

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Myalepta 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
Myalepta 5,8 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
Myalepta 11,3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Myalepta 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 3 mg metreleptin\*.

Etter rekonstitusjon med 0,6 ml vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 6.6) inneholder hver ml 5 mg metreleptin.

### Myalepta 5,8 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 5,8 mg metreleptin\*.

Etter rekonstitusjon med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 6.6) inneholder hver ml 5 mg metreleptin.

### Myalepta 11,3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 11,3 mg metreleptin\*.

Etter rekonstitusjon med 2,2 ml vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 6.6) inneholder hver ml 5 mg metreleptin.

\*Metreleptin er en rekombinant human leptin-analog (fremstilt i Escherichia coli-celler ved rekombinant DNA-teknologi for å danne rekombinant humant metionyl-leptin).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Hvit lyofilisert kake eller pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Myalepta er indisert som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD):

- med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre

- med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal igangsettes og overvåkes av helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av metabolske lidelser.

##### Dosering

Anbefalt daglig dose av metreleptin er basert på kroppsvekt som angitt i Tabell 1.

For å sikre at pasientene og omsorgspersonene vet hva som er korrekt dose for injisering skal forskriveren forskrive riktig dose i både milligram og volum i milliliter. For å unngå feilmedisinering, inkludert overdosering, skal retningslinjene for doseberegning og dosejustering som er oppgitt nedenfor, følges. Det anbefales at pasientens teknikk for selvadministrering gjennomgås hver sjette måned under behandlingen med Myalepta.

Ved beregning av dosen skal man alltid benytte kroppsvekt ved behandlingsstart.

**Tabell 1 Anbefalt dose av metreleptin**

Vekt ved baseline	Døgndose ved oppstart (injeksjonsvolum)	Dosejusteringer (injeksjonsvolum)	Maksimal døgndose (injeksjonsvolum)
Menn og kvinner ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Menn > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) til 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Kvinner > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) til 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

##### *Dosejusteringer*

På bakgrunn av klinisk respons (f.eks. utilstrekkelig metabolsk kontroll) eller andre faktorer (f.eks. problemer med tolerabilitet, stort vekttap, spesielt hos pediatriske pasienter) kan dosen reduseres eller økes til maksimal dose oppgitt i Tabell 1. Maksimal tolerert dose kan være lavere enn maksimal døgndose, oppgitt i Tabell 1, noe som kan manifesteres som stort vekttap, selv om den metabolske responsen er ufullstendig.

Minimal klinisk respons er definert som minst:

- 0,5 % HbA1c-reduksjon og/eller 25 % reduksjon av insulinbehov og/eller
- 15 % reduksjon i triglyserider (TG)

Dersom det etter 6 måneders behandling ikke er observert klinisk respons, skal legen forsikre seg om at pasienten har riktig administrasjonsteknikk, tar korrekt dose og følger dietten. Før behandlingen stanses, skal en doseøkning vurderes.

Økning av metreleptindosen hos voksne og barn, basert på ufullstendig klinisk respons etter minst 6 måneders behandling kan vurderes med eventuell samtidig reduksjon av insulin, antidiabetika og/eller lipidreduserende medisinering.

Det er ikke alltid en reduksjon i HbA1c og TG sees hos barn, siden metabolske avvik kanskje ikke foreligger i starten av behandlingen. Det forventes at de fleste barn vil trenge en økning av dose basert på kg, spesielt når de når puberteten. Økende avvik for TG og HbA1c kan sees, og dette krever

doseøkning. Dosejustering hos barn uten metabolske avvik skal primært gjøres på bakgrunn av vektendring.

Doseøkning skal ikke skje oftere enn hver 4. uke. Dosereduksjon basert på vekttap kan skje ukentlig.

Det er en risiko for hypoglykemi hos pasienter som behandles med Myalepta og som får antidiabetisk behandling. I de første faser av behandlingen kan det være nødvendig å redusere insulindosen med 50 % eller mer i forhold til behovet ved baseline. Når insulinbehovet er stabilisert, kan noen pasienter ha behov for justering av andre antidiabetiske midler for å minimere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### *Seponering hos pasienter med risiko for pankreatitt*

Når Myalepta seponeres hos pasienter med risikofaktorer for pankreatitt (f.eks. tidligere pankreatitt, alvorlig hypertriglyseridemi), anbefales en nedtrapping av dosen over en 2-ukers periode, i kombinasjon med fettfattig kosthold. Under nedtrapping skal triglyseridnivået overvåkes, og det skal vurderes om det er behov for igangsetting eller justering av dosen med lipidsenkende legemidler. Ved tegn og eller symptomer på pankreatitt skal det umiddelbart gjøres en hensiktsmessig klinisk evaluering (se pkt. 4.4).

#### *Glemt dose*

Dersom en pasient glemmer en dose, skal dosen administreres straks det oppdages, og det vanlige doseringsskjemaet skal gjenopptas neste dag.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Eldre*

I kliniske studier av metreleptin deltok det ikke tilstrekkelig mange pasienter fra 65 år og eldre, til at man kunne bestemme hvorvidt de responderte annerledes enn yngre pasienter. Generelt må det utvises forsiktighet ved valg av dose og dosejustering hos eldre pasienter, men det finnes ingen spesifikke anbefalinger for dosejustering.

##### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Metreleptin er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av metreleptin hos barn i alderen 0 til 2 år med generalisert LD, og barn i alderen 0 til 12 år med partiell LD, har ikke blitt fastslått. Det finnes svært begrensede data for barn, spesielt under 6 år, med generalisert LD.

#### Administrasjonsmåte

Subkutan bruk.

Helsepersonell skal gi pasienter og omsorgspersoner opplæring i rekonstituering av legemidlet og riktig subkutan injeksjonsteknikk, slik at man unngår intramuskulær injeksjon hos pasienter med lite subkutan fettvev.

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal tilberede og administrere første dose av legemidlet under tilsyn av kvalifisert helsepersonell.

Injeksjonen skal settes på samme tidspunkt hver dag. Den kan gis når som helst på døgnet, uten hensyn til tidspunkt for måltider.

Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres i vevet i abdomen, lår eller overarm. Det anbefales at pasientene finner et nytt injeksjonssted hver dag, når de injiserer i samme område. Doser som overskrider 1 ml, kan administreres som to injeksjoner (total døgndose kan deles i to) for å minske

eventuelt ubehag på injeksjonsstedet på grunn av stort injeksjonsvolum. Når en dose oppdeles på grunn av volum, kan dosene administreres rett etter hverandre på forskjellige injeksjonssteder.

Når små doser/volumer er forskrevet, (f.eks. til barn), vil hetteglasset fortsatt være nesten helt fullt av legemiddel etter opptrekk av anbefalt dose. Gjenværende rekonstituert legemiddel skal kasseres etter bruk.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6 og pasientinformasjonen i pakningsvedlegget (pkt. 7).

**Tabell 2 Beregning av startdose**

Vekt og kjønn	Beregning av startdose
For menn og kvinner ≤ 40 kg dosering én gang daglig	Vekt (kg) x 0,06 mg/kg = Individuell startdose (døgndose) i mg Vekt (kg) x 0,012 ml/kg = Individuell startdose (døgndose) som injeksjonsvolum i ml  Eksempel: En pasient på 25 kg skal ha en startdose av Myalepta på 0,06 mg/kg. Den individuelle pasientdosen = 1,5 mg Pasienten på 25 kg skal ha en dose på 0,012 ml/kg = injeksjon av 0,3 ml Myalepta oppløsning
For menn > 40 kg dosering én gang daglig	Individuell pasientdose én gang daglig i mg = 2,5 mg Injeksjonsvolum for dosering én gang daglig = 0,5 ml
For kvinner > 40 kg dosering én gang daglig	Individuell pasientdose én gang daglig i mg = 5 mg Injeksjonsvolum for dosering én gang daglig = 1 ml

**Tabell 3 Nødvendig sprøyte for rekonstituering av Myalepta med vann til injeksjonsvæsker**

Sprøyte	Kanylens lengde og gauge
<u>Myalepta 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning</u>	
1,0 ml	21 gauge 40 mm kanyle
<u>Myalepta 5,8 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning</u>	
3,0 ml	21 gauge 40 mm kanyle
<u>Myalepta 11,3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning</u>	
3,0 ml	21 gauge 40 mm kanyle

**Tabell 4 Nødvendig sprøyte for administrering av hver dose Myalepta**

Sprøyte	Kanylens lengde og gauge	Doseringsintervall for administrering av Myalepta
Insulinsprøyte 0,3 ml U100	31 gauge 8 mm kanyle	For doser som er: ≤ 1,5 mg/≤ 0,3 ml daglig
1,0 ml	30 gauge 13 mm kanyle	For doser som er: > 1,5 mg – 5 mg/0,3 – 1,0 ml daglig
2,5 ml	30 gauge 13 mm kanyle	For doser som er: > 5 mg – 10 mg/> 1,0 ml daglig

For pasienter som veier mindre enn 40 kg, skal faktisk kroppsvekt ved oppstart av behandlingen brukes for å beregne dosen; for pasienter som veier 25 kg eller mindre henvises det til Tabell 5 for startdosen.

**Tabell 5 Omregningstabell for insulinsprøyte 0,3 ml U100**

<b>Barnets vekt</b>	<b>Dose av Myalepta</b>	<b>Teoretisk mengde oppløsning*</b>	<b>Avrundet mengde oppløsning</b>	<b>Oppmålt volum i Units/enheter som skal injiseres med 0,3 ml-sprøyten</b>
9 kg	0,54 mg	0,108 ml	0,10 ml	10
10 kg	0,60 mg	0,120 ml	0,12 ml	12
11 kg	0,66 mg	0,132 ml	0,13 ml	13
12 kg	0,72 mg	0,144 ml	0,14 ml	14
13 kg	0,78 mg	0,156 ml	0,15 ml	15
14 kg	0,84 mg	0,168 ml	0,16 ml	16
15 kg	0,90 mg	0,180 ml	0,18 ml	18
16 kg	0,96 mg	0,192 ml	0,19 ml	19
17 kg	1,02 mg	0,204 ml	0,20 ml	20
18 kg	1,08 mg	0,216 ml	0,21 ml	21
19 kg	1,14 mg	0,228 ml	0,22 ml	22
20 kg	1,20 mg	0,240 ml	0,24 ml	24
21 kg	1,26 mg	0,252 ml	0,25 ml	25
22 kg	1,32 mg	0,264 ml	0,26 ml	26
23 kg	1,38 mg	0,276 ml	0,27 ml	27
24 kg	1,44 mg	0,288 ml	0,28 ml	28
25 kg	1,50 mg	0,300 ml	0,30 ml	30

\*Merknad: Dosen ved oppstart og doseøkning skal rundes ned til nærmeste 0,01 ml

Dosen med Myalepta, gitt én gang daglig, kan økes med økninger som vist i tabell 6 til en maksimal daglig dose.

**Tabell 6 Beregning av dosejustering**

<b>Juster dosen på følgende måte (om nødvendig)</b>	<b>Handling</b>
Menn og kvinner ≤ 40 kg	<p>Vekt (kg) x 0,02 mg/kg = dosejustering i mg</p> <p>Totalt daglig volum som skal injiseres, er totaldosen i mg delt på 5.</p> <p>Eksempel: En pasient på 15 kg skal ha en startdose av Myalepta på 0,06 mg/kg. Den individuelle pasientdosen = 0,9 mg. En doseøkning på 0,02 mg/kg øker døgndosen til 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Det totale daglige volumet som skal injiseres, er totaldosen i mg delt på 5, som i dette tilfellet er <math>1,2 \text{ mg}/5 = 0,24 \text{ ml}</math> som tilsvarer 24 enheter i 0,3 ml insulinsprøyten.</p> <p>Den maksimale daglige dosen for menn og kvinner er et injeksjonsvolum på 0,13 mg/kg eller 0,026 ml/kg.</p>
Både menn og kvinner > 40 kg	<p>For alle pasienter som veier mer enn 40 kg vil en trinnvis økning av døgndose være 1,25 mg eller et volum på 0,25 ml.</p> <p>Totalt daglig volum som skal injiseres, er totaldosen i mg delt på 5.</p> <p>Eksempel: En mannlig pasient skal ha en startdose av Myalepta på 2,5 mg daglig. En doseøkning på 1,25 mg øker døgndosen til 3,75 mg. Totalt daglig volum som skal injiseres, er <math>3,75 \text{ mg}/5 = 0,75 \text{ ml}</math>.</p> <p>Den maksimale døgndosen for menn og kvinner er 10 mg eller et injeksjonsvolum på 2 ml.</p>

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Data fra kliniske studier bekrefter ikke sikkerhet og effekt hos pasienter med hiv-relatert LD.

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Det er rapportert generalisert overfølsomhet (f.eks. anafylaksi, urtikaria eller generalisert utslett) hos pasienter som bruker Myalepta (se pkt 4.8). Anafylaktiske reaksjoner kan oppstå umiddelbart etter administrering av legemidlet. Dersom en anafylaktisk reaksjon eller en annen alvorlig allergisk reaksjon oppstår, skal administreringen umiddelbart seponeres permanent og hensiktsmessig behandling skal igangsettes.

#### Akutt pankreatitt forbundet med seponering av Myalepta

Manglende pasientetterlevelse av behandlingen eller brå seponering av Myalepta kan føre til forverring av hypertriglyseridemi og relatert pankreatitt, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for pankreatitt (f.eks. historikk med pankreatitt, alvorlig hypertriglyseridemi) (se pkt. 4.8). Dersom en pasient utvikler pankreatitt under behandling med metreleptin, anbefales det å fortsette metreleptinbehandlingen uten opphold, siden brå seponering av behandlingen kan forverre tilstanden. Dersom metreleptin må seponeres av en eller annen grunn, anbefales det å trappe ned dosen over en 2-ukersperiode, sammen med et fettfattig kosthold, se pkt. 4.2. Under nedtrapping skal triglyseridnivået overvåkes, og det skal vurderes om det er behov for å starte behandling med eller justere dosen med lipidsenkende legemidler. Ved tegn og/eller symptomer på pankreatitt skal det umiddelbart gjøres en hensiktsmessig klinisk evaluering.

## Hypoglykemi med samtidig bruk av insulin og andre antidiabetika

Det er en risiko for hypoglykemi hos pasienter som behandles med Myalepta og bruker antidiabetiske legemidler, spesielt insulin eller insulinstimulerende midler (f.eks. sulfonylurea-forbindelser). I de første 2 ukene av behandlingen kan det være nødvendig å redusere insulin dosen med 50 % eller mer i forhold til behovet ved baseline. Når insulinbehovet er stabilisert, kan noen pasienter ha behov for justering av andre antidiabetiske midler for å minimere risikoen for hypoglykemi.

Blodsukkeret til pasienter som samtidig bruker insulin, spesielt de som er på høye doser, eller insulinstimulerende midler og kombinasjonsbehandling, må overvåkes nøye. Pasienter og omsorgspersoner skal oppfordres til å være oppmerksomme på tegn og symptomer på hypoglykemi.

I kliniske studier har hypoglykemi vært behandlet ved inntak av mat/drikke og ved å justere dosen av antidiabetisk legemiddel. Ved ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser kan matinntak betraktes som en alternativ behandling til dosejustering av antidiabetika, etter behandlende leges skjønn.

Rotering av injeksjonsstedet anbefales hos pasienter som samtidig administrerer insulin (eller andre subkutant administrerte legemidler) og Myalepta.

## T-cellelymfom

I kliniske studier er tilfeller av T-cellelymfom (se pkt. 4.8) rapportert ved bruk av metreleptin. Et årsaksforhold mellom legemiddelbehandlingen og utviklingen og/eller progresjonen av lymfom, er ikke fastslått.

Nytte og risiko av behandlingen skal vurderes nøye for pasienter med ervervet generalisert LD og/eller hos pasienter med signifikante hematologiske avvik (inkludert leukopeni, nøydropeni, benmargsavvik, lymfom og/eller lymfadenopati).

## Immunogenitet

I kliniske studier forekom anti-legemiddel-antistoffer (ADA) svært ofte (88 %) hos pasienter. En blokkerende effekt av reaksjonen mellom metreleptin og en rekombinant leptinreseptor er observert *in vitro* i blod fra de fleste pasientene, men innvirkningen på effekten av metreleptin kan ikke klart fastslås (se pkt. 4.8).

Selv om det ikke er bekreftet i kliniske studier, kan nøytraliserende antistoffer i teorien påvirke aktiviteten til endogent leptin.

## Alvorlige og kraftige infeksjoner

Hos pasienter med alvorlige og kraftige infeksjoner bør forskriver avgjøre om metreleptin skal seponeres. En forbindelse mellom utviklingen av en blokkering av metreleptin og alvorlige og kraftige infeksjoner kan ikke utelukkes (se pkt. 4.8).

## Autoimmune sykdommer

Progresjon/utbrudd av autoimmun sykdom, inkludert alvorlig autoimmun hepatitt, har vært observert hos noen pasienter som ble behandlet med Myalepta, men en årsakssammenheng mellom behandlingen med metreleptin og progresjon av autoimmun sykdom er ikke fastslått. Nøye overvåking med tanke på utbrudd av underliggende autoimmun sykdom (plutselig opptreden av alvorlige symptomer) er anbefalt. Den potensielle nytte og risiko ved behandling med Myalepta skal vurderes nøye hos pasienter som har autoimmune sykdommer.



## Graviditet

Ikke- planlagt graviditet kan forekomme på grunn av gjenopprettet frisetting av luteiniserende hormon (LH), se pkt. 4.6.

## Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er praktisk talt natriumfritt.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført på mennesker.

Leptin er et cytokin og kan endre dannelsen av cytokrom P450-enzymet (CYP450). Siden det ikke kan utelukkes at metreleptin kan redusere eksponeringen for substrater for CYP3A gjennom enzyminduksjon, er det mulig at effekten av hormonell antikonsepsjon kan bli redusert ved samtidig administrasjon med metreleptin (se pkt 4.6). Det bør derfor vurderes å bruke ekstra, ikke-hormonell antikonsepsjon under behandlingen. Effekten av metreleptin på CYP450-enzymet kan være klinisk relevant for CYP450-substrater med smal terapeutisk indeks, der dosen blir individuelt justert. Ved oppstart eller seponering av metreleptin hos pasienter som behandles med slike typer legemidler, bør man overvåke den terapeutiske effekten (f.eks. av warfarin) eller legemiddelkonsentrasjonen (f.eks. ciklosporin eller teofyllin) og om nødvendig justere den individuelle dosen av legemidlet. Ved oppstart av behandling med Myalepta er det en risiko for hypoglykemi hos pasienter som bruker antidiabetiske legemidler, spesielt insulin eller insulinstimulerende midler (se pkt. 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Fertile kvinner skal om nødvendig anbefales å bruke egnet prevensjon under behandling med metreleptin. Samtidig administrasjon av Myalepta og hormonelle prevensjonsmidler kan redusere biotilgjengeligheten til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt 4.5). Kvinner bør anbefales å bruke en alternativ ikke-hormonell prevensjonsmetode når Myalepta brukes samtidig med hormonelle prevensjonsmidler.

### Graviditet

Myalepta er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Abort, dødfødsel og for tidlig fødsel er rapportert hos kvinner som ble eksponert for metreleptin under svangerskapet, men det er ingen evidens for et årsaksforhold med behandlingen. Studier på dyr har vist noe evidens for reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

### Amming

Det er ukjent om metreleptin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Endogent leptin finnes i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Myalepta skal avsluttes/avstås fra.

## Fertilitet

Det finnes data som tyder på at metreleptin kan øke fertiliteten på grunn av effektene på LH, og det er derfor mulighet for ikke- planlagt graviditet (se pkt. 4.4).

Dyrestudier har ikke vist negative effekter på fertiliteten hos hann- eller hunddyr (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Myalepta har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av utmattelse og svimmelhet.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier ble metreleptin gitt til totalt 148 pasienter med generalisert og partiell LD.

Data vedrørende sikkerhet og effekt ble analysert i en undergruppe av pasienter med partiell LD med følgende egenskaper: 12 år og eldre med leptinnivåer på  $< 12$  ng/ml, triglyserider  $\geq 5,65$  mmol/l og/eller HbA1c  $\geq 8$  %.

Bivirkningene som ble rapportert av pasienter med generalisert LD og denne undergruppen med partiell LD, er oppgitt i tabell 7. Dessuten er også bivirkninger etter markedsføring oppgitt. De hyppigst forekommende bivirkningene fra kliniske studier var hypoglykemi (14 %) og vekttap (17 %).

#### Bivirkningstabell

Bivirkninger er klassifisert i henhold til MedDRAs organklassesystem og absolutt frekvens i Tabell 7. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). På grunn av antallet pasienter med generalisert og partiell LD som ble behandlet i kliniske studier, er det ikke mulig å påvise med sikkerhet bivirkninger som forekommer med en frekvens på  $< 1$  %.

**Tabell 7 Bivirkninger rapportert i forbindelse med Myalepta hos > 1 pasient i undergruppen av pasienter med generalisert LD og undergruppen med partiell LD i kliniske studier og etter markedsføring.**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Ikke kjent hyppighet*</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Influenza, lungebetennelse
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi	Nedsatt appetitt	Diabetes mellitus, hyperfagi, insulinresistens
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	
Hjertesykdommer			Takykardi
Karsykdommer			Dyp venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Hoste, dyspné, pleural effusjon

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent hyppighet*
Gastrointestinale sykdommer		Abdominal smerte, kvalme	Smerter i øvre abdomen, diaré, pankreatitt, oppkast
Hud- og underhudssykdommer		Alopesi	Pruritt, utslett, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi, myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menoragi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse, bloduttredelse på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet	Mer fettvev, blødning på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, pruritt på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, sykdomsfølelse, perifer hevelse
Undersøkelser	Vekttap	Nøytraliserende antistoffer	Unormal blodsukkerverdi, økning i triglyserider i blodet, legemiddelspesifikt antistoff, økning i glykosylert hemoglobin, vektøkning

\*Global erfaring etter markedsføring

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Akutt pankreatitt forbundet med seponering av metreleptin*

I kliniske studier fikk 6 pasienter (4 med generalisert LD og 2 med partiell LD) pankreatitt som krevde akuttbehandling. Alle pasienter hadde en historikk med pankreatitt og hypertriglyseridemi. Det mistenkes at brå seponering og/eller manglende etterlevelse av metreleptinbehandlingen bidro til pankreatitt hos to pasienter. Årsaken til pankreatitt hos disse pasientene ble antatt å være tilbakevendende hypertriglyseridemi og derfor økt risiko for pankreatitt i forbindelse med seponering av effektiv behandling mot hypertriglyseridemi.

#### *Hypoglykemi*

Metreleptin kan redusere insulinresistens hos diabetespasienter og derfor føre til hypoglykemi hos pasienter med både LD og diabetes. Hypoglykemi, som ble antatt å være relatert til metreleptin, forekom hos 14,2 % av pasientene i studiene. Alle rapporterte tilfeller av hypoglykemi hos pasienter med generalisert LD og undergruppen av pasienter med partiell LD, var lette og uten typiske tegn ved opptreden eller klinisk sekvele. Generelt kunne de fleste tilfellene behandles med matinntak, og relativt få trengte å justere dosen av antidiabetisk legemiddel.

#### *T-cellelymfom*

Det er rapportert tre tilfeller av T-cellelymfom ved bruk av metreleptin i kliniske studier. Alle tre pasienter hadde ervervet generalisert LD. To av disse pasientene fikk diagnostisert perifert T-cellelymfom mens de fikk legemidlet. Begge hadde immunsvikt og signifikante hematologiske avvik, inkludert alvorlig benmargsavvik før behandlingsstart. Et separat tilfelle av anaplastisk storcellet lymfom ble rapportert hos en pediatrik pasient som fikk legemidlet og som ikke hadde hematologiske avvik før behandling.

#### *Immunogenitet*

I kliniske studier (studiene NIH 991265/20010769 og FHA101) ble raten av antistoffer mot legemidler for pasienter med generalisert LD og partiell LD studert, med tilgjengelige data på 88 % (65 av 74 pasienter). En blokkering av reaksjonen mellom metreleptin og en rekombinant leptinreseptor er

observert *in vitro* i blodet hos de fleste av et utvidet antall pasienter (98 av 102 pasienter eller 96 %) men innvirkningen på effekten av metreleptin kunne ikke klart fastslås.

Alvorlige og/eller kraftige infeksjoner som var tidsmessig forbundet med > 80 % blokkering av metreleptin, forekom hos 5 pasienter med generalisert LD. Dette omfatter 1 episode hos 1 pasient med alvorlig og kraftig appendisitt, 2 episoder hos pasienter med alvorlig og kraftig lungebetennelse, en enkeltepisode med alvorlig og kraftig sepsis og ikke-alvorlig, kraftig gingivitt hos 1 pasient, og 6 episoder med alvorlig og kraftig sepsis eller bakteriemi og 1 episode med ikke-alvorlig, kraftig ørebetennelse hos 1 pasient. Ett tilfelle av alvorlig og kraftig appendisitt var tidsmessig forbundet med blokkering av metreleptin hos 1 pasient med partiell LD, som ikke var i undergruppen med partiell LD. Det er ikke mulig å utvetydig fastslå eller tilbakevise en direkte relasjon til metreleptinbehandling basert på nåværende tilgjengelig bevismateriale, selv om det er en tidsmessig sammenheng. LD-pasienter med en blokkering av metreleptin og samtidige infeksjoner, responderte på standard behandling (se pkt. 4.4).

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert hos 3,4 % av pasientene med LD som ble behandlet med metreleptin. I kliniske studier var alle reaksjoner som ble rapportert hos pasienter med LD, lette eller moderate, og ingen tilfeller førte til seponert behandling. De fleste reaksjoner forekom i løpet av de første 1-2 måneder etter behandlingsstart.

#### Pediatriisk populasjon

Totalt i de to fullførte kliniske studier (NIH 991265/20010769 og FHA101) var 52 pediatriiske pasienter (4 i undergruppen av pasienter med partiell LD og 48 med generalisert LD) inkludert og eksponert for metreleptin. Det foreligger begrensede kliniske data for barn yngre enn 2 år for pasienter med generalisert LD og yngre enn 12 år for pasienter med partiell LD.

Totalt sett er sikkerhet og tolerabilitet for metreleptin omtrent den samme hos barn og voksne.

Hos pasienter med generalisert LD var total insidens av bivirkninger den samme uansett alder. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 2 pasienter; forverret hypertensjon og anaplastisk storcellet lymfom.

Hos pasienter med partiell LD er vurderingen på tvers av aldersgrupper begrenset på grunn av få personer. Ingen bivirkninger ble rapportert hos pediatriiske pasienter i undergruppen av pasienter med partiell LD.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

I ett tilfelle etter markedsføring fikk et spedbarn 10 ganger for høy dose metreleptin i 8 måneder. I dette tilfellet var langvarig overdosering forbundet med alvorlig anoreksi som forårsaket vitamin- og sinkmangel, jernmangelanemi, underskudd på kalorier fra proteiner, samt dårlig vektøkning, men dette rettet seg etter støttebehandling og dosejustering.

Ved eventuell overdosering må pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger, og støttebehandling må igangsettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, aminosyrer og derivater, ATC-kode: A16AA07

#### Virkningsmekanisme

Metreleptin etterligner de fysiologiske virkningene til leptin ved å binde seg til og aktivere den humane leptinreseptoren som er en del av klasse 1 cytokinreseptorfamilien som aktiverer JAK/STAT-medierte signalveier.

Bare de metabolske virkningene av metreleptin er studert. Det forventes ingen effekter på fordeling av subkutant fett.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av behandling med metreleptin ble evaluert i en åpen, enkeltarmet studie (NIH 991265/20010769) av pasienter med medfødt eller ervervet generalisert LD eller familiær eller ervervet partiell LD. Pasientene kunne inkluderes i studien dersom de var > 6 måneder gamle, med leptinnivå på < 12 ng/ml, og hadde minst 1 av de følgende 3 metabolske avvik:

- Eksisterende diabetes mellitus eller
- Fastende insulinkonsentrasjon > 30 µU/ml eller
- Fastende TG-konsentrasjon > 2,26 mmol/l eller postprandialt forhøyede triglyserider > 5,65 mmol/l

De ko-primære effektendepunkter i denne studien ble definert som:

- Faktisk endring i HbA1c fra baseline til måned 12 og
- Prosentvis endring i fastende serum-TG fra baseline til måned 12

Studien NIH 991265/20010769 gikk over 14 år, og vurdering av primær effekt ble gjort for både pasienter med generalisert LD og partiell LD etter 12 måneders behandling. Flere doseringsregimer ble undersøkt i løpet av NIH-studien, og dette førte til doseringsanbefalingene i pkt. 4.2.

Samtidig behandling med antidiabetiske og lipidsenkende legemidler ble ikke holdt konstant under studien, men analyser viste ingen signifikant forskjell i effekt mellom den totale studiepopulasjonen og pasienter som ikke fikk økt dose av antidiabetisk eller lipidsenkende legemiddel eller tillegg til den behandlingen.

#### *Generalisert LD*

Av de 66 pasientene med generalisert LD som deltok, hadde 45 (68 %) medfødt generalisert LD og 21 (32 %) hadde ervervet generalisert LD. Totalt var 51 (77 %) pasienter kvinner, 31 (47 %) var kaukasiere, 11 (17 %) var latinamerikanske og 16 (24 %) var svarte. Median alder ved baseline var 15 år (intervall: 1–68 år), og 45 (68 %) pasienter var yngre enn 18 år. Median fastende leptinkonsentrasjon ved baseline var 1,0 ng/ml hos menn/gutter (intervall: 0,3–3,3 ng/ml) og 1,1 ng/ml hos kvinner/jenter (intervall: 0,2–5,3 ng/ml), målt ved bruk av testmetoden LINCO RIA.

Median varighet av metreleptinbehandlingen var 4,2 år (intervall: 3,4 måneder – 13,8 år). Legemidlet ble administrert subkutant enten én gang daglig eller to ganger daglig (i to like doser). Vektet gjennomsnittlig døgndose (dvs. gjennomsnittlig dose når behandlingsvarigheten ved forskjellige doser var tatt i betraktning) for de 48 pasientene med en kroppsvekt ved baseline på over 40 kg, var 2,6 mg for menn/gutter og 5,2 mg for kvinner/jenter i løpet av første behandlingsår, og 3,7 mg for menn/gutter og 6,5 mg for kvinner/jenter over hele studieperioden. For de 18 pasientene med en kroppsvekt ved baseline som var 40 kg eller mindre, var den vektete gjennomsnittlige døgndosen 2,0 mg for menn/gutter og 2,3 mg for kvinner/jenter i løpet av første behandlingsår, og 2,5 mg for menn/gutter og 3,2 mg for kvinner/jenter over hele studieperioden.

**Tabell 8 Resultater ved måned 12 for primære utfall i en åpen, enkeltarmet studie (NIH 991265/20010769) med evaluerbare pasienter med generalisert LD som ble behandlet med metreleptin**

Parameter	n	Baseline	Endring fra baseline ved måned 12
HbA1c (%)	59		
Gjennomsnitt (SD)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
P			< 0,001
Fastende TG (mmol/l)	58		
Gjennomsnitt (SD)		14,7 (25,6)	-32,1 % (71,28)
P			0,001

SD = standardavvik

Hos 45 pasienter med generalisert LD som hadde en baseline HbA1c på 7 % eller høyere, samt data tilgjengelig ved måned 12, var gjennomsnittlig (SD) baseline HbA1c 9,6 % (1,63) og gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c ved måned 12 var 2,8 %. Hos 24 pasienter med generalisert LD som hadde et baseline TG-nivå på 5,65 mmol/l eller høyere, samt data tilgjengelig ved måned 12, var gjennomsnittlig (SD) baseline TG-nivå 31,7 mmol/l (33,68) og gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i triglyserider ved måned 12 var 72 %.

Av 39 pasienter med generalisert LD som fikk insulin ved baseline, kunne 16 (41 %) slutte helt med insulin etter at de begynte med metreleptin. De fleste av disse pasientene (13 av 16) kunne slutte med insulin i løpet av første års behandling med metreleptin. Av de 32 pasientene med generalisert LD som fikk orale antidiabetiske legemidler ved baseline, kunne 7 (22 %) slutte å ta disse. Totalt 8 (24 %) av de 34 pasientene med generalisert LD som fikk lipidsenkende behandling ved baseline, seponerte den behandlingen under metreleptinbehandlingen.

Det var evidens for forbedret nyre- og leverfunksjon hos pasienter med generalisert LD som ble behandlet med metreleptin. Hos 24 pasienter med tilgjengelige nyredata var gjennomsnittlig endring i proteinutskillingshastighet fra baseline til måned 12 -906,1 mg/24 t (baseline 1675,7 mg/24 t). Hos 43 pasienter med tilgjengelige leverdata var gjennomsnittlig endring i alaninaminotransferase fra baseline til måned 12 -53,1 U/l (baseline 112,5 U/l), mens endringen for aspartataminotransferase var -23,8 U/l (baseline 75,3 U/l).

#### *Undergruppe med partiell LD*

En undergruppe av pasienter med partiell LD, triglyserider  $\geq 5,65$  mmol/l og/eller HbA1c  $\geq 6,5$  % ved baseline, ble analysert. Av de 31 pasientene i undergruppen med partiell LD som ble evaluert, hadde 27 (87 %) familiær partiell LD og 4 (13 %) hadde ervervet partiell LD. Totalt var 30 (97 %) pasienter kvinner, 26 (84 %) var kaukasiere, 2 (7 %) var latinamerikanske og 0 var svarte. Median alder ved baseline var 38 år (intervall: 15-64 år), og 5 (16 %) pasienter var yngre enn 18 år. Median fastende leptinkonsentrasjon ved baseline var 5,9 ng/ml (1,6-16,9), målt ved bruk av testmetoden LINCO RIA.

Median varighet av metreleptinbehandlingen var 2,4 år (intervall: 6,7 måneder – 14,0 år). Legemidlet ble administrert subkutan enten én gang daglig eller to ganger daglig (i to like doser). Vektet gjennomsnittlig døgndose (dvs. gjennomsnittlig dose når behandlingsvarigheten ved forskjellige doser var tatt i betraktning) for alle 31 pasienter med en kroppsvekt ved baseline på over 40 kg, var 7,0 mg i løpet av første behandlingsår og 8,4 mg over hele studieperioden.

**Tabell 9 Resultater ved måned 12 for primære utfall i studien (NIH 991265/20010769) for evaluerbare pasienter i undergruppen med partiell LD som ble behandlet med metreleptin**

Parameter	n	Baseline	Endring fra baseline ved måned 12
HbA1c (%)	27		
Gjennomsnitt (SD)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Fastende triglyserider (mmol/l)	27		
Gjennomsnitt (SD)		15,7 (26,42)	-37,4 % (30,81)
P			< 0,001

SD = standardavvik

Hos 15 pasienter i undergruppen med partiell LD, som hadde et baseline TG-nivå på 5,65 mmol/l eller høyere, samt data tilgjengelig ved måned 12, var gjennomsnittlig (SD) baseline triglyseridnivå 27,6 mmol/l (32,88) og gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i TG ved måned 12 var 53,7 %.

Hos 18 pasienter i undergruppen med partiell LD som hadde et baseline HbA1c-nivå på 8 % eller høyere, samt data tilgjengelig ved måned 12, var gjennomsnittlig (SD) baseline HbA1c-nivå 9,9 % (1,59), og gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c ved måned 12 var 1,3 %.

#### Pediatrik populasjon

I gruppen med generalisert LD var antall pasienter i hver aldersgruppe som følger: 5 pasienter < 6 år (inkludert 1 pasient < 2 år), 12 pasienter ≥ 6 til < 12 år og 28 pasienter ≥ 12 til < 18 år; i undergruppen med partiell LD var det ingen pasienter < 12 år og 4 pasienter ≥ 12 til < 18 år.

I gruppen med generalisert LD ble gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c fra baseline notert for alle aldersgrupper ≥ 6 år; gjennomsnittlig reduksjon til måned 12/LOCF (last observation carried forward) var omtrent den samme i de to eldste aldersgruppene (-1,1 % og -2,6 %). Gjennomsnittlig endring blant de 5 pasientene < 6 år var 0,2 %. Disse forskjellene mellom aldersgrupper er sannsynligvis relatert til forskjeller i gjennomsnittlig HbA1c ved baseline, som var innenfor normalområdet hos pasienter < 6 år (5,7 %) og lavere hos pasienter ≥ 6 til < 12 år (6,4 %), sammenlignet med den eldre aldersgruppen (9,7 %). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline til måned 12/LOCF i TG for gruppen med generalisert LD, ble notert for alle aldersgrupper, og større gjennomsnittsendringer ble observert i den eldre aldersgruppen (-42,9 %) sammenlignet med de yngre aldersgruppene (-10,5 % og -14,1 %).

Hos de 4 pasientene i undergruppen med partiell LD som var mellom 12 og 18 år, var gjennomsnittlig endring i HbA1c til måned 12/LOCF -0,7 % og for TG var endringen -55,1 %.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Myalepta i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av lipodystrofi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

#### Spesielle omstendigheter

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det finnes begrensede data for farmakokinetikken til metreleptin hos pasienter med lipodystrofi, og det er derfor ikke utført noen formelle analyser av eksponering/respons.

### Absorpsjon

Maksimal serumkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) av leptin (endogent leptin og metreleptin) inntraff omtrent 4,0 timer etter subkutan administrering av enkeltdoser i området 0,1 til 0,3 mg/kg til friske, voksne personer. I en støttestudie med LD-pasienter var median  $T_{max}$  4 timer (intervall: 2 til 6 timer;  $N = 5$ ) etter administrering av en enkeltdose metreleptin.

### Distribusjon

I studier med friske, voksne personer som fikk metreleptin administrert intravenøst, var distribusjonsvolumet til leptin (endogent leptin og metreleptin) omtrent 4 til 5 ganger plasmavolumet; volumet (gjennomsnitt  $\pm$  SD) var  $370 \pm 184$  ml/kg,  $398 \pm 92$  ml/kg, og  $463 \pm 116$  ml/kg for doser på henholdsvis 0,3, 1,0 og 3,0 mg/kg/døgn.

### Biotransformasjon

Det er ikke utført formelle metabolismestudier.

### Eliminasjon

Prekliniske data indikerer at renal clearance er hovedmekanismen bak eliminering av metreleptin, tilsynelatende uten bidrag fra systemisk metabolisme eller nedbrytning. Etter subkutane enkeltdoser av metreleptin på 0,01 til 0,3 mg/kg til friske, voksne personer var halveringstiden 3,8 til 4,7 timer. Etter intravenøs administrasjon var clearance av metreleptin 79,6 ml/kg/t hos friske, frivillige personer. Clearance av metreleptin synes å være forsinket dersom det foreligger ADA. Det er observert at jo høyere ADA-nivået er, desto høyere er akkumuleringen. Det bør gjøres dosejusteringer på bakgrunn av klinisk respons (se pkt. 4.4).

### Farmakokinetikken i spesielle populasjoner

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke utført formelle farmakokinetikkstudier med pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke utført formelle farmakokinetikkstudier med pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Prekliniske data indikerer at renal clearance er hovedmekanismen bak eliminering av metreleptin, tilsynelatende uten bidrag fra systemisk metabolisme eller nedbrytning. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan derfor farmakokinetikken være endret.

#### *Alder, kjønn, etnisitet, kroppsmasseindeks*

Det er ikke utført spesifikke kliniske studier for å vurdere effekten av alder, kjønn, etnisitet eller kroppsmasseindeks på farmakokinetikken til metreleptin hos pasienter med lipodystrofi.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet, indikerer ingen andre risikoer enn de som skyldes en forsterking av forventede farmakodynamiske responser, som nedsatt appetitt og vekttap.

Det er ikke utført 2-årsstudier av karsinogenitet hos gnagere. Metreleptin viser ikke gentoksisk potensial, og ingen proliferative eller preneoplastiske lesjoner ble observert hos mus eller hunder etter opptil 6 måneders behandling.



Studier av reproduksjonstoksisitet hos mus har ikke vist noen bivirkninger på paring, fertilitet eller embryo/føtal utvikling ved doser opptil maksimal testet dose, som var omtrent 15 ganger høyere enn maksimal anbefalt klinisk dose, basert på kroppsoverflaten til en pasient på 60 kg.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos mus forårsaket metreleptin forlenget gestasjon og dystoki ved alle testede doser, som startet ved en dose som tilsvarte omtrent maksimal anbefalt klinisk dose, basert på kroppsoverflaten til en pasient på 60 kg. Forlenget gestasjon førte til at noen mordyr døde under nedkomsten og til lavere overlevelse hos avkommet rett etter fødselen. Dette anses å være indirekte relatert til metreleptins farmakologi, som resulterer i næringsmangel hos behandlede dyr, og kan muligens også skyldes en hemmende effekt på spontane og oksytocin-induserte kontraksjoner, som har vært observert når remser av humant myometrium ble eksponert for leptin. Ved alle doser ble redusert kroppsvekt hos mordyret observert fra gestasjon til laktasjon og førte til redusert vekt hos avkommet ved fødselen og inn i voksen alder. Det ble imidlertid ikke observert utviklingsmessige avvik, og reproduksjonsevnen til første eller andre generasjon ble ikke påvirket ved noen av dosene.

Toksikokinetiske analyser har ikke vært inkludert i studier av reproduksjonstoksisitet. Separate studier har imidlertid vist at eksponeringen for metreleptin på musefostre var lav (< 1 %) etter subkutan administrering av metreleptin til drektige mus. AUC hos drektige mus var omtrent 2 til 3 ganger høyere enn det som er observert hos-ikke drektige mus etter subkutan administrering av en metreleptindose på 10 mg/kg. Det ble også observert 4 til 5 ganger høyere  $t_{1/2}$ -verdi hos drektige mus enn hos ikke-drektige mus. At det ble observert høyere eksponering for metreleptin og lengre  $t_{1/2}$  hos drektige dyr, kan være relatert til redusert eliminasjonskapasitet på grunn av binding til løselige leptinreseptorer som det finnes flere av hos drektige mus.

Det er ikke utført studier av direkte administrering av metreleptin til unge dyr. I publiserte studier førte imidlertid leptinbehandling av euleptinemiske prepubertale hunnmus til tidligere pubertet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Glysin  
Sukrose  
Polysorbat 20  
Glutaminsyre  
Natriumhydroksid (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker må legemidlet brukes umiddelbart og ikke oppbevares for senere bruk.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### Myalepta 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass (3 ml) av glass type I med propp av klorobutylgummi og aluminiumsforsegling / rødt vippeløkk av plast.

### Myalepta 5,8 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass (3 ml) av glass type I med propp av klorobutylgummi og aluminiumsforsegling / blått vippeløkk av plast.

### Myalepta 11,3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass (5 ml) av glass type I med propp av brombutylgummi og aluminiumsforsegling / hvitt vippeløkk av plast.

Pakningsstørrelser på 1 eller 30 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasienten vil motta en eske som inneholder 1 eller 30 hetteglass med Myalepta, avhengig av pakningsstørrelsen, som skal oppbevares i kjøleskap inntil den dagen de skal brukes.

Separat vil pasienten også motta oppløsningsmidlet for rekonstituering (dvs. vann til injeksjonsvæsker), sprøyter/kanyler for rekonstituering, sprøyter/kanyler for administrering, spritservietter for rengjøring og en beholder for skarpe gjenstander.

### Instruksjoner for rekonstituering

1. Ta hetteglasset ut av kjøleskapet 10 minutter før det skal brukes, og la det nå romtemperatur (20 °C–25 °C) før rekonstituering.
2. Sjekk visuelt hetteglasset som inneholder legemidlet. Kaken med lyofilisert pulver skal være hvit og hel.
3. Rekonstituering:

#### Myalepta 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Bruk en 1 ml-sprøyte med en kanyle med diameter 21 gauge eller mindre, og trekk opp 0,6 ml vann til injeksjonsvæsker. Ikke bruk andre fortynningsmidler til rekonstituering.

#### Myalepta 5,8 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Bruk en 3 ml-sprøyte med en kanyle med diameter 21 gauge eller mindre, og trekk opp 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Ikke bruk andre fortynningsmidler til rekonstituering.

#### Myalepta 11,3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Bruk en 3 ml-sprøyte med en kanyle med diameter 21 gauge eller mindre, og trekk opp 2,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Ikke bruk andre fortynningsmidler til rekonstituering.

4. Før kanylen ned i hetteglasset som inneholder det lyofiliserte pulveret (stikk kanylen gjennom midten av gummiproppen), og la væsken renne ned langs hetteglassets vegg for å unngå unødig skumdannelse.

5. Fjern kanylen og sprøyten fra hetteglasset, og rekonstituer innholdet ved å **virvle forsiktig** inntil væsken er klar. **Må ikke ristes eller omrøres kraftig.** Det vil ta mindre enn 5 minutter før den rekonstituerte oppløsningen er klar. Når den er korrekt utblandet, skal den rekonstituerte Myalepta-oppløsningen være klar, fargeløs og fri for klumper, tørt pulver, bobler eller skum. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er misfarget eller uklar, eller dersom det fremdeles er partikler i den.
6. Etter rekonstituering inneholder hver ml 5 mg metreleptin.
7. For instruksjoner om administrering, se pkt. 4.2.

Myalepta som er rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker, er kun til engangsbruk og skal administreres umiddelbart.

#### Destruksjon

Ubrukt rekonstituert oppløsning kan ikke oppbevares for senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

#### Myalepta 3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/18/1276/003  
EU/1/18/1276/004

#### Myalepta 5,8 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/18/1276/005  
EU/1/18/1276/006

#### Myalepta 11,3 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/18/1276/001  
EU/1/18/1276/002

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. juli 2018  
Dato for siste fornyelse: 31. mars 2023

### **10. OPPDATERINGSDATO**

mars 2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.