

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Loargys 5 mg/mL solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Loargys contient une forme recombinante de l'enzyme arginase 1 humaine substituée au cobalt, produite dans des cellules d'*Escherichia coli*, conjuguée de manière covalente au méthoxypolyéthylène glycol (mPEG).

La concentration de Loargys indique la quantité du groupement arginine de la pegzilarginase sans tenir compte du vecteur mPEG.

Chaque flacon de 0,4 mL contient 2 mg de pegzilarginase (5 mg de pegzilarginase par mL).
Chaque flacon de 1 mL contient 5 mg de pegzilarginase (5 mg de pegzilarginase par mL).

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée relevant de la même classe thérapeutique (voir rubrique 5.1).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion (injection/perfusion)

Liquide incolore à légèrement jaune ou légèrement rose, limpide à légèrement opalescent.

pH: 7,0-7,6

Osmolalité: 250-305 mOsm/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Loargys est indiqué pour le traitement du déficit en arginase 1 (ARG1-D), également connu sous le nom d'hyperargininémie, chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être mis en place et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies métaboliques héréditaires.

Posologie

Loargys est destiné à la prise en charge chronique de patients atteints d'ARG1-D, en association avec une prise en charge individualisée de la maladie, telle qu'un régime alimentaire hypoprotéique, des compléments d'acides aminés et un traitement pharmacologique, qui peut inclure des chélateurs d'azote.

Loargys doit être administré par perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée, en utilisant la même dose. Dans les essais cliniques, le traitement a été initié par voie intraveineuse, suivi d'une transition vers une administration sous-cutanée après 8 semaines, au plus tôt (voir rubrique 5.1).

La dose de départ recommandée de Loargys est de 0,1 mg/kg une fois par semaine. La dose peut être augmentée ou diminuée par paliers de 0,05 mg/kg pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Les doses supérieures à 0,2 mg/kg par semaine n'ont pas été étudiées durant les essais cliniques relatifs à l'ARG1-D.

Avant le début du traitement, la concentration plasmatique en arginine doit être mesurée afin de définir un taux de référence. Après le début du traitement, la dose hebdomadaire doit être ajustée en fonction des concentrations plasmatiques d'arginine mesurées avant l'administration afin de maintenir l'arginine plasmatique dans les limites de la normale. Pour maximiser le temps passé dans l'intervalle normal, les ajustements posologiques doivent viser à atteindre un niveau d'arginine plasmatique pré-administration proche de la limite supérieure de la normale (LSN) (voir rubrique 5.1). L'ajustement posologique doit généralement reposer sur deux mesures consécutives, la première évaluation doit être réalisée après 4 semaines d'administration. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques d'arginine une fois par semaine pendant 2 semaines après toute adaptation posologique afin d'évaluer l'impact de la modification de la dose.

Une fois la posologie individualisée établie, il est recommandé d'effectuer une surveillance de la concentration plasmatique d'arginine conformément aux visites de surveillance clinique standard, avec des intervalles ne dépassant pas 3 à 6 mois.

Des méthodes validées de surveillance des taux d'arginine doivent être utilisées chez les patients traités par Loargys, car les méthodes standards ne permettent pas de contrôler l'activité enzymatique résiduelle de la pegzilarginase après le prélèvement d'échantillons et peuvent conduire à des taux d'arginine artificiellement faibles, ainsi qu'à des ajustements posologiques incorrects (voir rubrique 4.4).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, administrez Loargys dès que possible. Les patients ne doivent pas recevoir 2 doses pour compenser la dose manquée, et doivent respecter un intervalle d'au moins quatre jours entre les doses.

Population spécifique

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de Loargys chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'incidence sur le schéma posologique recommandé pour Loargys (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de Loargys chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'incidence sur le schéma posologique recommandé pour Loargys (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La posologie dans la population pédiatrique âgée de 2 ans et plus est la même que chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Loargys chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Loargys est destiné à être administré par perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée et doit être administré par un professionnel de santé.

Le cas échéant, une administration sous-cutanée à domicile par le patient ou un aidant peut être envisagée après au moins 8 semaines de traitement, après établissement d'une dose d'entretien stable et une fois que le risque de réactions d'hypersensibilité est considéré comme faible (voir rubrique 4.4). Avant l'auto-administration, le patient ou l'aidant doivent recevoir une formation adéquate.

Le flacon de Loargys n'est destiné qu'à un usage unique.

Déterminez la dose totale et le volume de Loargys à administrer (ainsi que le nombre de flacons nécessaires) en fonction du poids du patient (kg) et de la dose (mg/kg).

- Calculez la dose totale sur la base de la dose souhaitée en mg/kg et du poids du patient arrondi à un nombre entier.

$$\text{Dose totale (mg)} = \text{Poids du patient (kg)} \times \text{dose (mg/kg)}$$

- Calculez le volume de solution à administrer sur la base de la dose totale calculée et de la concentration de la solution. Arrondissez le volume calculé à 0,1 mL près.

$$\text{Volume de Loargys (mL)} = \frac{\text{Dose totale (mg)}}{\text{Concentration de la solution (5 mg/mL)}}$$

- Calculez le nombre de flacons nécessaires en fonction du volume calculé de Loargys. Un flacon de Loargys contient 0,4 mL ou 1 mL de solution.

Pour administration intraveineuse

- Pour la perfusion intraveineuse, Loargys doit être dilué et administré par perfusion pendant au moins 30 minutes.
- Pour les instructions concernant la préparation et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Pour administration par voie sous-cutanée

- Pour les instructions relatives à la préparation et à l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (telles que : gonflement du visage, rash, bouffées congestives, dyspnée) ont été observées chez les patients traités par administration intraveineuse et sous-cutanée de Loargys. Les réactions se sont généralement produites avec les premières doses, mais elles peuvent également survenir plus tard au cours du traitement ; voir la rubrique 4.8 pour plus de détails.

Les premières administrations de Loargys doivent être effectuées sous surveillance médicale.

Si une réaction d'hypersensibilité survient, un traitement médical approprié doit être fourni et le patient surveillé jusqu'à ce que les signes et symptômes soient résolus. La prise en charge des réactions d'hypersensibilité peut inclure une interruption temporaire de l'administration ou une diminution du débit de perfusion et/ou un traitement par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes. Dans les cas graves, il peut être nécessaire d'arrêter l'administration et de donner un traitement par adrénaline. Une prémédication avec un antihistaminique et/ou un corticostéroïde doit être envisagée chez les patients qui ont précédemment développé une réaction d'hypersensibilité dans le cadre d'un traitement par la pegzilarginase.

En cas d'administration à domicile par un non-professionnel de santé, le patient doit être informé des premiers signes de réactions d'hypersensibilité sévères, par exemple l'urticaire, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, les sibilances et l'hypotension. La prescription de médicaments pour le traitement d'une réaction d'hypersensibilité potentiellement grave doit être envisagée. Les patients doivent également être informés de la conduite à tenir en cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité sévère et notamment de la nécessité d'obtenir une assistance médicale immédiate.

Surveillance de l'arginine plasmatique

La pegzilarginase interfère avec l'analyse de routine de l'arginine en laboratoire, ce qui se traduit par des mesures faibles et erronées, en raison de la dégradation de l'arginine après le prélèvement. Le laboratoire d'analyse doit être informé que le patient est traité par un médicament qui métabolise et réduit les taux d'arginine. D'autres procédures d'échantillonnage validées pour mesurer l'arginine doivent être utilisées chez les patients traités par Loargys. Il s'agit des tubes de prélèvement de sang marqués CE contenant l'inhibiteur enzymatique nor-NOHA.

Populations non étudiées dans les essais cliniques

Aucune donnée provenant d'essais cliniques n'est disponible chez les patients d'âge moyen et âgés présentant une déficience motrice établie de longue date, ou chez les patients présentant des taux d'arginine proches de 200 µM traités uniquement par régime alimentaire hypoprotéique. L'extrapolation des effets du traitement, tels qu'ils apparaissent dans la population de l'essai clinique, n'est pas claire (voir rubrique 5.1). Le rapport bénéfice/risque doit être déterminé au cas par cas chez ces patients.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. La pegzilarginase est une enzyme humaine recombinante et, par conséquent, aucune interaction médicamenteuse impliquant les cytochromes P450 n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la pegzilarginase chez la femme enceinte.

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La pegzilarginase n'est pas recommandée pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la pegzilarginase est excrétée dans le lait maternel.

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Loargys en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Dans les études chez l'animal, la pegzilarginase a produit des effets sur la spermatogénèse et a réduit la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Loargys n'a que très peu d'effet, voire aucun, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus couramment signalés chez les patients lors des essais cliniques étaient les réactions au site d'injection (13,6 %) et l'hypersensibilité (12,5 %).

Tableau des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables était basée sur l'exposition de 48 patients atteints d'ARG1-D (8 adultes et 40 enfants âgés de 2 à 31 ans à l'inclusion) avec une durée de traitement maximale d'environ 5 ans sur 3 essais cliniques.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence dans le tableau 1 ci-dessous. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

En raison de la taille réduite de la base de données de la population ARG1-D relative à la sécurité du médicament (N = 48), la fréquence des effets indésirables pour les effets peu fréquents, rares et très rares n'a pas pu être estimée de manière fiable.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent
------------------------------	---------------

Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité accompagnées de symptômes tels qu'un gonflement du visage, un rash, des bouffées congestives et une dyspnée ont été rapportées.

Dans les essais cliniques, lorsque Loargys a été administré par voie intraveineuse, 6 des 48 patients traités par Loargys (12,5 %) ont présenté des signes et des symptômes compatibles avec une réaction d'hypersensibilité, ou susceptibles d'être liés à celle-ci. Les réactions se sont généralement produites avec l'administration des premières doses. Les réactions étaient légères à modérées et disparaissaient spontanément, ou rapidement, après le traitement par des soins médicaux standards. Aucune de ces réactions n'a conduit à l'arrêt du traitement. Lors des essais cliniques, une prémédication avec des antihistaminiques non sédatifs a été envisagée au cas par cas avant l'administration (voir rubrique 4.4).

Après la mise sur le marché, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées, même chez des patients traités par administration sous-cutanée et ayant reçu une prémédication à base d'antihistaminiques.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 13,6 % (6 sur 44) des patients traités par Loargys après administration sous-cutanée. Les signes et symptômes comprenaient une douleur, un érythème, un gonflement, une irritation et une éruption cutanée au site d'injection. Les réactions au site d'injection ont été de gravité légère et ont disparu spontanément ou avec des soins médicaux standards sans interruption de dose.

Immunogénicité

Il existe un potentiel d'immunogénicité pour les protéines thérapeutiques pégylées. L'incidence observée des anticorps anti-médicaments (AAM) dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'essai. Au cours de l'ensemble des essais cliniques menés dans le cadre du programme de développement de la pegzilarginase pour l'ARG1-D, 12 des 48 patients (soit 25 %) ont été testés positifs aux AAM contre le PEG et/ou le groupement protéique de pegzilarginase, la majorité des cas étant détectés à un stade précoce après la première dose. Aucun test n'était disponible pour détecter la présence d'anticorps neutralisants au cours du programme de développement clinique. Les AAM étaient de nature transitoire et se sont résorbés pendant la poursuite du traitement. La présence d'AAM était associée à des modifications transitoires de la pharmacocinétique (PK) et de la pharmacodynamie (PD) de Loargys chez les patients atteints d'ARG1-D.

Population pédiatrique

La majorité des patients traités par la pegzilarginase dans le cadre du programme de développement ARG1-D étaient des patients pédiatriques, dont 88 % (40 sur 48) étaient des enfants (âgés de 2 à 18 ans). Le profil de sécurité de la pegzilarginase présenté dans la rubrique relative à la sécurité est donc considéré comme représentatif de la population pédiatrique de plus de 2 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les effets potentiels d'un surdosage seraient probablement un effet pharmacologique exagéré de la pegzilarginase, entraînant des taux anormalement bas d'arginine plasmatique (voir rubrique 5.3).

Dans un essai d'oncologie de phase 1 chez des patients présentant des tumeurs solides avancées, 1 participant a reçu par inadvertance 1,6 mg/kg de pegzilarginase ($16 \times$ la dose initiale recommandée de 0,1 mg/kg chez les patients atteints d'ARG1-D). Le patient a développé des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la fatigue, et a été traité avec succès et sans séquelles par des soins de support intraveineux.

Les patients suspectés d'avoir reçu une surdose de Loargys doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et une prise en charge médicale adaptée doit être mise en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits des voies digestives et du métabolisme, enzymes.
Code ATC : A16AB24

Mécanisme d'action

L'ARG1-D est une maladie métabolique héréditaire caractérisée par un déficit de l'enzyme arginase 1 et associée à l'élévation persistante de l'arginine plasmatique conduisant aux manifestations de la maladie et à la progression des symptômes cliniques.

La pegzilarginase est une forme recombinante de l'arginase 1 humaine substituée au cobalt, conjuguée à des vecteurs de mPEG 5 kDa à un degré de substitution de 6-12 moles de mPEG par mole de protéine. La masse moléculaire de la protéine conjuguée est d'environ 224-344 kDa. Le vecteur mPEG réduit la clairance de la pegzilarginase, ce qui entraîne une demi-vie prolongée tout en préservant les fonctions de l'enzyme. La pegzilarginase est destinée à remplacer l'activité enzymatique humaine déficiente de l'arginase 1 chez les patients atteints d'ARG1-D. Il a été démontré que la pegzilarginase réduit rapidement et durablement l'arginine plasmatique et la convertit en urée et en ornithine.

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de la pegzilarginase ont été évalués chez les adultes et les patients pédiatriques atteints d'ARG1-D au moyen d'une série de doses administrées tant par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée.

L'administration intraveineuse de pegzilarginase a entraîné des réductions précoces des taux plasmatiques d'arginine avec un temps médian de nadir (taux d'arginine le plus faible) de 2 à 5 heures. On s'attend à ce que l'arginine plasmatique atteigne son état stationnaire au cours de la semaine 8, ou avant cette semaine (voir Figure 1). La valeur plasmatique initiale de l'arginine ou la voie d'administration ne devraient pas influencer le temps nécessaire pour atteindre ces concentrations.

Les taux d'arginine plasmatique sont restés sous contrôle après le passage d'une administration intraveineuse à une administration sous-cutanée à la même dose, et l'administration sous-cutanée a entraîné une diminution et un raccourcissement des épisodes d'hypoargininémie induits par la pegzilarginase.

Des augmentations significatives correspondantes des taux plasmatiques d'ornithine dans le plasma et des diminutions des taux plasmatiques de composés de type guanidine ont été mises en évidence lors du traitement par la pegzilarginase.

Le traitement par pegzilarginase ne cible pas directement les taux élevés d'ammoniaque dans le plasma.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de la pegzilarginase ont été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique, en double aveugle et contrôlé contre placebo (CAEB1102-300A, « Étude 300A ») auquel participaient, à l'inclusion, 32 patients pédiatriques et adultes âgés de 2 à 29 ans atteints d'ARG1-D. Les patients ont été randomisés à raison de 2:1 pour recevoir la pegzilarginase ou le placebo par voie intraveineuse, une fois par semaine à une dose initiale de 0,1 mg/kg, puis à une dose comprise entre 0,05 mg et 0,2 mg/kg. Tous les patients devaient continuer, tout au long de l'essai, leur régime alimentaire ou chélateur d'ammoniaque précédemment prescrit.

Le critère principal d'évaluation était la réduction du taux d'arginine plasmatique par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par la pegzilarginase par rapport au placebo, à la semaine 24. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la mobilité fonctionnelle évaluée dans la partie E de la mesure de la fonction motrice globale (GMFM-E, marche, course, saut), et le test de marche de 2 minutes (2MWT). La proportion de patients atteignant des taux plasmatiques d'arginine inférieurs à la valeur cible définie dans les recommandations de prise en charge ($< 200 \mu\text{M}$) et situés dans les limites de la normale, ainsi que l'effet sur la GMFM, partie D (GMFM-D, en position debout), ont aussi été évalués comme critères d'évaluation secondaires.

Le traitement par pegzilarginase a entraîné une réduction statistiquement significative de l'arginine plasmatique par rapport au placebo ($p < 0,0001$) après 24 semaines de traitement (tableau 2 et figure 1). Des taux plasmatiques d'arginine inférieurs à l'objectif recommandé et situés dans les limites de la normale ont été atteints chez 90,5 % des patients traités par pegzilarginase, contre 0 % des patients du groupe placebo (tableau 2 et figure 1).

Tableau 2: Analyse des critères d'évaluation de l'arginine plasmatique au cours de l'étude 300A, phase en double aveugle

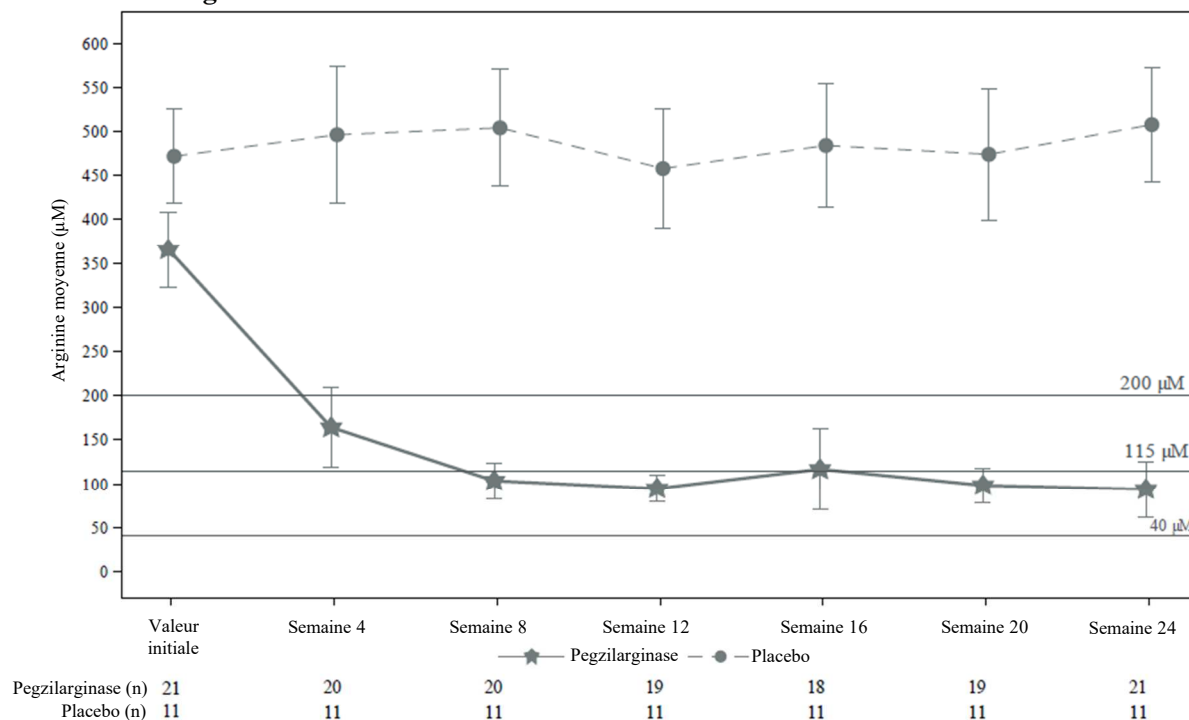
l'étude 500A, phase en double aveugle				
	Pegzilarginase (n=21)		Placebo (n=11)	
Critère d'évaluation principal : Changement entre la valeur initiale et la semaine 24 (avec transformation logarithmique)				
	Valeur initiale	Semaine 24	Valeur initiale	Semaine 24
n	21	21	11	11
Moyenne géométrique (µM) (CV)	354,0 (0,27)	86,4 (0,50)	464,7 (0,19)	426,5 (0,27)
Réduction estimée à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (IC de 95 %)	76,7 % (-146,7 % ; 300,1 %)		0,0% (-234,4 % ; 232,4 %)	
Réduction estimée de la pegzilarginase à la semaine 24 par rapport au placebo (IC de 95 %) ^a	76,7% (67,1 % ; 83,5 %)			
Valeur de p ^a	< 0,0001			
Proportion de patients atteignant les niveaux cibles d'arginine plasmatique à la semaine 24				
Proportion de patients ayant atteint les niveaux cibles d'arginine recommandés dans la ligne directrice (< 200 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)
Proportion de patients ayant atteint des niveaux cibles normaux d'arginine (définis comme < 115 µM)	19 (90,5 %)			0 (0 %)

^a Sur la base de MMRM avec visite, traitement expérimental randomisé, et interaction entre la visite et le traitement expérimental randomisé comptabilisés en tant qu'effets, et la valeur initiale incluse en

tant que covariable. Type de structure de covariance par défaut = non structurée. La réduction estimée en % à la semaine 24 était basée sur le rapport de la moyenne géométrique et sur l'IC de 95 % qui l'accompagnait ;

Abréviation s: IC = intervalle de confiance; CV = coefficient de variation.

Figure 1 Résumé de la moyenne des moindres carrés (IC de 95 %) Taux d'arginine 168 heures après la dose (μM) au fil du temps dans l'étude 300A, phase en double aveugle



Remarques : Recommandation de prise en charge pour l'arginine plasmatique : $< 200 \mu\text{M}$; intervalle normal défini comme allant de 40 à 115 μM dans l'essai clinique. La dernière observation enregistrée (LOCF) a été utilisée pour les valeurs manquantes à la semaine 24.

Le traitement par pegzilarginase a également donné lieu à des tendances d'amélioration quantitative de la mobilité par rapport au placebo après 24 semaines, telles qu'évaluées par les performances GMFM-E, 2MWT et GMFM-D (Tableau 3).

À la semaine 24, davantage de patients traités par la pegzilarginase répondaient aux critères de réponse définis pour l'arginine et pour plusieurs domaines de mobilité. Huit des 17 patients évaluable traités par la pegzilarginase remplissaient les critères de réponse dans ≥ 2 évaluations de la fonction neuromotrice en association avec la normalisation des taux plasmatiques d'arginine, 6 des patients ayant répondu au traitement ne présentant aucune aggravation dans leurs évaluations. En l'absence de traitement par pegzilarginase, aucun des patients n'a satisfait aux critères de réponse clinique pour 2 résultats cliniques ou plus.

Tableau 3: Analyse des critères d'évaluation de la mobilité secondaire de l'étude 300A, phase en double aveugle

	Pegzilarginase (n=21)	Placebo (n=11)
GMFM-E (écart entre la valeur initiale et la valeur à la semaine 24)		
n	20	11
Moyenne (SD)	4,2 (7,69)	-0,4 (6,2)
Moyenne des MC	4,2	-0,4
IC de 95 % pour la moyenne des MC	0,8 ; 7,6	-4,9 ; 4,2
Différence de la moyenne des MC (pegzilarginase – placebo) (IC À 95 %)	4,6 (-1,1 ; 10,2)	
2MWT (écart entre la valeur initiale et la valeur à la semaine 24)		
n	19	10
Moyenne (SD)	7,3 (30,64) mètres	2,7 (19,66) mètres
Moyenne des MC	7,4	1,9
IC de 95 % pour la moyenne des MC	-5,0 ; 19,8	-15,2 ; 19,1
Différence de la moyenne des MC (pegzilarginase – placebo) (IC à 95 %)	5.5 (-15,6 ; 26,7)	
GMFM-D (écart entre la valeur initiale et la valeur à la semaine 24)		
n	20	10
Moyenne (SD)	2,7 (3,88)	0,4 (0,97)
Moyenne des MC	2,7	0,4
Différence de la moyenne des MC (pegzilarginase — placebo) (IC à 95 %)	2,3 (-0,4 ; 4,9)	

Abréviations : 2MWT = test de marche de 2 minutes ; IC = intervalle de confiance ; GMFM = mesure de la fonction motrice globale ; MC = moindres carrés, MMRM = mesures répétées du modèle mixte ; SD = écart-type ; ET = erreur-type.

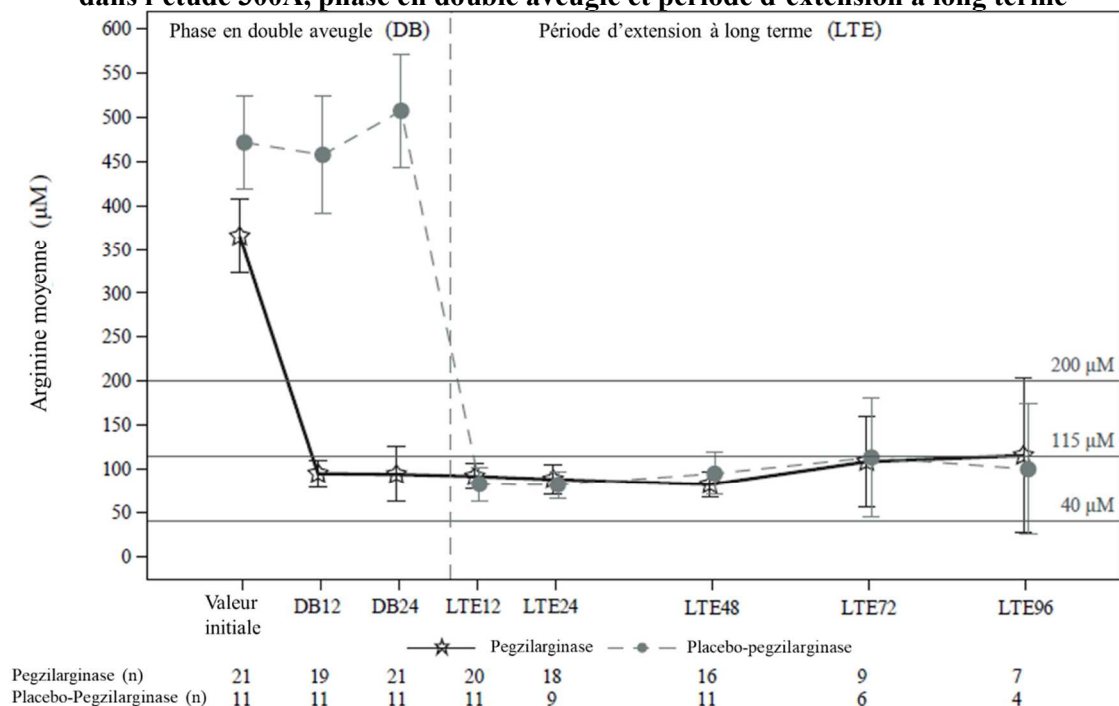
Remarque : Sauf indication contraire, les estimations basées sur le modèle (moyennes des MC, différences, IC de 95 % et valeurs p) sont basées sur une analyse des MMRM avec visite, un traitement à l'essai randomisé, et l'interaction entre la visite et le traitement à l'essai randomisé et la valeur initiale en tant que covariables. Type de structure de covariance par défaut = non structurée.

Traitement de longue durée en ARG1-D

Les patients pédiatriques et adultes qui ont participé à la phase en double aveugle de l'étude 300 A pouvaient continuer le traitement au cours d'une période d'extension en ouvert avec traitement hebdomadaire par pegzilarginase. Trente-et-un (n = 20 pegzilarginase et n = 11 placebo) des 32 patients ont participé à la période d'extension. Les patients ayant reçu antérieurement de la pegzilarginase sont passés à une administration sous-cutanée au plus tôt après 8 semaines de traitement par voie intraveineuse. La durée médiane de l'exposition à la pegzilarginase au cours de la période d'extension à long terme, à l'exclusion de la phase en double aveugle de 24 semaines, était de 94 semaines (intervalle : 62 à 152 semaines).

Au cours de l'extension en ouvert, les patients qui avaient reçu antérieurement de la pegzilarginase ont montré des améliorations durables des taux plasmatiques d'arginine, des scores GMFM-E et GMFM-D, ainsi que du 2MWT. Les patients randomisés initialement pour recevoir le placebo et traités par pegzilarginase au cours de la période d'extension en ouvert ont également montré des réductions similaires des taux plasmatiques moyens d'arginine par rapport à la valeur initiale (figure 2).

Figure 2. Résumé des taux moyens d'arginine post-dose (μM) sur 168 heures au fil du temps dans l'étude 300A, phase en double aveugle et période d'extension à long terme



Remarques : Un intervalle de confiance de 95 % de la moyenne est affiché ; recommandation de prise en charge pour l'arginine plasmatique : $< 200 \mu\text{M}$; intervalle normal défini comme allant de 40 à $115 \mu\text{M}$ dans l'essai clinique. La dernière observation enregistrée (LOCF) a été utilisée pour les valeurs manquantes à la semaine 24 (DB24).

Abréviations : DB = phase en double aveugle, LTE = période d'extension à long terme.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Loargys dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'hyperargininémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) de la pegzilarginase ont été évaluées à la suite d'une administration intraveineuse et sous-cutanée chez des adultes et des patients pédiatriques atteints d'ARG1-D. L'analyse pharmacocinétique de la population a été utilisée pour déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques de la pegzilarginase.

Les paramètres pharmacocinétiques suivants à l'état stationnaire ont été calculés à l'aide du modèle pharmacocinétique final de la population (tableau 4). Le modèle pharmacocinétique final était basé sur des données obtenues auprès de 20 patientes de sexe féminin et 17 patients de sexe masculin âgés de 2 à 31 ans et pesant entre 12,2 et 76,7 kg. Dans les essais cliniques, les doses étaient comprises entre 0,015 et 0,2 mg/kg. La dose simulée dans le modèle était de 0,1 mg/kg pendant 5 semaines.

Tableau 4: Paramètres pharmacocinétiques à l'état stationnaire

	Pegzilarginase	
	Voie intraveineuse	Voie sous-cutanée
Exposition à l'état stationnaire [C _{max} (µg/mL)]*	2,48 (19,9 %)	0,579 (19,9 %)
Exposition à l'état stationnaire [AUC ₀₋₁₆₈ (h × µg/mL)]*	108 (18,3 %)	61,3 (18,3 %)
t _{max} (h)**	0,25^	34 (22,0 - 46,0)

Abréviations : ASC₀₋₁₆₈= aire sous la courbe concentration-temps de 0 à 168 heures *; C_{max}= concentration maximale observée ; t_{1/2}= demi-vie; t_{max}= temps jusqu'à concentration maximale

* Les données affichées sont la moyenne géométrique et le coefficient géométrique de variation (%)

** Données affichées sous la forme [médiane (fourchette)]

^ Pour une administration intraveineuse, le t_{max} correspond à la durée du premier échantillon pharmacocinétique mesuré. Dans ces simulations, le premier échantillon pharmacocinétique a été fixé à la fin de la perfusion (0,25 heure après la dose) pour tous les patients sans variabilité.

Des simulations ont été effectuées pour un patient d'un poids corporel de 31 kg.

Absorption

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue moyenne était de 57 % et la concentration maximale a été atteinte environ 34 heures après l'administration de la dose. L'exposition à la pegzilarginase augmente d'une manière approximativement proportionnelle à la dose avec une pharmacocinétique linéaire sur une gamme de doses allant de 0,04 à 0,2 mg/kg par voie intraveineuse et de 0,06 à 0,2 mg/kg par voie sous-cutanée. Une accumulation négligeable a été observée après l'administration hebdomadaire.

Distribution

La pegzilarginase est principalement distribuée dans le système vasculaire, avec un volume total de distribution d'environ 47 mL/kg, ce qui est similaire au volume sérique humain. La pharmacocinétique a été mieux décrite à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population qui comprenait deux compartiments (central et périphérique).

Élimination

La pegzilarginase est une enzyme humaine recombinante pégylée. Pour permettre une administration une fois par semaine, le PEG a été utilisé comme vecteur pour prolonger la demi-vie de la pegzilarginase par rapport à celle de l'arginase endogène. D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, la pegzilarginase a une demi-vie d'environ 50 heures. L'enzyme devrait être métabolisée en petits peptides et en acides aminés par voie catabolique. La pegzilarginase utilise un PEG de 5 kDa, qui est éliminé par filtration glomérulaire rénale chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Populations particulières

L'âge et le sexe n'ont pas été considérés comme des covariables significatives une fois le poids corporel pris en compte. Les AAM anti-PEG ont été considérés comme une covariable importante de la clairance, mais cet effet a été observé avec les doses initiales, et l'exposition à l'état stationnaire ne devrait pas s'en trouver affectée.

Insuffisance rénale

La pegzilarginase n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il ne peut être exclu que l'élimination de la PEG soit diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

La pegzilarginase n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des

modifications de la clairance de l'enzyme sont attendues, étant donné que la pegzilarginase est métabolisée par des voies cataboliques.

Poids corporel

Dans l'ensemble, le poids corporel a eu une incidence minimale (< 20 %) sur l'exposition à la pegzilarginase, lorsque le dosage était basé sur le poids.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie et/ou pharmacologie animales

Une perte d'appétit dépendante de la dose et une diminution de la prise de poids corporel attribuées à une carence marquée et soutenue en arginine en dessous de la fourchette normale chez des animaux normaux (souris, rats, lapins et singes) ont été observées dans le cadre d'études toxicologiques à dose unique et à doses répétées ainsi que dans des études portant sur la toxicité pour le développement et la reproduction avec la pegzilarginase. Ces résultats étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans les études à long terme menées avec la pegzilarginase, des toxicités sur la reproduction chez les mâles ont été observées dans une seule espèce, des rats juvéniles en bonne santé. Les principaux effets indésirables à des niveaux de dose $\geq 0,3$ mg/kg comprenaient une diminution du poids des testicules, des vésicules séminales, des épидидymes et de la prostate, et une atrophie a été observée dans les tubules séminifères. Les effets sur le poids des organes chez le rat mâle étaient réversibles. Des observations histopathologiques ont confirmé que les effets dans les testicules et les épидидymes n'étaient pas réversibles au cours de la période de récupération de 6 semaines ; toutefois, il convient de noter que le cycle normal de la spermatogenèse est de 9 semaines. Ces effets pourraient être dus à des effets pharmacologiques exacerbés chez les animaux normaux présentant des niveaux normaux d'arginine circulant à la valeur initiale. Cependant, la pertinence chez l'homme n'est pas claire.

Toxicologie en matière de reproduction et de développement

Les études menées avec la pegzilarginase chez des rats et des lapins présentant des taux normaux d'arginine circulante ont démontré une toxicité maternelle pour la reproduction, associée à des diminutions durables des concentrations plasmatiques d'arginine en dessous de l'intervalle normal au cours de la gestation. Les toxicités associées à la pharmacologie excessive prolongée chez les animaux gravides étaient la diminution du poids corporel de la mère, de la consommation de nourriture et des poids moyens de l'utérus gravide, ainsi que le retard secondaire de croissance du fœtus associé.

Dans les études de toxicologie portant sur le développement prénatal et postnatal menées chez des rats présentant des taux normaux d'arginine circulante, la progéniture mâle des animaux allaitants recevant une dose de 1 mg/kg de pegzilarginase (environ 7 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC) a révélé des déficits potentiellement dus à des effets secondaires liés à des effets pharmacologiques exacerbés chez les animaux présentant des taux normaux d'arginine circulante (voir rubrique 4.6).

Fertilité

Lors des évaluations de la fertilité réalisées chez des animaux normaux présentant des taux normaux d'arginine circulante, une diminution de la production et de la motilité des spermatozoïdes a été observée chez les rats mâles ayant reçu une dose de 1 mg/kg. En outre, chez les rats femelles naïfs appariés avec des mâles traités à 1 mg/kg/dose au cours des 8 semaines précédant l'accouplement, les effets liés à la pegzilarginase comprenaient une diminution significative des sites d'implantation utérine et une augmentation des pertes pré-implantatoires.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Dihydrogénophosphate de potassium
Phosphate dipotassique
Glycérol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

3 ans

Une fois retiré du réfrigérateur, Loargys peut être conservé pendant 2 heures à température ambiante jusqu'à 25 °C.

Après préparation

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 2 heures lorsque le produit est conservé à température ambiante allant jusqu'à 25 °C, ou jusqu'à 4 heures s'il est conservé réfrigéré à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Si le produit n'est pas utilisé pendant ces périodes, il doit être jeté. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après préparation.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après préparation/dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient un flacon de 0,4 mL ou 1 mL de solution injectable/pour perfusion.

0,4 mL de solution injectable/pour perfusion dans un flacon en verre de type 1 de 3 mL muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle revêtu de Fluorotec, d'un opercule en aluminium et d'un capuchon amovible bleu.

1 mL de solution injectable/pour perfusion dans un flacon en verre de type 1 de 5 mL muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle revêtu de Teflon, d'un opercule en aluminium et d'un capuchon amovible blanc.

Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas secouer.

Loargys est destiné à la perfusion intraveineuse ou à l'injection sous-cutanée et doit être administré par un professionnel de santé. Le cas échéant, une administration sous-cutanée à domicile par le patient ou l'aidant peut être envisagée (voir rubrique 4.2).

Utilisez une technique aseptique lors de la préparation et de l'administration de Loargys.

Instructions pour la préparation

- Déterminez le volume total de Loargys à administrer (et le nombre de flacons nécessaires) en fonction du poids et de la dose du patient (voir rubrique 4.2).
- Retirez le(s) flacon(s) du réfrigérateur pour qu'il(s) atteigne(nt) la température ambiante.
- Inspectez visuellement le flacon pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration avant l'administration. Loargys est un liquide incolore à légèrement jaune ou légèrement rose, clair à légèrement opalescent, essentiellement exempt de particules étrangères visibles. Éliminez tout flacon non conforme à cette apparence.
- Prélevez la dose prévue dans la seringue. Voir rubrique 6.3 pour les conditions de conservation.

Pour administration intraveineuse

- Diluez avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) afin d'obtenir le volume de perfusion souhaité (concentration maximale de pegzilarginase: 0,5 mg/mL).
- Administrez la perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes.
- Ne mélangez pas d'autres médicaments à Loargys ou ne perfusez pas d'autres médicaments en même temps, par la même voie d'accès intraveineuse.

Pour administration par voie sous-cutanée

- Administrez la solution non diluée sous forme d'injection sous-cutanée dans l'abdomen, dans la partie latérale de la cuisse ou dans le côté ou l'arrière de la partie supérieure du bras. Alternez les sites d'injection d'une dose à l'autre. Ne pas injecter dans des tissus cicatriciels ou des zones qui sont rougies, inflammées ou gonflées.
- Si vous effectuez l'injection dans l'abdomen, évitez la zone qui entoure directement le nombril.
- Si plusieurs injections sont nécessaires pour une dose unique de Loargys, les sites d'injection doivent être séparés d'au moins 3 cm.

Éliminez la portion non utilisée du médicament.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 15/12/2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS
CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Suède

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toutes ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Loargys dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accepter le contenu et le format du programme pédagogique, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

Le programme éducationnel vise à fournir des instructions aux non-professionnels de santé (patients et soignants) sur les techniques d'administration appropriées afin de traiter le risque potentiel d'erreurs médicamenteuses et de minimiser le risque potentiel de réaction d'hypersensibilité sévère.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans chaque État membre où Loargys est commercialisé, tous les patients ou les soignants susceptibles d'administrer Loargys par injection sous-cutanée à domicile reçoivent le matériel éducationnel suivant :

- Guide d'injection à l'intention des patients et des soignants

Ce matériel éducationnel, destiné aux patients et aux soignants, doit contenir les messages clés suivants :

- Instructions sur l'importance d'une manipulation, d'une préparation et d'une administration appropriées de Loargys pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses.
- Une description détaillée de la préparation et de l'administration de Loargys.
- Une description des signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité sévères.
- Une description de la ligne de conduite recommandée en cas de survenue de signes et symptômes d'hypersensibilité.
- Informations sur l'importance de signaler les effets indésirables, y compris l'hypersensibilité et les erreurs médicamenteuses.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n°726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de recueillir des informations sur l'efficacité à long terme/les résultats cliniques chez les patients atteints d'un déficit en arginase 1 (ARG1-D) traités par la pegzilarginase, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser une étude menée chez des patients et en présenter les résultats, sur la base des données d'un registre.	Annuellement (avec réévaluation annuelle)
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin de mieux déterminer la sécurité à long terme de la pegzilarginase, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser une étude menée chez des patients atteints d'un déficit en arginase 1 (ARG1-D) et en présenter les résultats, sur la base des données d'un registre.	Annuellement (avec réévaluation annuelle)
Afin d'assurer un suivi adéquat de la sécurité et de l'efficacité de la pegzilarginase dans le traitement du déficit en arginase 1 (ARG1-D) chez les adultes, les adolescents et les enfants, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit des mises à jour annuelles de toute nouvelle information concernant la sécurité et l'efficacité de la pegzilarginase.	Annuellement (avec réévaluation annuelle)

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Loargys 5 mg/mL solution injectable/pour perfusion
pegzilarginase

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution contient 5 mg de pegzilarginase.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : du chlorure de sodium, du dihydrogénophosphate de potassium, du phosphate dipotassique, du glycérol, de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxyde de sodium, de l'eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable/pour perfusion

1 flacon de 0,4 mL
2 mg/0,4 mL

1 flacon de 1 mL
5 mg/1 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas secouer.
Lire la notice avant utilisation.
Pour usage sous-cutané ou intraveineux.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Loargys 5 mg/mL injection/perfusion
pegzilarginase
Voies d'administration SC, IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée, par voie intraveineuse

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Loargys 5 mg/mL solution injectable/pour perfusion pegzilarginase

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Loargys et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Loargys
3. Comment Loargys est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Loargys
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Consignes d'utilisation

1. Qu'est-ce que Loargys et dans quels cas est-il utilisé

Loargys contient la substance active pegzilarginase, qui est une enzyme humaine modifiée produite par la technologie de l'ADN recombinant. Le médicament est utilisé pour traiter le déficit en arginase 1 (ARG1-D), également connu sous le nom d'hyperargininémie, chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus.

Les patients atteints d'ARG1-D présentent de faibles taux d'une enzyme appelée arginase. Cette enzyme aide l'organisme à contrôler les taux d'arginine, un acide aminé dont votre organisme a besoin pour fabriquer des protéines. Si l'arginine n'est pas contrôlée, elle peut s'accumuler dans le corps et provoquer des symptômes tels que des difficultés à contrôler les muscles.

Loargys est utilisé en association avec une prise en charge individualisée de la maladie, laquelle peut inclure :

- un régime alimentaire pauvre en protéines
- des compléments alimentaires contenant des acides aminés essentiels
- des médicaments destinés à prendre en charge d'autres symptômes de la maladie, tels que des médicaments qui diminuent les taux d'ammoniaque dans votre organisme.

Comment Loargys agit-il

La pegzilarginase, la substance active de Loargys, agit de la même façon que l'enzyme naturelle arginase, qui fait défaut ou ne fonctionne pas correctement chez les patients atteints d'ARG1-D, ce qui a pour effet de réduire les taux d'arginine dans le sang, atténuant ainsi les symptômes de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Loargys

Vous ne devez pas recevoir de Loargys

- Si vous avez eu une réaction allergique grave à la pegzilarginase ou à l'un des autres

composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Loargys peut provoquer des réactions allergiques. Cette situation se produit le plus souvent à la suite des premières doses, mais elle peut également survenir plus tard au cours du traitement.

Si possible, arrêtez l'administration immédiatement et suivez les conseils de votre médecin, notamment la nécessité d'obtenir une assistance médicale immédiate, si vous présentez l'un des symptômes d'une réaction allergique grave tel que : urticaire, démangeaisons généralisées, oppression thoracique, difficulté à respirer ou tension artérielle basse. Votre médecin peut vous prescrire un traitement médical supplémentaire pour prévenir ou traiter une réaction allergique.

Pendant votre traitement, votre médecin effectuera des analyses sanguines pour vérifier quelle est la dose de Loargys qui vous convient.

Enfants et adolescents

Le médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans, car on ne sait pas si Loargys est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Loargys

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. L'utilisation de Loargys n'est pas recommandée en cas de grossesse.

On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous aidera à décider d'arrêter ou non l'allaitement ou d'arrêter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Loargys n'a que très peu d'effet, voire aucun, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Loargys contient du sodium et du potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Ce médicament contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment Loargys est-il administré

Loargys vous sera prescrit par un professionnel de santé. Votre médecin décidera de la quantité de Loargys que vous recevrez.

La dose initiale recommandée de Loargys est de 0,1 mg par kilogramme de poids corporel, prise une fois par semaine. La dose peut être augmentée ou diminuée par votre médecin pour maintenir votre taux sanguin d'arginine sous contrôle. Votre médecin effectuera régulièrement des tests sanguins pour vérifier les taux sanguins d'arginine et modifier votre dose si nécessaire.

Loargys est administré par perfusion (goutte-à-goutte) directement dans une veine ou par injection sous-cutanée, selon ce que votre médecin juge approprié.

Votre médecin peut décider que Loargys sera administré à domicile, par injection sous-cutanée. Après avoir été formé par le médecin ou l'infirmier, vous pouvez vous injecter vous-même Loargys (voir les instructions à la rubrique 7 ci-dessous).

Utilisez toujours ce médicament exactement comme décrit dans cette notice, ou comme votre médecin, pharmacien ou infirmier vous a dit de le faire. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous recevez plus de Loargys que vous n'auriez dû

Votre médecin veillera à ce que vous receviez la quantité appropriée de Loargys. Si vous avez reçu trop de Loargys, votre taux d'arginine dans le sang peut devenir trop faible. Les symptômes peuvent comprendre des nausées, des vomissements, une diarrhée et de la fatigue. Si vous ou votre médecin soupçonnez que vous avez reçu plus de Loargys que vous ne l'auriez dû, vous devrez faire l'objet d'une surveillance étroite et d'un traitement si nécessaire.

Si vous oubliez d'utiliser Loargys

Si vous avez oublié de prendre une dose de Loargys, contactez votre médecin pour programmer la dose suivante dès que possible. Vous ne devez pas recevoir de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre et il faut attendre au moins quatre jours entre les doses.

Si vous arrêtez d'utiliser Loargys

Votre médecin décidera si vous devez cesser d'utiliser Loargys. Si vous arrêtez d'utiliser Loargys, votre taux d'arginine dans le sang risque d'augmenter à nouveau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, celui-ci peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents (pouvant concerner plus d'une personne sur 10)

- Réaction au site d'injection. Les symptômes peuvent inclure une douleur, un gonflement, une irritation, une rougeur et une éruption cutanée autour du site d'injection.
- Réaction allergique (hypersensibilité). Les symptômes peuvent inclure un gonflement du visage, une éruption cutanée, une rougeur soudaine de la peau (bouffée vasomotrice) et des difficultés à respirer (dyspnée).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit à l'[Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Loargys

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Une fois retiré du réfrigérateur, Loargys peut être conservé pendant 2 heures à température ambiante jusqu'à 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Loargys

- La substance active est la pegzilarginase.
 - Chaque flacon de 0,4 mL contient 2 mg de pegzilarginase.
 - Chaque flacon de 1 mL contient 5 mg de pegzilarginase.
 - Les autres composants sont le chlorure de sodium, le dihydrogénophosphate de potassium, le phosphate dipotassique, le glycérol, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour préparations injectables.
- Loargys contient du sodium et du potassium, voir rubrique 2.

Comment se présente Loargys et contenu de l'emballage extérieur

Loargys est un liquide incolore à légèrement jaune ou légèrement rose, limpide à légèrement opalescent (nacré), contenu dans un flacon en verre transparent.

Chaque boîte contient 1 flacon contenant 0,4 mL ou 1 mL de solution injectable/pour perfusion.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suède

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Vous trouverez également cette notice et le matériel de formation qui a été approuvé par les autorités réglementaires pour ce médicament en scannant le code QR ci-dessous à l'aide d'un smartphone ou sur le site web <http://www.loargyspatient.eu>.



7. Consignes d'utilisation

Les étapes ci-dessous décrivent comment préparer et administrer Loargys à domicile, par injection sous-cutanée. Si vous vous injectez vous-même ce médicament, vous serez formé(e) à préparer et à injecter Loargys par votre médecin ou votre infirmier.

Ne vous injectez pas ce médicament vous-même, sauf si vous avez reçu une formation et que vous comprenez les étapes à suivre.

Votre médecin vous prescrira la dose correcte et vous indiquera le volume (en mL) à injecter. Il se peut que vous ayez besoin de plusieurs flacons pour obtenir la dose adéquate et que vous deviez diviser la dose totale en plusieurs injections. Votre médecin ou votre infirmière vous indiquera exactement ce qui vous convient.

Chaque flacon est à usage unique seulement, utilisez toujours un ou plusieurs nouveau(x) flacon(s) pour chaque dose.

Loargys ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour injection ou perfusion.

Ne pas secouer.

Préparation :

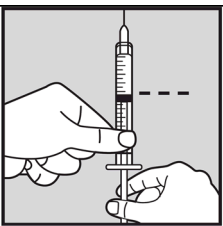
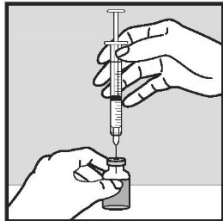
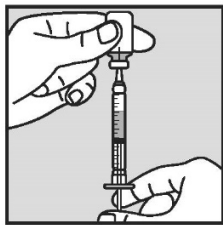
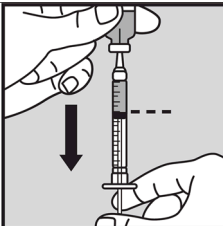
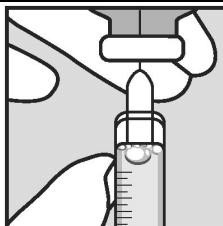
Assurez-vous de disposer de tout ce qui est nécessaire à l'injection ou aux injections:

- Flacon(s) de Loargys
- Une seringue graduée
- 1 grande aiguille (p. ex. calibre 18) par flacon, pour prélever la dose
- 1 petite aiguille (p. ex. calibre 26-27) par injection
- Compresses imbibées d'alcool
- Compresses de gaze
- Pansement, si nécessaire
- Récipient pour objets tranchants

1. Vérifiez le nom et le dosage inscrits sur le(s) flacon(s) pour vous assurer qu'il(s) contient/contiennent le médicament approprié et que vous avez le bon nombre de flacons à portée de main. Vérifiez la date d'expiration qui figure sur l'emballage. Ne pas utiliser si le produit a expiré.
2. Sortez le(s) flacon(s) de Loargys non ouvert(s) du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection prévue afin de permettre à la solution d'atteindre la température ambiante. Ne pas utiliser de source de chaleur externe.
3. Lavez-vous les mains.
4. La solution contenue dans le flacon doit être incolore à légèrement jaune ou légèrement rose, limpide à légèrement opalescente (nacrée). Ne pas utiliser si la solution est trouble ou contient des particules visibles.
5. Placez le flacon sur une surface plane et propre. Retirez le capuchon amovible en plastique du flacon.
6. Essayez la partie supérieure du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool et laissez

sécher à l'air. Ne touchez pas le sommet du flacon et évitez qu'il n'entre en contact avec quoi que ce soit, une fois essuyé.

Prélèvement de la solution du flacon :

1. Fixez une grande aiguille à la seringue graduée. Retirez le capuchon de l'aiguille.	
2. Tirez sur le piston pour aspirer l'air dans la seringue graduée, en quantité égale au volume à prélever dans le flacon (en mL).	
3. Maintenez le flacon sur une surface plane, insérez lentement l'aiguille à travers le joint en caoutchouc dans le flacon. a) Pour un seul flacon ou le premier flacon : ne touchez pas la solution avec le bout de l'aiguille pour éviter la formation de mousse. Passez à l'étape 4. b) Pour le(s) flacon(s) suivant(s) : retournez le flacon et assurez-vous que la pointe de l'aiguille se trouve dans l'espace d'air au-dessus de la solution pour éviter la formation de mousse.	
4. Poussez lentement le piston pour injecter l'air dans le flacon.	
5. Maintenez l'aiguille dans le flacon en gardant le flacon retourné. Avec l'aiguille dans la solution, tirez lentement le piston jusqu'à la graduation égale au volume désiré.	
6. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifiez la solution contenue dans la seringue pour détecter la présence éventuelle de bulles d'air. S'il y a des bulles, continuez à tenir le flacon à l'envers, l'aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement du doigt le corps de la seringue. Une fois que toutes les bulles d'air se trouvent en haut, poussez doucement le piston pour expulser les bulles à travers l'aiguille.	
7. Vérifiez le volume à administrer (en mL) par rapport aux graduations de la seringue pour vous assurer que vous avez prélevé la bonne quantité de solution.	
8. Retirez l'aiguille du flacon, remettez le capuchon de l'aiguille et jetez l'aiguille avec son capuchon dans votre récipient pour objets tranchants.	
9. Il est possible que vous deviez utiliser plusieurs flacons pour prélever le volume total (en mL). Pour ce faire, répétez les étapes 1 à 8 ci-dessus pour chaque flacon nécessaire à l'obtention de la dose totale (en mL) ou selon les indications de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Suivez toujours les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Veuillez noter que pour chaque nouveau flacon, vous devez également utiliser une nouvelle aiguille.	
10. Placez une petite aiguille sur la seringue remplie, sans retirer le capuchon de l'aiguille. Veillez à ce que l'aiguille soit bien fixée.	

Note : Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, placez la seringue à l'abri de la lumière. Après préparation, Loargys peut être conservé à température ambiante (25 °C maximum) pendant une durée allant jusqu'à 2 heures avant d'être administré. Passé ce délai, la solution de

Loargys préparée ne peut plus être utilisée et doit être éliminée.

Administration de la dose :

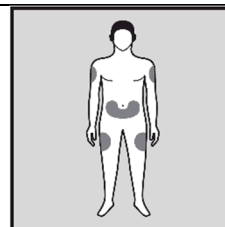
1. Retirez le capuchon de l'aiguille. Maintenez la seringue, avec l'aiguille, pointée vers le haut et tapotez le corps de la seringue avec votre doigt pour éliminer les bulles d'air.

Vérifiez visuellement que le volume contenu dans la seringue est correct. Le volume par injection ne doit pas dépasser 1 mL. Si c'est le cas, il convient d'effectuer plusieurs injections à différents sites.

2. Choisissez un site d'injection (abdomen, côté de la cuisse, ou bien côté ou arrière de la partie supérieure du bras). Alternez les sites d'injection d'une dose à l'autre.

Ne pas injecter dans des tissus cicatriciels ou des zones qui sont rougies, inflammées ou gonflées. Si vous effectuez l'injection dans l'abdomen, évitez la zone qui entoure directement le nombril.

Si plusieurs injections sont nécessaires pour une dose unique de Loargys, les sites d'injection doivent être séparés d'au moins 3 cm.

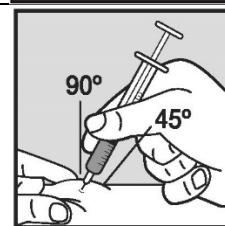


3. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool et laissez la peau sécher.

4. Pincez doucement la peau du site d'injection choisi entre le pouce et l'index.

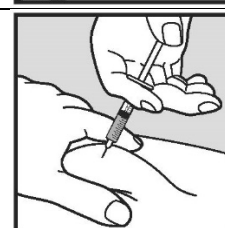


5. Tenez la seringue à la manière d'un crayon ou d'une fléchette. Insérez l'aiguille dans la peau surélevée, à un angle de 45° à 90°.



6. Tout en continuant à pincer la peau, poussez lentement le piston jusqu'à ce que vous ayez injecté le volume désiré.

Rappel : Si vous devez injecter un volume de Loargys supérieur à 1 mL, changez de site d'injection et assurez-vous que le nouveau site d'injection se trouve à plus de 3 cm du premier. Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce que vous ayez injecté le volume nécessaire. Répétez l'opération jusqu'à ce que vous ayez injecté la dose totale (en mL). Utilisez toujours une nouvelle petite aiguille pour chaque injection.



7. Retirez la seringue en la sortant d'un seul coup. Relâchez la peau pincée et appuyez doucement une compresse de gaze sur le site d'injection pendant quelques secondes. Appliquer un pansement si nécessaire.

8. Placez la seringue, les aiguilles et les capuchons que vous avez utilisés dans le récipient pour objets tranchants. Les flacons utilisés, même s'ils ne sont pas vides, doivent être jetés conformément à vos directives locales.

Notez la date de l'injection et tous les sites où vous avez injecté le produit. Cela vous aidera à utiliser un site d'injection différent pour l'injection suivante.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Loargys est destiné à la perfusion intraveineuse ou à l'injection sous-cutanée.
Utilisez une technique aseptique lors de la préparation et de l'administration de Loargys.

Ne pas secouer.

Instructions pour la préparation

- Déterminez le volume total de Loargys à administrer (et le nombre de flacons nécessaires) en fonction du poids et de la dose du patient.
- Retirez le(s) flacon(s) du réfrigérateur pour qu'il(s) atteigne(nt) la température ambiante.
- Inspectez visuellement le flacon pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration avant l'administration.
 - Loargys est un liquide incolore à légèrement jaune ou légèrement rose, clair à légèrement opalescent, essentiellement exempt de particules étrangères visibles.
 - Éliminez tout flacon non conforme à cette apparence.
- Prélevez la dose prévue dans la seringue.
- La stabilité chimique et physique de la dose préparée a été démontrée pendant 2 heures lorsqu'elle est conservée à température ambiante jusqu'à 25 °C, ou jusqu'à 4 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Si le produit n'est pas utilisé pendant ces périodes, il doit être jeté. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

Pour administration intraveineuse

- Diluez avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) afin d'obtenir le volume de perfusion souhaité (concentration maximale de pegzilarginase: 0,5 mg/mL).
- Administrez la perfusion intraveineuse pendant au moins 30 minutes.
- Ne mélangez pas d'autres médicaments à Loargys ou ne perfusez pas d'autres médicaments en même temps, par la même voie d'accès intraveineuse.

Pour administration par voie sous-cutanée

- Administrez la solution non diluée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, dans la partie latérale de la cuisse ou dans le côté ou l'arrière de la partie supérieure du bras. Alternez les sites d'injection d'une dose à l'autre.
- Ne pas injecter dans des tissus cicatriciels ou des zones qui sont rougies, inflammées ou gonflées.
- Si vous effectuez l'injection dans l'abdomen, évitez la zone qui entoure directement le nombril.
- Si plusieurs injections sont nécessaires pour une dose unique de Loargys, les sites d'injection doivent être séparés d'au moins 3 cm.

Éliminez la portion non utilisée du médicament.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.