

Diese Informationsbroschüre ist verpflichtender Teil der Zulassung von Myalepta mit dem Wirkstoff Metreleptin und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metreleptin zu erhöhen.

Mit dieser Informationsbroschüre soll damit sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Metreleptin verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

MYALEPTA® ▼

(Metreleptin-Pulver
zur Herstellung einer
Injektionslösung)

INFORMATIONEN FÜR ANGEHÖRIGE DER GESUNDHEITSBERUFE

Diese Broschüre muss in Verbindung mit der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) gelesen werden.

myalepta[®]
metreleptin

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

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

Zweck der Broschüre

Dieses Schulungsmaterial wurde im Rahmen der Maßnahmen zur Risikominimierung entwickelt, die eine Verpflichtung im Rahmen des Risikomanagementplans für Myalepta darstellen. Das Ziel dabei ist:

- Ärzten eine Anleitung an die Hand zu geben, die sicherstellt, dass Myalepta nur Patienten verschrieben wird, für die dieses Arzneimittel geeignet ist.
- Ärzte und medizinisches Fachpersonal über die Risiken von Myalepta zu informieren, um die Sicherheit der Anwendung zu erhöhen.
- Angehörige der Gesundheitsberufe über die Ermittlung und Mitteilung der richtigen Dosierung, die Vorbereitung und Verabreichung und die Bedeutung der Patientenschulung zu informieren, um eine effektive und fehlerfreie Behandlung mit Myalepta durch Patienten und Pflegepersonen zu Hause zu gewährleisten.

AUSWAHL GEEIGNETER PATIENTEN

- Myalepta ist nur zur Behandlung der Komplikationen des Leptinmangels bei Lipodystrophie-Patienten indiziert.
- Die Anwendung von Myalepta wird während der Schwangerschaft und bei **Frauen im gebärfähigen Alter**, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Es wurden Fehlgeburten, Totgeburten und Frühgeburten bei Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft gegenüber Metreleptin exponiert waren, obwohl es derzeit keine Hinweise gibt, die einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung nahelegen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.
- Die Daten aus den klinischen Studien unterstützen die Sicherheit und Wirksamkeit bei **Patienten mit HIV induzierter Lipodystrophie** nicht.

Spezifische Risikobereiche

ÜBEREMPFINDLICHKEITS-REAKTIONEN

Es gibt Berichte nach Markteinführung über generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria oder generalisierter Ausschlag) bei Patienten, die Myalepta anwenden.¹ Anaphylaktische Reaktionen können unmittelbar nach der Anwendung von Myalepta auftreten. Die Häufigkeit ist nicht bekannt. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss Myalepta sofort und dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.¹

Besprechen Sie mit Ihrem Patienten, was in einem solchen Fall zu tun ist. Die ersten Gaben sollten unter ärztlicher Aufsicht vorgenommen werden.

AKUTE PANKREATITIS IM ZUSAMMENHANG MIT DEM ABSETZEN VON MYALEPTA

Patienten mit einer Lipodystrophie sind aufgrund der mit der Erkrankung verbundenen Hypertriglyceridämie bereits für eine Pankreatitis prädisponiert. Die Metreleptintherapie verringert durch die Besserung der Triglyceridwerte das Pankreatitisrisiko. Eine Unterdosierung oder das abrupte Absetzen von Myalepta kann allerdings wieder zu einer Verschlechterung der Hypertriglyceridämie und einer damit zusammenhängenden Pankreatitis führen, insbesondere bei Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese oder schwerer Hypertriglyceridämie.¹ Wenn bei einem Patienten eine Pankreatitis unter der Behandlung mit Myalepta auftritt, wird daher empfohlen, die Behandlung mit Myalepta ohne Unterbrechung fortzusetzen.¹

Wenn Myalepta aus irgendeinem Grund abgesetzt werden muss, wird ein Ausschleichen der Dosis über einen Zeitraum von zwei Wochen in Verbindung mit einer fettarmen Diät empfohlen.¹ Überwachen Sie während des Ausschleichens die Triglyceridspiegel und erwägen Sie bei Bedarf, die Anwendung von Lipidsenkern zu beginnen oder deren Dosis anzupassen.

HYPOGLYKÄMIE BEI GLEICHZEITIGER ANWENDUNG VON INSULIN UND ANDEREN ANTIDIABETIKA

Bei Patienten mit Lipodystrophie besteht häufig eine Insulinresistenz. Die daraus resultierende Hyperglykämie wird bei manchen Patienten mit Insulin oder Insulinsekretagoga behandelt. Da die Therapie mit Metreleptin die Insulinsensitivität erhöht, besteht bei Patienten, die mit Myalepta und Antidiabetika behandelt werden, das Risiko einer Hypoglykämie. Überwachen Sie den Blutzucker dieser Patienten engmaschig und passen sie die Dosen der Antidiabetika entsprechend an. In den ersten beiden Behandlungswochen kann eine Dosisreduktion

des Insulins von 50% und mehr notwendig sein. Sobald sich der Insulinbedarf stabilisiert hat, können bei einigen Patienten zur Minimierung des Hypoglykämierisikos auch Dosisanpassungen bei anderen Antidiabetika erforderlich werden.¹

Patienten und Pflegepersonen sollten auf das erhöhte Risiko einer Hypoglykämie hingewiesen werden. Versichern Sie sich, dass die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie und der Umgang damit dem Patienten bekannt sind.¹

WEITERE INFORMATIONEN

Schwere Hyperglykämie und schwer zu behandelnder Diabetes im Zusammenhang mit Insulinresistenz sind schwerwiegende Folgen der Lipodystrophie und führen häufig zur Verschreibung hoher Dosen von Insulin und anderer Arzneimitteln.² Sobald mit der Myalepta-Behandlung begonnen wurde, verbessert sich die Insulinresistenz und folglich kann es erforderlich sein, die Insulindosis gegenüber der ursprünglichen Dosis stark zu reduzieren. Wird die Insulindosis während der Behandlung mit Myalepta nicht geändert, kann es aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit der Insulinrezeptoren und eines erhöhten metabolischen Ansprechens auf Insulin zu einer leichten, mäßigen oder schweren Hypoglykämie kommen.¹

Eine Hypoglykämie, die mit der Behandlung mit Myalepta in Zusammenhang steht, trat bei 14% der untersuchten Patienten auf. Alle Berichte über Hypoglykämien bei Patienten mit generalisierter LD und in der Untergruppe mit partieller LD waren leicht und wiesen kein Einsatzmuster auf bzw. hatten keine klinischen Folgen. Allgemein konnte die Mehrheit der Ereignisse durch die Aufnahme von Nahrungsmitteln bewältigt werden, wobei nur relativ wenige Veränderungen an der Dosierung der Antidiabetika erforderlich wurden.¹

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Hypoglykämie gemeldet. Aufgrund von Störfaktoren konnten diese jedoch nicht eindeutig Myalepta zugeschrieben werden.¹

Während der Studien mit Myalepta konnten 41% der Patienten mit generalisierter Lipodystrophie die Insulintherapie vollständig beenden und fast ein Viertel der Patienten konnte die Einnahme anderer Antidiabetika und/oder lipidsenkender Arzneimittel beenden.¹

T-ZELL-LYMPHOM

Fälle von T-Zell-Lymphomen wurden in klinischen Studien unter Anwendung von Metreleptin berichtet.

Es ist nicht bekannt, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Metreleptin und der Entwicklung und/oder dem Fortschreiten eines Lymphoms besteht, da lymphoproliferative Erkrankungen, einschließlich Lymphomen, auch bei Patienten mit erworbener, generalisierter Lipodystrophie und bei Patienten mit einer Immunschwäche beobachtet wurden, ohne dass diese mit Metreleptin behandelt wurden.¹

Nutzen und Risiko von Myalepta sollten bei Patienten mit erworbener generalisierter Lipodystrophie bzw. bei Patienten mit signifikanten hämatologischen Anomalien (einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Knochenmarkanomalien, Lymphom bzw. Lymphadenopathie) sorgfältig abgewogen werden.¹

UNGEPLANTE SCHWANGERSCHAFT

Eine Lipodystrophie mit Leptinmangel kann mit einer Beeinträchtigung der Fertilität einhergehen. Unter Therapie mit Metreleptin können ungeplante Schwangerschaften auftreten, wenn aufgrund erneuter Freisetzung von luteinisierendem Hormon die Fertilität verbessert wird.¹ Die Anwendung von Myalepta wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Es wurden Fehlgeburten, Totgeburten und Frühgeburten bei Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft gegenüber Metreleptin exponiert waren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Myalepta die Exposition gegenüber CYP3A-Substraten durch Enzyminduktion reduziert, kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Myalepta verringert sein. Deshalb sollte während der Behandlung eine weitere nicht hormonelle Verhütungsmethode angewendet werden.¹

WIRKSAMKEITSVERLUST, MÖGLICHERWEISE AUFGRUND NEUTRALISIERENDER ANTIKÖRPER, UND SCHWERWIEGENDE UND SCHWERE INFEKTIONEN AUFGRUND NEUTRALISIERENDER ANTIKÖRPER

In klinischen Studien traten bei Patienten sehr häufig Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen Metreleptin (88%) auf. Eine blockierende Aktivität der Reaktion zwischen Metreleptin und einem rekombinanten Leptinrezeptor wurde *in vitro* im Blut eines Großteils der Patienten beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen der Bildung von neutralisierenden Antikörpern oder einer blockierenden Aktivität und einem Wirksamkeitsverlust mit der Möglichkeit resultierender schwerwiegender und schwerer Infektionen kann nicht ausgeschlossen werden. Der behandelnde Arzt sollte die Patienten auf das Vorhandensein neutralisierender Antikörper untersuchen lassen, wenn im Laufe der Anwendung von Metreleptin ein signifikanter Wirksamkeitsverlust beobachtet wird.

Bei Patienten mit schwerwiegenden und schweren Infektionen und Vorhandensein neutralisierender Antikörper liegt die Fortsetzung der Behandlung mit Metreleptin im Ermessen des verschreibenden Arztes.¹

Für weitere Informationen über die Einsendung von Proben für Tests auf neutralisierende Antikörper wenden Sie sich bitte an medinfo@amrytpharma.com

Da das Testen einzelner Patientenproben bis zu 4 Monate dauern kann und die klinischen Konsequenzen der Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen Metreleptin *in vitro* immer noch nicht vollständig geklärt sind, sollte jede klinische Entscheidung, ob die Behandlung mit Metreleptin fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, im Zusammenhang mit dem Zustand des Patienten und der klinischen Gesamtsituation getroffen werden.

MEDIKATIONSFEHLER

Um Medikationsfehler zu vermeiden, muss

- die Dosis richtig berechnet werden
- die richtigen Spritzen- und Kanülengrößen verschrieben werden
- der Patient entsprechend eingewiesen und geschult werden

BERECHNUNG DER DOSIS

Zur Berechnung der Dosis sollte immer das tatsächliche Körpergewicht zu Beginn der Behandlung zugrundegelegt werden.¹

Dosisanpassungen müssen wie in der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) beschrieben vorgenommen werden.

Dosierungen und Umrechnungen finden Sie in Tabelle 1 und 2.

Um Medikationsfehler zu vermeiden, sollte der verschreibende Arzt die entsprechende Dosis sowohl in Milligramm als auch in Milliliter bzw. Einheiten in der Informationsbroschüre für Patienten eintragen.

Bitte beachten Sie bei der Verschreibung der erforderlichen Dosis, dass die maximal entnehmbare Dosis aus jeder Fläschchengröße wie folgt angenommen werden sollte: 2,5 mg aus einem 3 mg-Fläschchen, 5 mg aus einem 5,8 mg-Fläschchen und 10 mg aus einem 11,3 mg-Fläschchen.

VERSCHREIBUNG

Neben dem Arzneimittel selbst benötigt der Patient pro Tagesdosis:

Für die Rekonstitution des Arzneimittels wird eine 1 ml (3,0 mg Myalepta) oder eine 3 ml-Spritze (5,8 mg und 11,3 mg Myalepta) sowie 21G Nadel (40 mm) benötigt.

Für die Injektion der rekonstituierten Wirkstofflösung werden zusätzlich je nach Gesamtmenge verschiedene Spritzen und Nadeln benötigt:

- für max. 1,5 mg Metreleptin: eine 0,3 ml Insulinspritze mit integrierter 31G Injektionsnadel (8 mm)
- für 1,6 mg bis 5,0 mg Metreleptin: eine 1 ml-Spritze und eine 30G Injektionsnadel (13 mm)
- für 5,1 mg bis 10,0 mg Metreleptin: eine 2,5 ml-Spritze und eine 30G Injektionsnadel (13 mm)

Es können Spritzen und Nadeln auch als Behandlungs-Sets erworben werden.

SCHULUNG DES PATIENTEN

Das medizinische Fachpersonal muss Patienten und Pflegepersonen in der richtigen Rekonstitution des Produkts und der subkutanen Injektionstechnik schulen, um eine intramuskuläre Injektion bei Patienten mit nur geringem subkutanem Fettgewebe zu vermeiden. Patienten und/oder Pflegepersonen müssen die erste Dosis des Arzneimittels unter der Aufsicht von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal vorbereiten und anwenden.¹ Eine Überprüfung der Selbstverabreichungstechnik des Patienten wird während der Anwendung von Myalepta alle 6 Monate empfohlen.

Für die Schulung des Patienten kann die Patientenbroschüre und/oder das Video genutzt werden.

WICHTIGER HINWEIS

Nach der Rekonstitution muss die Lösung sofort verwendet werden und darf nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden. Eine Durchstechflasche Myalepta und eine Durchstechflasche/Ampulle Wasser für Injektionszwecke müssen daher pro Tag verordnet werden. Der Patient muss angewiesen werden, nicht verwendete Arzneimittel und nicht verwendetes Wasser für Injektionszwecke zu entsorgen. Es muss jeweils die kleinste geeignete Menge Wasser für Injektionszwecke (5 ml oder weniger) verschrieben werden, um das Risiko der Wiederverwendung zu verringern.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Myalepta¹

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn	Tagesdosis bei Behandlungsbeginn (Injektionsvolumen)	Dosisanpassung (Injektionsvolumen)	Tageshöchstdosis (Injektionsvolumen)
Patienten ≤ 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)
Männer > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) bis 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Frauen > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) bis 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Tabelle 2: Umrechnung der Dosis in Einheiten bei Patienten bis 25 kg für Applikation in einer 0,3-ml-U100-Insulinspritze

Gewicht des Kindes	Myalepta-Dosis	Tatsächliches Volumen der Lösung*	Gerundetes Volumen der Lösung	Zu injizierendes Volumen in Einheiten bei Verwendung der 0,3-ml-Spritze
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

*Hinweis: Die Anfangsdosis und die Dosierungsschritte sollten auf 0,01 ml abgerundet werden.

Weitere Informationen finden Sie auf der Website zum Myalepta RMP unter www.myaleptainfo.eu.



Die errechnete Dosis sollte der Arzt auf Seite 7 der Informationsbroschüre für Patienten eintragen, dabei sollte die Dosis in mg und ml bzw. Einheiten eingetragen sowie die zu verwendende Spritze angekreuzt werden.

AUFKLÄRUNG UND SCHULUNG

Die Anleitung zur korrekten Injektionstechnik für eine sichere Anwendung von Myalepta entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

Weitere Exemplare aller Schulungsmaterialien sind bei Amryt erhältlich oder können von der Website des Myalepta-Risikomanagementprogramms unter www.myaleptainfo.eu heruntergeladen werden.



Die Abgabe von Myalepta und der Hilfsmittel

Bei der Abgabe von Myalepta-Durchstechflaschen benötigt der Patient folgende Hilfsmittel:

- Zur Rekonstitution von Metreleptin-Pulver: für Metreleptin 3,0 mg: eine 1 ml Spritze und Injektionsnadel 21G (40 mm)
- Für Metreleptin 5,8 mg und 11,3 mg: eine 3 ml Spritze und Injektionsnadel 21G (40 mm)
- Zur Injektion der rekonstituierten Lösung:
 - für eine Dosis von max. 1,5 mg Metreleptin: eine 0,3 ml Insulinspritze mit integrierter Injektionsnadel 31G (8 mm)
 - für eine Dosis von 1,6 mg bis 5,0 mg Metreleptin: eine 1 ml Spritze und Injektionsnadel 30G (13 mm)
 - für eine Dosis von 5,1 mg bis 10,0 mg Metreleptin: eine 2,5 ml Spritze und Injektionsnadel 30G (13 mm)

Zusätzlich benötigt der Patient:

- Wasser für Injektionszwecke (3 ml)
- Mittel zur Desinfektion der Haut, ggf. Tupfer
- Durchstichsicheres Behältnis

Um die Verschreibung zu erleichtern und das Risiko von Medikationsfehlern zu reduzieren, stellt Amryt Rekonstitutions- und Injektionssets (ausschließlich mit den entsprechenden Spritzen und Nadeln) bereit.

Hinweis: Das Wasser für Injektionszwecke und ein durchstichsicheres Behältnis müssen separat verschrieben/bereitgestellt werden und sind nicht in den Amryt-Injektionssets enthalten.

Um das Risiko zu vermindern, dass das Wasser für Injektionszwecke wiederverwendet wird, sollte die kleinste geeignete Durchstechflaschen-/Ampullengröße abgegeben werden.

Eintragung von Patienten in das Myalepta-Patientenregister

Amryt hat sich als Bedingung für die Marktzulassung von Myalepta in der EU verpflichtet ein Register einzurichten, das alle Patienten mit generalisierter oder partieller Lipodystrophie umfasst, die nach einem abgestimmten Protokoll mit Myalepta behandelt werden. Dieses Register wird die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Myalepta unter normalen klinischen Umständen weiter bewerten. Die Teilnahme an dem Register sollte allen

in Frage kommenden Patienten angeboten werden. Die Patienten sollten die Gewissheit haben, dass alle gesammelten Daten anonymisiert werden.

Bitte kontaktieren Sie medinfo@amrytpharma.com für weitere Informationen über das Register und Ihre Teilnahme.

Literaturangaben

1. Amryt Pharmaceuticals. Myalepta Summary of Product Characteristics.
2. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, *et al.* The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multisociety practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4500-11.

Amryt Pharmaceuticals DAC
90 Harcourt Street
Dublin 2
Irland
Telefon: 00 800 4447 4447
Email: medinfo@amrytpharma.com

C-MTA/AT/0001 Version 2
Erstellungsdatum: Juli 2020

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.