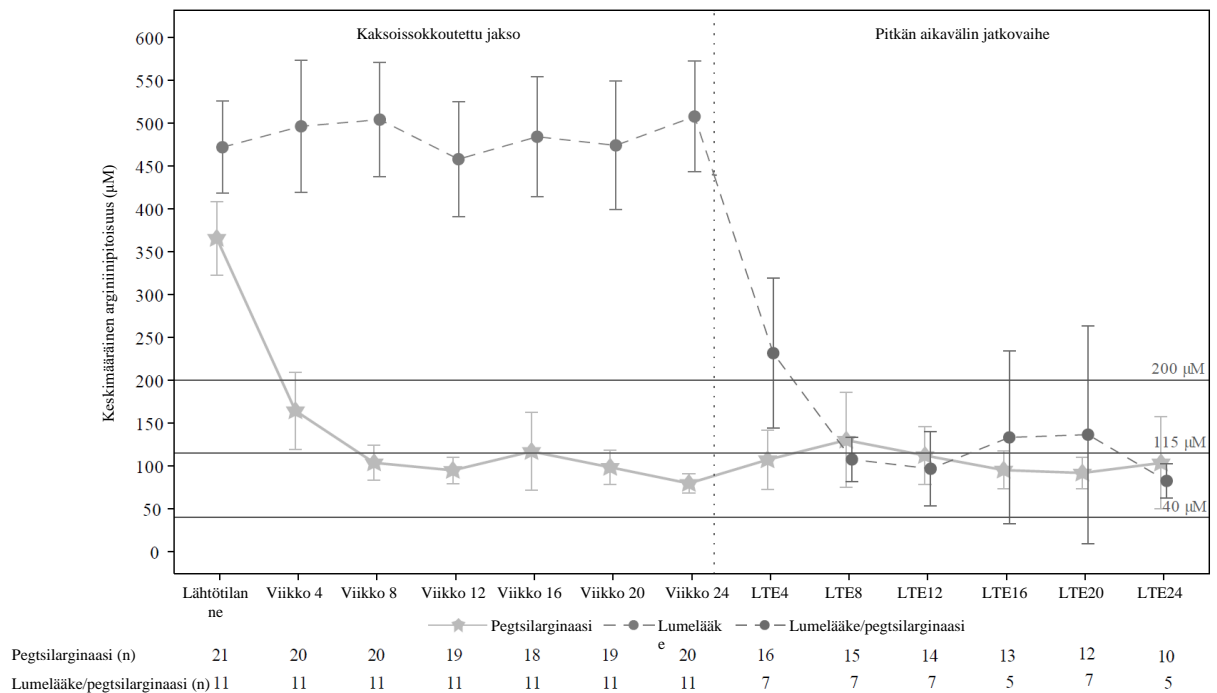
Lyhenteet: 2MWT = 2 minuutin kävelytesti; CI = luottamusväli; GMFM = karkeamotoriikan arviointi; PN-keskiarvo = pienimmän neliösumman keskiarvo, MMRM = toistokokeiden sekamalli; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe.
Huomaus: Ellei toisin mainita, mallipohjaiset arviot (PN-keskiarvot, erot, 95 %:n luottamusvälit ja p-arvot) perustuvat MMRM-analyysiin, johon sisältyy hoitokäynti, satunnaistettu tutkimushoito sekä hoitokäynnin ja satunnaistetun tutkimushoidon välinen yhteisvaikutus ja lähtötilanne kovariaatteina. Oletusarvoisen kovarianssirakenteen tyyppi = rakenteeton.

ARG1-puutoksen pitkäaikainen hoito

300A-tutkimuksen kaksoissokkovaiheeseen osallistuneiden lapsi- ja aikuispotilaiden hoitoa jatkettiin tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa, jossa pegtsilarginaasihoitoa annettiin kerran viikossa. Jatkovaiheeseen osallistui 31 tutkimushenkilöä yhteensä 32 tutkimushenkilöstä (n=20 sai pegtsilarginaasia ja n=11 lumelääkettä). Pegtsilarginaasia aiemmin saaneilla tutkimuspotilailla lääkkeen antotapa muutettiin ihonalaiseen antoon aikaisintaan kahdeksan viikkoa laskimonsisäisen hoidon jälkeen. Pegtsilarginaasialtistuksen keston mediaani oli 31 viikkoa (vaihteluväli: 1–102 viikkoa).

Pegtsilarginaasia aiemmin saaneiden tutkimushenkilöiden plasman arginiinipitoisuus, GMFM-asteikon E ja D-osan pisteet sekä 2MWT-arvot paranivat pitkäkestoisesti tutkimuksen avoimen jatkovaiheen aikana. Alun perin lumelääkehoitoon satunnaistetuilla ja avoimen jatkovaiheen aikana pegtsilarginaasilla hoidetuilla tutkimushenkilöillä plasman arginiinipitoisuuksien keskiarvo pieneni lähtötilanteesta samankaltaisesti (kuva 2).

Kuva 2 Tiivistelmä keskimääräisistä arginiinipitoisuuksista (μM) 168 tunnin kuluttua annoksen jälkeen 300A-tutkimuksen kaksoissokkoutetun ja pitkän aikavälin jatkovaiheen aikana



Huomautukset: Keskiarvon 95 %:n luottamusväli esitetty; Plasman arginiinipitoisuutta koskeva lääketieteellinen ohjesuositus: $<200 \mu\text{M}$; normaali vaihteluväli on määritelty kliinisessä tutkimuksessa $40\text{--}115 \mu\text{M}$:ksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Loargys-valmisteen käytöstä hyperargininemian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhtenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Pegsilarginaasin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin ARG1-puutosta sairastaville aikuis- ja lapsipotilaille tehdyn laskimonsisäisen ja ihonalaisen annon jälkeen. Pegsilarginaasin farmakokinetiikan määrittämiseen on käytetty populaatiofarmakokineettistä analyysia.

Seuraavat farmakokineettiset parametrit määritettiin vakaassa tilassa lopullisen populaatiofarmakokineettisen mallin avulla (taulukko 4). Lopullinen farmakokineettinen malli perustui tietoihin, jotka on saatu 20 naispuoliselta ja 17 miespuoliselta tutkittavalta, joiden ikä oli 2–31 vuotta ja paino $12,2\text{--}76,7 \text{ kg}$. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen vaihteluväli oli $0,015\text{--}0,2 \text{ mg/kg}$. Mallissa simuloitu annos oli $0,1 \text{ mg/kg}$ 5 viikon ajan.

Taulukko 4: Farmakokineettiset parametrit vakaassa tilassa

	Pegtsilarginaasi	
	Laskimonsisäisesti	Ihon alle
Vakaan tilan altistus [C _{max} (µg/ml)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Vakaan tilan altistus [AUC ₀₋₁₆₈ (h*µg/ml)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
T _{max} (h)**	0,25 [^]	34 (22,0 - 46,0)

Lyhenteet: AUC₀₋₁₆₈=pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 0:sta 168 tuntiin; C_{max}=suurin havaittu pitoisuus; t_{1/2}=puoliintumisaika; T_{max}=aika enimmäispitoisuuden saavuttamiseen

* Esitetyt tiedot ovat geometrinen keskiarvo ja geometrinen variaatiokerroin (%)

** Tiedot esitetty muodossa [mediaani (vaihteluväli)]

[^] Laskimonsisäisessä annostelussa Tmax vastaa ensimmäisen mitatun farmakokineettisen näytteen ajankohtaa. Näissä simulaatioissa ensimmäinen farmakokineettinen näyte määritettiin otettavaksi infuusion lopussa (0,25 tuntia annoksen jälkeen) kaikilta tutkittavilta, joilla ei ollut vaihtelua.

Simulaatioita tehtiin potilaalle, jonka paino oli 31 kg.

Imeytyminen

Ihon alle annon jälkeen keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 57 prosenttia, ja enimmäispitoisuus saavutettiin noin 34 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Altistuminen pegtsilarginaasille suurenee suurin piirtein annossidonnaisesti, ja farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 0,04–0,2 mg/kg laskimoon annettuna ja 0,06–0,2 mg/kg ihon alle annettuna. Viikoittaisen annostelun jälkeen havaittiin vähäistä kertymistä.

Jakautuminen

Pegtsilarginaasi jakautuu pääasiassa verenkiertoon, ja sen jakautumistilavuus on noin 47 ml/kg, mikä vastaa ihmisen seerumin tilavuutta. Farmakokinetiikkaa kuvattiin parhaiten populaatiofarmakokineettisellä mallilla, joka koostuu kahdesta osasta (sentraalinen ja perifeerinen).

Eliminaatio

Pegtsilarginaasi on pegyloitu rekombinantti ihmisen entsyymi. Jotta lääkevalmiste voitaisiin antaa kerran viikossa, PEG:tä on käytetty kantaja-aineena pidentämään pegtsilarginaasin puoliintumisaikaa endogeeniseen arginaasiin verrattuna. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella pegtsilarginaasin puoliintumisaika on noin 50 tuntia. Entsyymien odotetaan metaboloituvan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisesti. Pegtsilarginaasissa käytetään 5 kDa PEG:tä, joka eliminoituu munuaisten glomerulussuodatuksen kautta potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Erityisryhmät

Iän ja sukupuolen ei havaittu olevan merkittäviä kovariaatteja, kun ruumiinpaino otettiin huomioon. PEG:iin kohdistuvia lääkevasta-aineita pidettiin tärkeänä kovariaationa puhdistumassa. Tätä vaikutusta havaittiin kuitenkin aloitusannoksilla, ja on odotettavissa, että ne eivät vaikuta vakaassa tilassa tapahtuvaan altistumiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Pegtsilarginaasia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että PEG:n eliminaatio vähenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Maksan vajaatoiminta

Pegtsilarginaasia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Muutoksia entsyymien puhdistumassa on odotettavissa, koska pegtsilarginaasi metaboloituu katabolisesti.

Paino

Kaiken kaikkiaan painon vaikutus pegtsilarginaasialtistumiseen oli vähäinen (< 20%), kun annostus perustuu painoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinten toksikologia ja/tai farmakologia

Pegtsilarginaasilla kerta-annoksella ja toistetulla annoksella tehdyissä toksisuustutkimuksissa sekä kehitystutkimuksissa ja lisääntymistoksisuustutkimuksissa terveillä eläimillä (hiirillä, rotilla, kaneilla ja apinoilla) havaittiin annoksesta riippuvaa ja haitallista ruokahaluttomuutta sekä painonnousun vähenemistä, joka johtui merkittävästä ja pysyvästä arginiinin laskusta normaalin vaihteluvälin alapuolelle. Löydökset olivat kuitenkin palautuvia lääkkeenannon päätyttyä.

Pegtsilarginaasilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa havaittiin urosten lisääntymistoksisuutta yhdellä lajilla, terveillä nuorilla rotilla. Keskeisiä haittavaikutuksia annostasolla $\geq 0,3$ mg/kg olivat kivesten, rakkularauhasten, lisäkivesten ja eturauhasen painon vähentyminen sekä siementiehyiden surkastuma. Urosrottien elinten painoa koskevat löydökset olivat palautuvia. Histopatologia vahvisti löydökset kiveksissä ja lisäkiveksissä. Löydökset eivät olleet palautuvia kuuden viikon palautumisajan aikana. On kuitenkin syytä panna merkille, että normaali siittiökierto on yhdeksän viikkoa. Nämä vaikutukset voivat johtua korostuneesta farmakologiasta terveillä eläimillä, joiden kiertävä arginiinitaso on lähtötilanteessa normaali. Löydösten merkitys ihmisille on kuitenkin epäselvä.

Lisääntymis- ja kehitystoksikologia

Pegtsilarginaasi-valmisteella rotilla ja kaneilla, joiden kiertävä arginiinitaso on normaali, tehdyt tutkimukset osoittivat emoon kohdistuvan lisääntymistoksisuuden, joka liittyy plasman arginiinipitoisuuksien pysyvään laskuun normaalin vaihteluvälin alapuolelle tiineyden aikana. Pitkittyneeseen korostuneeseen farmakologiaan liittyviä toksisia vaikutuksia tiineillä eläimillä olivat emon painon lasku, vähentynyt ruoankulutus, kohdun keskimääräisen painon alentuminen ja sekundaarisena näihin liittyvä sikiön kasvun hidastuminen.

Pre- ja postnataalista kehitystä tarkastelevissa toksikologisissa tutkimuksissa rotilla, joiden veren arginiinipitoisuus on normaali, urospuolisissa imetyksessä olevissa rotanpoikasissa, joiden emo sai 1 mg/kg pegtsilarginaasia (noin seitsemän kertaa ihmisen altistuminen AUC:n perusteella), havaittiin vajetta, joka mahdollisesti johtui korostuneeseen farmakologiaan liittyvistä sekundaarisista vaikutuksista eläimillä, joiden kiertävät arginiinitasot ovat normaalit (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Terveillä eläimillä, joiden kiertävät arginiinitasot olivat normaalit, tehdyissä hedelmällisyysarvioinneissa urosrotille annettu 1 mg:n/kg suuruinen annos vähensi siittiöiden tuotantoa ja liikkuvuutta. Lisäksi lääkettä saamattomilla naarasrotilla, jotka oli paritettu urosten kanssa, jotka olivat saaneet suuruudeltaan 1 mg/kg annoksen 8 viikkoa ennen parittelua, pegtsilarginaasiin liittyvät vaikutukset vähensivät merkittävästi kohdun implantaatiopaikkojen määrää ja lisäsivät implantaatiota edeltäviä menetyskiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Dikaliumfosfaatti
Glyseroli
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

Loargys säilyy 2 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C) jääkaapista ottamisen jälkeen.

Valmistamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän kahden tunnin ajan enintään 25 °C:n huoneenlämmössä tai enintään neljä tuntia, jos valmistetta säilytetään jäädytettynä 2–8 °C:n lämpötilassa. Jos valmistetta ei käytetä näiden aikarajojen kuluessa, se on hävitettävä. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytys jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Valmistetun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kukin pakkaus sisältää yhden injektio pullon, jossa on 0,4 ml tai 1 ml injektio-/infuusionestettä.

0,4 ml injektio-/infuusionestettä tyyppin 1 lasisessa 3 ml:n injektio pullossa, jossa on Fluorotec-pinnoitettu klooributylikumitulppa, alumiinisineti ja sininen repäisykorkki.

1 ml injektio-/infuusionestettä tyyppin 1 lasisessa 5 ml:n injektio pullossa, jossa on Teflon-pinnoitettu klooributylikumitulppa, alumiinisineti ja sininen repäisykorkki.

Pakkauskoko: 1 injektio pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä ravista.

Loargys annetaan laskimonsisäisenä infuusiona tai injektiona ihon alle, ja sitä saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen. Vaihtoehtoa, jossa potilas itse tai potilasta hoitava henkilö voi antaa injektion, voidaan mahdollisuuksien mukaan harkita (ks. kohta 4.2).

Loargysin valmistelussa ja annossa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Valmisteluohjeet

- Määritä annettavan Loargys-valmisteiden kokonaismäärä (ja tarvittavien injektioipullojen määrä) potilaan painon ja annostason perusteella (ks. kohta 4.2).
- Ota injektioipullo(t) jääkaapista, jotta se lämpenee tai ne lämpenevät huoneenlämpöiseksi.
- Tarkasta injektioipullo silmämääräisesti ennen lääkkeenantoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Loargys on väritön tai hieman kellertävä tai hieman vaaleanpunainen, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen neste. Siinä ei pitäisi olla näkyviä hiukkasia. Injektioipullot, jotka eivät vastaa tätä ulkonäköä, on hävitettävä.
- Vedä suunniteltu annos ruiskuun. Ks. kohdasta 6.3 säilytysolosuhteet.

Laskimonsisäiseen lääkkeenantoon

- Lääke laimennetaan natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä, jotta saavutetaan haluttu infuusiomäärä (pegsilarginaasin enimmäispitoisuus on 0,5 mg/ml).
- Annetaan laskimonsisäisenä infuusiona vähintään 30 minuutin ajan.
- Älä sekoita muita lääkevalmisteita Loargys-valmisteeseen tai infusoi muita lääkevalmisteita samanaikaisesti saman infuusioreitin kautta.

Ihonalaiseen lääkkeenantoon

- Anna laimentamaton liuos ihonalaisena injektiona vatsaan, reiden ulkosivuun tai olkavarren etu- tai takaosaan. Vaihda injektiokohtaa annosten välillä. Älä pistä lääkettä punoittavaan, tulehtuneeseen tai turvonneeseen kohtaan.
- Vatsan alueelle pistettäessä napaa välittömästi ympäröivää aluetta vältettävä.
- Jos yhtä Loargys-annosta varten tarvitaan enemmän kuin yksi injektio, injektiokohtien on oltava vähintään 3 cm:n etäisyydellä toisistaan.

Hävitä käyttämätön osa lääkkeestä.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Immedica Pharma AB
113 63 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Unimedica AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Ruotsi

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Tukholma
Ruotsi

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Loargysin tuomista kunkin jäsenvaltion markkinoille myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa perehdytysohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut mahdolliset näkökohdat.

Perehdytysohjelman tarkoituksena on antaa muille kuin terveydenhuollon ammattilaisille (potilaille ja heitä hoitaville henkilöille) ohjeita asianmukaisista antotekniikoista, jotta voidaan vähentää lääkitysvirheiden mahdollista riskiä ja minimoida vakavan yliherkkyysoireiden mahdollinen riski.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Loargysia markkinoidaan, kaikille potilaille tai hoitajille, joiden odotetaan antavan Loargysia ihonalaisena injektiona kotona, toimitetaan seuraava perehdytysaineisto:

- Injektio-ohje potilaille ja hoitajille

Tämä potilaille ja hoitajille tarkoitettu perehdytysaineisto sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- Ohjeet Loargysin asianmukaisesta käsittelystä, valmistelusta ja antamisesta lääkitysvirheiden riskin vähentämiseksi.
- Yksityiskohtainen kuvaus Loargysin valmistelusta ja antamisesta.
- Kuvaus vaikeiden yliherkkyysoireiden merkeistä ja oireista.
- Kuvaus suositellusta toimintatavasta, jos yliherkkyysoireita ja oireita ilmenee.
- Tietoa haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä, yliherkkyys ja lääkitysvirheet mukaan luettuina.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Tietojen keräämiseksi pitkän aikavälin tehosta/kliinisistä tuloksista pegtsilarginaasilla hoidetuilla potilailla, joilla on arginaasi 1:n puutos (ARG1-puutos), myyntiluvan haltijan on tehtävä rekisteristä saatavaan aineistoon perustuva potilastutkimus sekä toimitettava tutkimuksen tulokset.</p>	<p>Vuosittain (vuotuisen uudelleenarvioinnin yhteydessä)</p>
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen ei-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta pegtsilarginaasin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä voidaan luonnehtia tarkemmin, myyntiluvan haltijan on tehtävä arginaasi 1:n puutosta (ARG1-puutos) sairastavia potilaita koskeva rekisteristä saatavaan aineistoon perustuva tutkimus ja toimitettava sen tulokset.</p>	<p>Vuosittain (vuotuisen uudelleenarvioinnin yhteydessä)</p>
<p>Jotta pegtsilarginaasin pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta voidaan luonnehtia tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta CAEB1102–300A, joka on vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus pegtsilarginaasin tehosta ja turvallisuudesta aikuisilla, nuorilla ja lapsilla, joilla on arginaasi 1:n puutos (ARG1-puutos).</p>	<p>31. maaliskuuta 2024</p>
<p>Jotta pegtsilarginaasin pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta voidaan luonnehtia tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta CAEB1102–102A, joka on avoin jatkotutkimus, jossa arvioidaan pegtsilarginaasin pitkäaikaista turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa aikuisilla, nuorilla ja lapsilla, joilla on arginaasi 1:n puutos (ARG1-puutos).</p>	<p>31. maaliskuuta 2024</p>
<p>Jotta voidaan varmistaa pegtsilarginaasin turvallisuuden ja tehon asianmukainen seuranta arginaasi 1:n puutoksen (ARG1-puutos) hoidossa aikuisilla, nuorilla ja lapsilla, myyntiluvan haltijan on toimitettava vuosittain päivitettyt tiedot kaikista uusista tiedoista, jotka koskevat pegtsilarginaasin turvallisuutta ja tehoa.</p>	<p>Vuosittain (vuotuisen uudelleenarvioinnin yhteydessä)</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Loargys 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
pegtsilarginaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää 5 mg pegtsilarginaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, kaliumdivetyfosfaattia, dikaliumfosfaattia, glyserolia, kloorivetyhappoa, natriumhydroksidia, injektionesteisiin käytettävää vettä. **Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

Yksi 0,4 ml:n injektiopullo
2 mg / 0,4 ml

Yksi 1 ml:n injektiopullo
5 mg / 1 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä ravista.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle tai laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Immedica Pharma AB
113 63 Tukholma
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Loargys 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
pegtsilarginaasi
s.c., i.v.

2. ANTOTAPA

Ihon alle, laskimoon

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Loargys 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos pegtsilarginaasi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Loargys on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin sinulle annetaan Loargys-valmistetta
3. Miten Loargys-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Loargys-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Loargys on ja mihin sitä käytetään

Loargysin vaikuttava aine on pegtsilarginaasi, joka on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu muunnettu ihmisen entsyymi. Läkettä käytetään aikuisten, nuorten ja vähintään 2-vuotiaiden lasten arginaasi 1:n puutoksen (ARG1-puutos), jota kutsutaan myös hyperargininemiaksi, hoitoon.

ARG1-puutosta sairastavien potilaiden arginaasiksi kutsutun entsyymin pitoisuus on alhainen. Kyseinen entsyymi auttaa säätelemään arginiinipitoisuutta elimistössä. Arginiini on aminohappo, jota keho tarvitsee proteiinien tuotantoon. Säätelemätön arginiini voi kerääntyä elimistöön ja aiheuttaa oireita, kuten lihasten hallintaan liittyviä ongelmia.

Loargysia käytetään yhdessä muiden keinojen kanssa sairauden hallitsemiseksi. Näihin voivat kuulua seuraavat:

- vähäproteiininen ruokavalio
- välttämättömiä aminohappoja sisältävät ravintolisät
- muut sairauden oireiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten elimistön ammoniakkipitoisuutta vähentävät lääkkeet.

Miten Loargys vaikuttaa

Loargys-valmisteen vaikuttava aine pegtsilarginaasi vaikuttaa samalla tavalla kuin luonnollinen arginaasientsyymi, jota ARG1-puutosta sairastavilla potilailla ei ole tai joka toimii puutteellisesti. Tämä alentaa veren arginiinipitoisuutta ja siten lievittää sairauden oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin sinulle annetaan Loargys-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Loargys-valmistetta,

- jos olet aiemmin saanut vaikean allergisen reaktion pegtsilarginaasista tai jostakin muusta tässä lääkkeessä olevasta aineesta (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Loargys voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Allerginen reaktio ilmenee todennäköisimmin muutaman ensimmäisen annoksen jälkeen.

Lopeta injektointi välittömästi ja ota yhteyttä lääkäriin tai päivystyspoliklinikkaan, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vaikean allergisen reaktion oireista: nokkosihottuma, yleistynyt kutina, puristava tunne rinnassa, hengitysvaikeudet tai alhainen verenpaine. Lääkäri voi päättää, että tarvitset lisähoitoa allergisen reaktion ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi.

Hoidon aikana lääkärisi tekee verikokeita tarkistaakseen, mikä Loargys-annos on sinulle sopiva.

Lapset ja nuoret

Lääkettä ei saa antaa alle 2-vuotiaille lapsille, koska ei tiedetä, onko Loargys turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Loargys

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Loargysia ei suositella käytettäväksi, jos olet raskaana.

Ei tiedetä, erittykö lääke rintamaitoon. Jos imetät, kysy lääkäriltäsi neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri auttaa tekemään päätöksen imetyksen lopettamisesta tai hoidosta luopumisesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Loargysilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Loargys sisältää natriumia ja kaliumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton. Tämä lääke sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per annos eli se on käytännössä kaliumiton.

3. Miten Loargys-valmistetta annetaan

Loargysin antaa terveydenhuollon ammattilainen. Lääkäri päättää sinulle annettavan Loargysin määrän.

Loargys-valmisteen suositeltu aloitusannos on 0,1 mg potilaan painokiloa kohti kerran viikossa. Lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta, jotta veren arginiinipitoisuus pysyy hallinnassa. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita tarkistaakseen veren arginiinipitoisuuden ja muuttaa tarvittaessa annosta.

Loargys annetaan infuusiona (tiputuksena) suoraan laskimoon tai injektiona ihon alle, kuten lääkäri katsoo aiheelliseksi.

Lääkäri voi päättää, että Loargys voidaan antaa kotona injektiona ihon alle. Voit pistää Loargys-valmisteen itse (katso ohjeet kohdasta 7) saatuasi opastusta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa kuvataan tai kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Jos sinulle annetaan liikaa Loargys-valmistetta

Lääkäri varmistaa, että saat oikean määrän Loargysia. Jos sinulle on annettu liikaa Loargysia, veren arginiinipitoisuus saattaa madaltua liian alhaiseksi. Oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja väsymys. Jos epäilet tai jos lääkärisi epäilee, että sinulle on annettu liikaa Loargys-valmistetta, sinua on seurattava tarkoin, ja sinulle on annettava tarvittaessa hoitoa.

Jos unohdat käyttää Loargys-valmistetta

Jos Loargys-annos on jäänyt väliin, ota yhteyttä lääkäriin, jotta seuraava annos voidaan antaa mahdollisimman pian. Sinulle ei saa antaa kaksinkertaista annosta unohdetun annoksen korvaamiseksi, ja annosten välillä on oltava vähintään neljä päivää.

Jos lopetat Loargys-valmisteen käytön

Lääkäri päättää, pitääkö Loargys-valmisteen käyttö lopettaa. Jos lopetat Loargysin käytön, veren arginiinipitoisuus todennäköisesti nousee uudestaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- Allerginen reaktio (yliherkkyys). Oireita voivat olla kasvojen turvotus, ihottuma ja äkillinen ihon punoitus.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Injektiokohdan reaktio. Oireita voivat olla turvotus, punoitus ja ihottuma injeksiokohdan ympärillä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Loargys-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Loargys säilyy 2 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C) jääkaapista ottamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Loargys sisältää

- Vaikuttava aine on pegtsilarginaasi.
 - Yksi 0,4 ml injektiopullo sisältää 2 mg pegtsilarginaasia.
 - Yksi 1 ml injektiopullo sisältää 5 mg pegtsilarginaasia.
 - Muut aineet ovat natriumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, dikaliumfosfaatti, glyseroli, suolahappo, natriumhydroksidi ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.
- Loargys sisältää natriumia ja kaliumia, ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Loargys on väritön tai hieman kellertävä tai hieman vaaleanpunainen, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen (helmenhohtoinen) neste kirkkaasta lasista valmistetussa injektiopullossa.

Kukin pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on joko 0,4 ml tai 1 ml injektio-/infuusionestettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Immedica Pharma AB
113 63 Tukholma
Ruotsi

Valmistaja

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
864 31 Matfors
Ruotsi

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Tiedot löytyvät myös skannaamalla alla olevan QR-koodin älypuhelimella tai verkkosivustolla <http://www.loargyspatient.eu>



7. Käyttöohjeet

Seuraavissa vaiheissa kuvataan, miten Loargys valmistellaan ja annetaan injektiona ihon alle kotona. Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa sinua Loargysin valmistelussa ja injektioimisessa, jos pistät lääkkeen itse.

Älä injektoida tätä lääkettä itse, ellei ole saanut opastusta ja ellei ymmärrät kaikkia vaiheita.

Lääkäri määrää oikean annoksen ja ilmoittaa, kuinka suuri määrä (ml) injektoidaan. Oikean annokseen tarvitaan mahdollisesti useampi kuin yksi injektio, ja kokonaisannos on ehkä jaettava useampaan kuin yhteen injektioon. Lääkäri tai sairaanhoitaja kertoo, mikä on sinulle tarkalleen sopiva annos.

Injektio on kertakäyttöinen. Käytä jokaiseen annokseen aina uutta injektio.

Loargys-valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- tai infuusionesteiden kanssa.

Älä ravista.

Valmistelu:

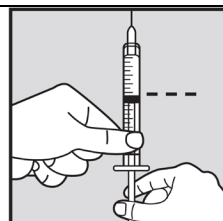
Varmista, että sinulla on kaikki, mitä tarvitset injektioita (injektioita) varten:


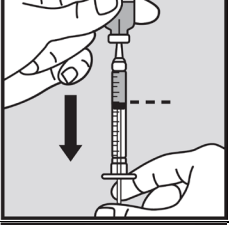
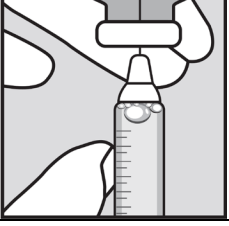
- Loargys-injektio(t)
- Mitta-asteikolla varustettu ruisku
- 1 suurikokoinen neula (esim. 18 gaugen neula) injektioa kohti annoksen ottamiseksi injektioista
- 1 pienikokoinen neula (esim. 26–27 gaugen neula) injektioa kohti
- Alkoholilla kostutettuja puhdistuslappuja
- Sideharsotaitos
- Laastari tarvittaessa
- Terävän jätteen säiliö

1. Tarkista pakkauksesta lääkkeen nimi ja vahvuus sen varmistamiseksi, että pakkaus sisältää oikean lääkkeen. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä pakkauksesta. Älä käytä valmistetta, jos sen käyttöaika on umpeutunut.
2. Ota avaamaton Loargys-injektio tai pullot jääkaapista 15–30 minuuttia ennen suunniteltua injektioa, jotta liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi. Älä lämmitä valmistetta minkään lämmönlähteen avulla.
3. Pese kätesi.
4. Injektion liuoksen tulee olla väritön tai hieman kellertävä tai hieman vaaleanpunainen, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen (helmiäishohtoinen). Liuosta ei saa käyttää, jos se on samea tai sisältää näkyviä hiukkasia.
5. Aseta injektio puhtaalle ja tasaiselle pinnalle. Poista injektioista muovinen repäisykorkki.
6. Pyyhi injektion yläosa alkoholipitoisella desinfiointilapulla ja anna kuivua. Älä kosketa injektion yläosaa äläkä anna sen koskettaa mitään sen jälkeen, kun se on pyyhitty alkoholipyyhkeellä.

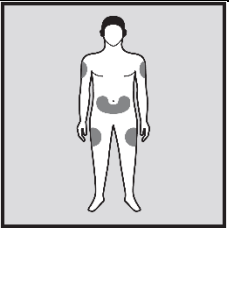
Liuoksen ottaminen injektioista:

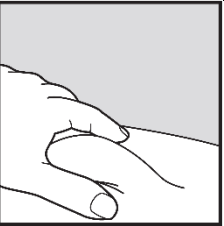
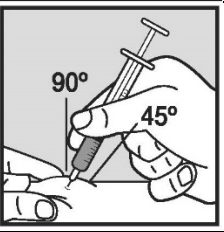
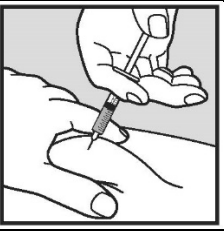
1. Kiinnitä suurempi neula tyhjiin mitta-asteikolla varustettuun ruiskuun. Poista neulan suojakorkki.
2. Vedä ruiskun mäntää taaksepäin ja vedä ilmaa ruiskuun siihen kohtaan ruiskun mitta-asteikkoa, joka vastaa määrättyä annosta (ml).



<p>3. Pidä injektio­pullo tasaisella alustalla ja työnnä neula varovasti kumitulpan lävitse injektio­pulloon. Vältä koskettamasta liuosta neulan kärjellä.</p>	
<p>4. Työnnä ruiskussa oleva ilma injektio­pulloon painamalla mäntä hitaasti kokonaan sisään.</p>	
<p>5. Pidä neula injektio­pulos­sa ja käännä injektio­pullo ylösalaisin. Neulan ollessa liuoksessa vedä mäntää hitaasti taaksepäin siihen kohtaan mitta­asteikkoa, joka vastaa määrättyä annosta.</p>	
<p>6. Tarkista ennen neulan poistamista injektio­pullosta ettei ruiskussa olevassa liuoksessa näy ilmakuplia. Jos liuoksessa näkyy kuplia, pidä injektio­pullo edelleen ylösalaisin ja neula ylöspäin. Koputa ruiskun säiliötä kevyesti sormella. Kun kaikki kuplat ovat ruiskun yläosassa, työnnä kuplat ruiskusta takaisin injektio­pulloon työntämällä mäntää varovasti.</p>	
<p>7. Tarkista uudelleen ruiskussa olevista merkinnöistä, että olet vetänyt ruiskuun oikean annoksen lää­kettä (millilitroina). Toista prosessi tarvittaessa. Saatat tarvita useampia injektio­pulloja oikeaan annokseen tarvittavan täyden määrän vetämiseksi ruiskuun.</p>	
<p>8. Poista ruisku ja neula injektio­pullosta ja laita neulan suojakorkki takaisin paikalleen.</p>	
<p>9. Irrota neula ruiskusta ja hävitä neula laittamalla se terävän jätteen säiliöön.</p>	

Annoksen antaminen:

<p>1. Aseta pienempi neula täytetyn ruiskun päähän. Älä poista neulan suojakorkkia. Varmista, että neula on tiukasti kiinni ruiskussa.</p> <p><u>Huomautus:</u> Jos liuosta ei käytetä välittömästi, ruiskun suojakorkki on asetettava huolellisesti takaisin ruiskun kärkeen. Älä koske ruiskun kärkeä tai suojakorkin sisäosaa. Suojaa ruisku valolta.</p> <p>Käyttövalmis Loargys-liuos säilyy enintään 2 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C) ennen sen antamista. Tämän jälkeen käyttövalmista Loargys-valmistetta ei voida enää käyttää, vaan se on heitettävä pois.</p>	
<p>2. Poista neulan suojakorkki. Pidä ruiskua neula ylöspäin ja poista mahdolliset ilmakuplat koputtamalla sormella ruiskun säiliötä.</p> <p>Tarkista silmämääräisesti, että ruiskun sisältämä annos on oikea. Lääkkeen määrä injektioita kohden ei saa olla suurempi kuin 1 ml. Jos määrä on suurempi, injektioita on annettava useampi kuin yksi käyttämällä eri injektio­paikkoja.</p>	
<p>3. Valitse pistokohta (vatsa, reiden ulkosivu, olkavarren sivu- tai takaosa). Vaihda injektio­kohtaa annosten välillä.</p> <p>Älä pistä lää­kettä punoittavaan, tulehtuneeseen tai turvonneeseen kohtaan. Vatsan alueelle pistettäessä on vältettävä napaa välittömästi ympäröivää aluetta.</p> <p>Jos yhtä Loargys-annosta varten tarvitaan enemmän kuin yksi injektio, injektio­kohtien on oltava vähintään 3 cm:n etäisyydellä toisistaan.</p>	
<p>4. Puhdista injektio­kohta alkoholipitoisella desinfiointilapulla ja anna ihon kuivua.</p>	

5. Purista valitun pistoskohdan iho varovasti peukalon ja etusormen väliin.	
6. Pidä ruiskusta kiinni kuten kynästä tai tikasta. Työnnä neula koholla olevaan ihoon siten, että pistokulma on 45°–90° ihon pintaan nähden.	
7. Työnnä ruiskun mäntää hitaasti, kunnes ruisku on tyhjä.	
8. Poista ruisku vetämällä se kohtisuoraan ulos. Vapauta ihopoimu ja laita sideharso varovasti pistoskohdan päälle muutamaksi sekunniksi. Käytä tarvittaessa laastaria.	
9. Kerää käytetyt ruiskut, neulat ja korkit terävän jätteen säiliöön. Käytetyt tyhjät ja käyttämätöntä liuosta sisältävät injektiopullot on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.	
Muistutus: Jos lääkärin määräämää kokonaisuannosta varten tarvitaan useampi kuin yksi injektio, injektiokohtien on oltava vähintään 3 cm:n etäisyydellä toisistaan ja edellä esitetty toimenpide toistetaan. Käytä aina uutta pientä neulaa jokaista injektiota varten.	

Kirjaa ylös injektion päivämäärä ja kaikki injektiokohdat. Tämän ansiosta voit valita eri injektiokohdan seuraavaa injektiota varten.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Loargys annetaan laskimonsisäisenä infuusiona tai injektiona ihon alle. Loargysin valmistelussa ja annossa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Älä ravista.

Valmisteluohjeet

- Määritä annettavan Loargys-valmisteen kokonaisvolyymi (ja tarvittavien injektiopullojen määrä) potilaan painon ja annostason perusteella.
- Ota injektiopullo(t) jääkaapista, jotta se lämpenee tai ne lämpenevät huoneenlämpöiseksi.
- Tarkasta injektiopullo silmämääräisesti ennen lääkkeen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta.
 - Loargys on väritön tai hieman kellertävä tai hieman vaaleanpunainen, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen neste. Siinä ei pitäisi olla näkyviä hiukkasia.
 - Injektiopullot, jotka eivät vastaa tätä ulkonäköä, on hävitettävä.
- Vedä suunniteltu annos ruiskuun.
- Käyttövalmiin annoksen kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän kahden tunnin ajan enintään 25 °C:n huoneenlämmössä tai enintään neljä tuntia, jos valmistetta säilytetään jäähdytettynä 2–8 °C:n lämpötilassa. Jos valmistetta ei käytetä näiden aikarajojen

kuluessa, se on hävitettävä. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Laskimonsisäiseen lääkkeenantoon

- Lääke laimennetaan natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä, jotta saavutetaan haluttu infuusiovolyymi (pegsilarginaasin enimmäispitoisuus on 0,5 mg/ml).
- Annetaan laskimonsisäisenä infuusiona vähintään 30 minuutin ajan.
- Älä sekoita muita lääkkeitä Loargys-valmisteeseen äläkä infusoi muita lääkkeitä samanaikaisesti saman intravenöösien reitin kautta.

Ihonalaiseen lääkkeen antoon

- Anna laimentamaton liuos ihonalaisena injektiona vatsaan, reiden ulkosivuun, olkavarren etu- tai takaosaan. Vaihda injektiokohtaa annosten välillä.
- Älä pistä lääkettä punoittavaan, tulehtuneeseen tai turvonneeseen kohtaan.
- Vatsan alueelle pistettäessä on vältettävä napaa välittömästi ympäröivää aluetta.
- Jos yhtä Loargys-annosta varten tarvitaan enemmän kuin yksi injektio, injektiokohtien on oltava vähintään 3 cm:n etäisyydellä toisistaan.

Hävitä käyttämätön osa lääkkeestä.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ
POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).