myalepta®
metreleptin

AMRYT
PHARMA

MYALEPTA (métréleptine)

3 mg
5,8 mg
11,3 mg

Poudre pour solution injectable

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

Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable.
Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable.
Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable
Chaque flacon contient 3 mg de métréleptine*.

Après reconstitution avec 0,6 mL d'eau pour préparations injectables (voir rubrique 6.6), chaque mL contient 5 mg de métréleptine.

Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable
Chaque flacon contient 5,8 mg de métréleptine*.

Après reconstitution avec 1,1 mL d'eau pour préparations injectables (voir rubrique 6.6), chaque mL contient 5 mg de métréleptine.

Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable
Chaque flacon contient 11,3 mg de métréleptine*.

Après reconstitution avec 2,2 mL d'eau pour préparations injectables (voir rubrique 6.6), chaque mL contient 5 mg de métréleptine.

*La métréleptine est un analogue recombinant de la leptine humaine (produite dans des cellules d'Escherichia coli par la technologie de l'ADN recombinant pour obtenir la méthionyl-leptine recombinante humaine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).
Lyophilisat ou poudre lyophilisé(e) de couleur blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Myalepta est indiqué en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie (LD) :

- avec une LD généralisée congénitale *(syndrome de Berardinelli-Seip)* ou acquise *(syndrome de Lawrence)* confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus ;
- avec une LD partielle familiale ou acquise *(syndrome de Barraquer-Simons)* confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standard n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière de diagnostic et de prise en charge des troubles métaboliques.

Posologie

La dose journalière recommandée de métréleptine est à déterminer en fonction du poids corporel, tel que décrit dans le Tableau 1.
Pour veiller à ce que les patients et leurs aidants sachent quelle dose injecter, le prescripteur doit prescrire la dose appropriée en milligrammes et le volume en millilitres. Pour éviter les erreurs de traitement, notamment de surdosage, les recommandations relatives au calcul de la dose et à l'adaptation posologique ci-dessous doivent être suivies. Il est conseillé de vérifier la technique d'auto-administration du patient tous les 6 mois pendant le traitement par Myalepta.

Le poids corporel réel au début du traitement devra systématiquement être utilisé pour calculer la dose.

Tableau 1 : Dose recommandée de métréleptine

Poids initial	**Dose journalière initiale (volume d'injection)**	**Adaptations posologiques (volume d'injection)**	**Dose journalière maximale (volume d'injection)**
Hommes et femmes de ≤ 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)
Hommes > 40 kg	2,5 mg (0,5 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)
Femmes > 40 kg	5 mg (1 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)

Adaptations posologiques

Selon la réponse clinique (par ex. contrôle métabolique insuffisant) ou d'autres considérations (par ex. problèmes de tolérance, perte de poids excessive, en particulier chez les patients pédiatriques), la dose pourra être diminuée ou augmentée jusqu'à la dose maximale stipulée dans le Tableau 1. La dose maximale tolérée peut être inférieure à la dose journalière maximale, précisée dans le Tableau 1, en présence d'une perte de poids excessive, y compris si la réponse métabolique est insuffisante.

La réponse clinique minimale est définie comme au moins :
- 0,5 % de réduction de l'HbA1c et/ou 25 % de réduction des besoins en insuline et/ou
- 15 % de réduction des triglycérides (TG)

Si aucune réponse clinique n'est observée après 6 mois de traitement, le médecin doit s'assurer que le patient respecte la technique d'administration, reçoit la dose adéquate et observe son régime alimentaire. Une augmentation de la dose sera envisagée avant d'interrompre le traitement.
Dans le cas d'une réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose de métréleptine pourra être envisagée chez l'adulte et l'enfant après un minimum de 6 mois de traitement, permettant ainsi une diminution des doses d'insuline, de médicament antidiabétique oral et/ou hypolipémiant pris en concomittance.

Chez les enfants il est possible qu'aucune réduction de l'HbA1c et des TG ne soit observée car les anomalies métaboliques peuvent ne pas être présentes au moment de l'initiation du traitement. La plupart des enfants auront sans doute besoin d'une augmentation de la dose par kg, surtout lorsqu'ils atteignent la puberté. Une augmentation des anomalies des TG et de l'HbA1c peut être observée et Les

nécessiter une augmentation de la dose. Les adaptations posologiques chez les enfants sans anomalies métaboliques doivent essentiellement reposer sur la variation de leur poids.

Les augmentations de dose doivent respecter un intervalle minimum de 4 semaines. Les diminutions de dose en fonction du poids corporel peuvent être effectuées toutes les semaines.

Il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients traités par Myalepta qui suivent un traitement antidiabétique. D'importantes diminutions de 50 % ou plus de la dose d'insuline initiale peuvent être nécessaires pendant la phase initiale du traitement. Une fois les besoins en insuline stabilisés, une adaptation posologique des autres traitements antidiabétiques peut également être nécessaire chez certains patients pour minimiser le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Arrêt du traitement chez les patients à risque de pancréatite

En cas d'arrêt du traitement par Myalepta chez les patients présentant des facteurs de risque de pancréatite (par ex. antécédents de pancréatite, hypertriglycéridémie sévère), une diminution progressive de la dose sur une période de deux semaines est recommandée, en complément d'un régime pauvre en matières grasses. Pendant la phase de sevrage, les taux de triglycérides doivent être surveillés et il faut envisager d'initier un traitement hypolipémiant ou d'en modifier la dose, si besoin. L'apparition de signes et/ou symptômes évoquant une pancréatite nécessitera un examen clinique approprié (voir rubrique 4.4).

Oubli de dose

Si un patient oublie une dose, celle-ci devra être administrée dès que l'oubli est constaté ; le traitement reprendra ensuite normalement le lendemain.

Populations particulières

Patients âgés

Les essais cliniques menés avec la métréleptine n'incluaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. En règle générale, la dose sera soigneusement choisie et ajustée chez les patients âgés, même si aucune adaptation posologique spécifique n'est recommandée.

Insuffisance rénale et hépatique

La métréleptine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la métréleptine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans atteints de LD généralisée et chez les enfants âgés de 0 à 12 ans atteints de LD partielle n'ont pas été établies. Les données disponibles sont très limitées chez les enfants, et plus particulièrement chez les enfants de moins de 6 ans atteints de LD généralisée.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Les professionnels de santé doivent former les patients et leurs aidants à la reconstitution du produit et à la technique d'injection sous-cutanée appropriée pour éviter toute injection intramusculaire chez ces patients présentant peu de tissu adipeux sous-cutané.

les patients et leurs aidants doivent préparer et administrer la première dose de médicament sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié.

L'injection doit être pratiquée tous les jours à la même heure. Elle peut être effectuée à tout moment de la journée, indépendamment de l'heure des repas.

La solution reconstituée doit être injectée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Si les injections sont pratiquées dans la même région, il est conseillé de choisir un point d'injection différent chaque jour. Les doses excédant 1 mL peuvent être administrées en deux injections (en deux parts égales) pour minimiser une éventuelle gêne au point d'injection due au volume injecté. Si les doses sont divisées, elles peuvent être administrées l'une après l'autre dans deux points d'injection différents.

Lorsque de faibles doses/volumes sont prescrits (chez les enfants par exemple), les flacons resteront presque entièrement remplis de produit après le prélèvement de la dose requise. Le reste du produit reconstitué devra être jeté après utilisation.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et les informations destinées aux patients contenues dans la notice (rubrique 7).

Tableau 2 : Calcul de la dose

Poids et sexe du patient	**Calcul de la dose initiale**
Pour la dose journalière initiale chez les hommes et les femmes de ≤ 40 kg	Poids (kg) x 0,06 mg/kg = Dose journalière initiale individuelle du patient en mg Poids (kg) x 0,012 mL/kg = Volume journalier initial à injecter en mL Exemple : Un patient de 25 kg reçoit une dose initiale de 0,06 mg/kg de Myalepta. Dose individuelle du patient = 1,5 mg Un patient de 25 kg reçoit un volume initial de 0,012 mL/kg = 0,3 mL de solution injectable Myalepta
Pour la dose journalière initiale chez les hommes de > 40 kg	Dose journalière initiale individuelle en mg = 2,5 mg Volume journalier initial à injecter = 0,5 mL
Pour la dose journalière initiale chez les femmes de > 40 kg	Dose journalière initiale individuelle en mg = 5 mg Volume journalier initial à injecter = 1 mL

Tableau 3 : Seringue nécessaire pour la reconstitution de Myalepta avec l'eau pour préparations injectables

Seringue	**Calibre et longueur de l'aiguille**
Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable	
1,0 mL	21G Aiguille de 40 mm
Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable	
3,0 mL	21G Aiguille de 40 mm
Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable	
3,0 mL	21G Aiguille de 40 mm

Tableau 4 : Seringue nécessaire pour administrer la dose de Myalepta

Seringue	Calibre et longueur de l'aiguille	Intervalle de doses de Myalepta à administrer
Seringue à insuline 100 U 0,3 mL	31G Aiguille de 8 mm	Pour les doses de : ≤ 1,5 mg / ≤ 0,3 mL de volume journalier
1,0 mL	30G Aiguille de 13 mm	Pour les doses de : > 1,5 mg - 5 mg / > 0,3 mL - 1,0 mL de volume journalier
2,5 mL	30G Aiguille de 13 mm	Pour les doses de : > 5 mg - 10 mg / > 1,0 mL de volume journalier

Pour les patients de moins de 40 kg, le poids corporel réel au début du traitement doit être utilisé pour calculer la dose. Pour les patients pesant 25 kg ou moins, voir le Tableau 5 pour connaître la dose initiale.

Tableau 5 : Table de conversion pour la seringue à insuline 100 U 0,3 mL

Poids de l'enfant	Dose de Myalepta	Quantité réelle de solution*	Quantité arrondie de solution	Volume unitaire à injecter avec la seringue de 0,3 mL
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

*Remarque : la dose initiale et les augmentations successives de dose doivent être arrondies au 0,01 mL inférieur.

La dose journalière de Myalepta peut être augmentée par paliers comme indiqué dans le Tableau 6 jusqu'à la dose journalière maximale.

Tableau 6 : Calcul de l'adaptation posologique

Adapter la dose de la manière suivante (si nécessaire)	Action
Hommes et femmes de ≤ 40 kg	Poids (kg) x 0,02 mg/kg = adaptation de la dose en mg Exemple : Un patient de 15 kg reçoit une dose initiale de 0,06 mg/kg de Myalepta. Dose individuelle du patient = 0,9 mg. Une augmentation de la dose de 0,02 mg/kg porte la dose journalière à 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Le volume quotidien total à injecter est la dose totale en mg/5, dans ce cas, c'est 1,2 mg/5 = 0,24 mL, ce qui correspond à 24 unités dans la seringue à insuline de 0,3 mL.
Hommes et femmes de > 40 kg	Pour tous les patients pesant plus de 40 kg, une adaptation progressive de la posologie journalière serait de 1,25 mg ou 0,25 mL de volume injectable. Le volume journalier total à injecter est la dose totale en mg/5. Exemple : Un patient reçoit une dose initiale de 2,5 mg de Myalepta par jour. Une augmentation de la dose de 1,25 mg porte la dose journalière à 3,75 mg. Le volume journalier total à injecter est de 3,75 mg/5 = 0,75 mL. La dose journalière maximale chez les hommes et les femmes est de 10 mg ou 2 mL de volume injectable.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité 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

Les données d'essais cliniques n'apportent pas d'éléments en faveur de la sécurité d'emploi ni de l'efficacité chez les patients atteints d'une LD associée au VIH.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité généralisée (par ex. anaphylaxie, urticaire ou rash généralisé) ont été rapportés chez des patients sous Myalepta. Des réactions anaphylactiques peuvent se produire juste après l'administration du médicament. En cas de réaction anaphylactique ou d'autre réaction allergique grave, l'administration sera suspendue et un traitement approprié instauré.

Pancréatite aiguë associée à l'arrêt de Myalepta

La non-observance ou l'arrêt brutal du traitement par Myalepta peut entraîner une aggravation de l'hypertriglycéridémie et d'une pancréatite associée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (par ex. antécédents de pancréatite, hypertriglycéridémie sévère) (voir rubrique 4.8). Si un patient développe une pancréatite sous métréleptine, il est recommandé de poursuivre le traitement puisqu'un arrêt brutal pourrait exacerber l'affection. Si l'administration de métréleptine doit être interrompue pour une raison ou une autre, une diminution progressive de la dose sur une période de deux semaines est recommandée, en complément d'un régime alimentaire pauvre en matières grasses (voir rubrique 4.2). Pendant la phase de sevrage, le taux de triglycérides doit être surveillé

et l'instauration ou l'adaptation de la dose de médicaments hypolipémiants doit être envisagée, si besoin. L'apparition de signes et/ou symptômes évoquant une pancréatite nécessitera un examen clinique approprié.

Hypoglycémie en cas d'utilisation concomitante d'insuline et d'autres antidiabétiques

Il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients traités par Myalepta qui prennent des médicaments antidiabétiques, en particulier de l'insuline ou des insulino-sécrétagogues (par ex. sulfamides). D'importantes diminutions de 50 % ou plus de la dose d'insuline initiale peuvent être nécessaires au cours des 2 premières semaines de traitement. Une fois les besoins en insuline stabilisés, une adaptation posologique des autres antidiabétiques peut également être nécessaire chez certains patients pour minimiser le risque d'hypoglycémie.

La glycémie devra faire l'objet d'une surveillance rigoureuse chez les patients sous insulinothérapie concomitante, en particulier à fortes doses, ou sous insulino-sécrétagogues et traitements combinés. Les patients et leurs aidants doivent être invités à surveiller les signes et symptômes d'hypoglycémie.

Au cours des études cliniques, l'hypoglycémie était prise en charge par une prise de nourriture / boisson et par une modification de la dose du médicament antidiabétique. En cas d'événements hypoglycémiques non sévères, la prise de nourriture peut être considérée comme une alternative à la modification de la dose des antidiabétiques, selon l'avis du médecin traitant.

Il est recommandé de varier les points d'injection chez les patients recevant à la fois de l'insuline (ou d'autres médicaments par voie sous-cutanée) et Myalepta.

Lymphome T

Des cas de lymphome T (voir rubrique 4.8) ont été rapportés lors de l'utilisation de Myalepta dans les études cliniques. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le médicament et le développement et/ou la progression d'un lymphome.

Les bénéfices et les risques du traitement doivent être attentivement mesurés chez les patients atteints de LD généralisée acquise et/ou les patients présentant des anomalies hématologiques significatives (y compris leucopénie, neutropénie, anomalies médullaires, lymphome et/ou lymphadénopathie).

Immunogénicité

Au cours des essais cliniques, des anticorps anti-métréleptine (ADA) sont apparus à une fréquence très élevée (88 %) chez les patients. Une activité bloquant la réaction de la métréleptine avec un récepteur recombinant de la leptine a été observée *in vitro* dans le sang de la plupart des patients, mais l'impact sur l'efficacité de la métréleptine n'a pas pu être clairement établi (voir rubrique 4.8).

Chez les patients développant des infections graves et sévères, la poursuite du traitement par métréleptine sera laissée à la discrétion du prescripteur. Un lien entre le développement d'une activité bloquant la métréleptine et les infections graves et sévères ne peut être exclu (voir rubrique 4.8).

Bien que non confirmé dans les essais cliniques, les anticorps neutralisants pourraient en théorie affecter l'activité de la leptine endogène.

Maladies auto-immunes

Des cas d'évolution/poussée de maladies auto-immunes, notamment d'hépatite auto-immune sévère, ont été observés chez certains patients traités par Myalepta cependant aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par Myalepta et l'évolution des maladies auto-immunes. Une surveillance

rigoureuse des poussées de maladies auto-immunes sous-jacentes (apparition soudaine et sévère de symptômes) est recommandée. Les bénéfices et risques potentiels du traitement par Myalepta doivent être soigneusement évalués chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

Grossesse

Des grossesses non désirées peuvent survenir en raison du rétablissement de la libération d'hormone lutéinisante (LH). Voir rubrique 4.6.

Excipients

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

La leptine est une cytokine et a le potentiel de modifier la formation des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Compte tenu de la possibilité que la métréleptine réduise l'exposition aux substrats du CYP3A via l'induction enzymatique, l'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être diminuée en cas de co-administration avec la métréleptine. Par conséquent, un mode de contraception non hormonal additionnel devra être envisagé pendant le traitement. L'effet de la métréleptine sur les enzymes du CYP450 peut être cliniquement significatif pour les substrats du CYP450 à indice thérapeutique étroit, lorsque la dose est adaptée individuellement. À l'instauration ou à l'interruption du traitement par métréleptine, chez les patients traités avec ce type de produits, une surveillance thérapeutique de l'effet (par ex. warfarine) ou des concentrations médicamenteuses (par ex. ciclosporine ou théophylline) est recommandée, et la dose individuelle de médicament sera ajustée au besoin. Au début du traitement par Myalepta, il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients qui prennent des médicaments antidiabétiques, en particulier de l'insuline ou des insulino-sécrétagogues (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Myalepta n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Des cas de fausse-couche, de mortinatalité et d'accouchement prématuré ont été rapportés chez des femmes exposées à la métréleptine pendant la grossesse, même si aucune donnée n'évoque un lien de causalité avec le traitement. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence certains signes de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si la métréleptine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
La leptine endogène est présente dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre ou de s'abstenir du traitement par Myalepta en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Certaines données suggèrent que la métréleptine pourrait augmenter la fertilité en raison de ses effets sur la LH, avec comme conséquence potentielle une grossesse non désirée (voir rubrique 4.4).

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Myalepta a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de la fatigue et des sensations vertigineuses qu'il induit.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au total, 148 patients atteints de LD généralisée et partielle ont reçu de la métréleptine dans les études cliniques.

Les données de sécurité et d'efficacité ont été analysées dans un sous-groupe de patients atteints de LD partielle et présentant les caractéristiques suivantes : âgés de 12 ans et plus avec un taux de leptine < 12 ng/mL, de TG ≥ 5,65 mmol/L et/ou d'HbA1c ≥ 8 %.

Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LD généralisée et dans ce sous-groupe de patients atteints de LD partielle sont répertoriés dans le tableau 7. Les effets indésirables issus de sources post-commercialisation sont également présentés. Les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques étaient l'hypoglycémie (14 %) et la perte de poids (17 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont décrits par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence absolue dans le Tableau 7. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). En raison du nombre de patients atteints de LD généralisée et de LD partielle traités dans les essais cliniques, il n'est pas possible de détecter avec certitude les événements survenant à une fréquence inférieure à 1 %.

Tableau 7 : Effets indésirables rapportés avec Myalepta chez au moins un patient lors des études cliniques chez les patients atteints de LD généralisée, dans le sous-groupe de patients atteints de LD partielle et lors de l'expérience acquise après la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Syndrome grippal, pneumonie
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	Baisse de l'appétit	Diabète sucré, hyperphagie, insulinorésistance
Affections du système nerveux		Céphalée	
Affections cardiaques			Tachycardie
Affections vasculaires			Thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Toux, dyspnée, épanchement pleural
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, nausées	Douleurs abdominales hautes, diarrhée, pancréatite, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie	Prurit, rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgie, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, formation d'hématome au point d'injection, érythème au point d'injection, réaction au point d'injection	Augmentation du tissu adipeux, hémorragie au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, gonflement au point d'injection, malaise, œdème périphérique
Investigations	Perte de poids	Anticorps neutralisants	Anomalie de la glycémie, augmentation des triglycérides dans le sang, présence d'anticorps anti-médicament, augmentation de l'hémoglobine glycosylée, prise de poids

*Expérience globale post-commercialisation

Pancréatite aiguë associée à l'arrêt de la métréleptine

Au cours des études cliniques, 6 patients (4 atteints de LD généralisée et 2 de LD partielle) ont développé une pancréatite sous traitement. Tous les patients avaient des antécédents de pancréatite et d'hypertriglycéridémie. L'arrêt brutal et/ou la non-observance du traitement par métréleptine étaient suspectés comme ayant contribué au développement de la pancréatite chez 2 patients. Il a été présumé que le mécanisme de la pancréatite chez ces patients était le retour de l'hypertriglycéridémie et par conséquent, un risque accru de pancréatite dans un contexte d'arrêt d'un traitement efficace contre l'hypertriglycéridémie.

Hypoglycémie

La métréleptine peut diminuer l'insulinorésistance chez les patients diabétiques, entraînant ainsi une hypoglycémie chez les patients atteints de LD et d'un diabète co-existant. Une hypoglycémie, jugée liée au traitement par métréleptine, est apparue chez 14,2 % des patients étudiés. Tous les cas d'hypoglycémie rapportés chez les patients atteints de LD généralisée et dans le sous-groupe de patients atteints de LD partielle étaient d'intensité légère, sans schéma d'apparition ou de séquelles cliniques. En règle générale, la plupart des événements étaient résolus par la prise de nourriture, avec relativement peu de modifications de la dose du médicament antidiabétique.

Lymphome T

Trois cas de lymphome T ont été rapportés pendant l'utilisation de la métréleptine au cours des études cliniques. Les trois patients étaient atteints de LD généralisée acquise. Un diagnostic de lymphome T périphérique a été posé chez deux de ces patients pendant le traitement. Tous deux étaient immunodéficients et présentaient des anomalies hématologiques significatives, notamment des anomalies sévères de la moelle osseuse, avant le début du traitement. Un autre cas de lymphome anaplasique à grandes cellules a été rapporté chez un patient pédiatrique recevant le médicament sans présenter d'anomalies hématologiques avant le traitement.

Immunogénicité

Au cours des essais cliniques (études NIH 991265/20010769 et FHA101), le taux d'ADA était de 88 % (65 patients sur 74) chez les patients étudiés atteints de LD généralisée et de LD partielle et dont les données sont disponibles. Une activité bloquant la réaction de la métréleptine avec un récepteur recombinant de la leptine a été observée *in vitro* dans le sang de la plupart des patients d'un groupe étendu (98 patients sur 102 ou 96 %), mais l'impact sur l'efficacité de la métréleptine n'a pas pu être clairement établi.

Des infections graves et/ou sévères temporellement associées à une activité bloquante anti-métréleptine > 80 % sont apparues chez 5 patients atteints de LD généralisée. Ces événements comprenaient un épisode d'appendicite grave et sévère chez un patient, deux épisodes de pneumonie grave et sévère, un épisode isolé de septicémie grave et sévère et de gingivite sévère non grave chez un patient, six épisodes de septicémie ou de bactériémie grave et sévère et un épisode d'infection auriculaire non grave chez un patient. Une appendicite grave et sévère a été temporellement associée à l'activité bloquante anti-métréleptine chez un patient atteint de LD partielle qui n'était pas inclus dans le sous-groupe de LD partielle. D'après les données disponibles et bien que temporellement associées, un lien direct avec le traitement par métréleptine ne peut pas être clairement confirmé ou rejeté. Les patients atteints de LD avec une activité bloquante dirigée contre la métréleptine et des infections concomitantes ont répondu au traitement de référence (voir rubrique 4.4).

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection ont été rapportées chez 3,4 % des patients atteints de LD traités par métréleptine. Tous les événements rapportés dans les études cliniques chez les patients atteints

de LD étaient de sévérité légère à modérée et aucun n'a abouti à l'arrêt du traitement. La plupart des événements sont survenus dans les 1 à 2 mois suivant l'instauration du traitement.

Population pédiatrique

Au cours de deux études cliniques finalisées (NIH 991265/20010769 et FHA101), 52 patients pédiatriques (4 dans le sous-groupe de patients atteints de LD partielle et 48 dans le groupe atteint de LD généralisée) ont été inclus et exposés à la métréleptine. Les données cliniques chez les enfants de moins de 2 ans atteints de LD généralisée ou les patients de moins de 12 ans atteints de LD partielle sont limitées.

Globalement, la sécurité et la tolérance de la métréleptine sont similaires chez les enfants et les adultes.

Chez les patients atteints de LD généralisée, l'incidence globale des effets indésirables était similaire, indépendamment de l'âge. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 2 patients, notamment l'aggravation d'une hypertension et un lymphome anaplasique à grandes cellules.

Chez les patients atteints de LD partielle, l'évaluation entre les groupes d'âge est limitée du fait de la taille réduite de l'échantillon. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les patients pédiatriques du sous-groupe de LD partielle.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9 Surdosage

Dans un cas post-commercialisation, un nourrisson a été exposé pendant 8 mois à une dose de métréleptine 10 fois supérieure à la dose habituelle. Dans ce cas, le surdosage prolongé était associé à une anorexie sévère entraînant des carences en vitamines et en zinc, une anémie ferriprive, une malnutrition protéino-calorique et une prise de poids limitée ; ces effets ont disparu après l'instauration d'un traitement symptomatique et d'une adaptation de la posologie.

En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse en vue de détecter d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, acides aminés et dérivés, code ATC : A16AA07

Mécanisme d'action

La métréleptine reproduit les effets physiologiques de la leptine en se liant et en activant le récepteur de la leptine humaine, qui appartient à la famille des cytokines de classe I et qui émet des signaux sur la voie de transduction JAK/STAT.

Seuls les effets métaboliques de la métréleptine ont été étudiés. Aucun effet sur la distribution des graisses sous-cutanées n'est attendu.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du traitement par métréleptine ont été évaluées au cours d'une étude à bras unique menée en ouvert (étude NIH 991265/20010769) chez des patients atteints de LD généralisée congénitale ou acquise ou de LD partielle familiale ou acquise. Les patients pouvaient être inclus dans l'étude s'ils étaient âgés de plus de 6 mois, avec un taux de leptine < 12 ng/mL et présentaient au moins l'une des 3 anomalies métaboliques suivantes :
• Présence d'un diabète sucré, ou
• Taux d'insuline à jeun > 30 µU/mL, ou
• Taux de TG à jeun > 2,26 mmol/L ou taux de triglycérides post-prandial élevé > 5,65 mmol/L

Les critères d'évaluation co-primaires de cette étude étaient les suivants :
• Modification réelle de l'HbA1c entre le début de l'étude et à 12 mois, et
• Modification en pourcentage des TG sériques à jeun entre le début de l'étude et à 12 mois

L'étude NIH 991265/20010769 a été menée sur plus de 14 ans ; les principales évaluations de l'efficacité ont été réalisées chez les patients atteints de LD généralisée et de LD partielle après 12 mois de traitement. Plusieurs schémas posologiques ont été explorés pendant l'étude NIH, ce qui a donné lieu à la posologie recommandée dans la rubrique 4.2.

Les schémas posologiques des antidiabétiques et des hypolipémiants concomitants ne sont pas restés constants dans l'étude, mais les analyses n'ont pas montré de différence d'efficacité entre les patients ayant fait l'objet d'une augmentation de la dose ou de l'ajout d'un traitement antidiabétique ou hypolipémiant, par rapport à la population générale de l'étude.

LD généralisée

Sur les 66 patients atteints de LD généralisée, 45 (68 %) étaient atteints d'une LD généralisée congénitale et 21 (32 %) d'une LD généralisée acquise. Dans l'ensemble, 51 patients (77 %) étaient des femmes, 31 patients (47 %) de type caucasien, 11 patients (17 %) d'origine hispanique et 16 patients (24 %) de race noire. L'âge médian à l'inclusion était de 15 ans (intervalle : 1–68 ans), avec 45 patients (68 %) âgés de moins de 18 ans. Le taux de leptine médian à jeun à l'inclusion était de 1,0 ng/mL pour les hommes (intervalle : 0,3–3,3 ng/mL) et de 1,1 ng/mL pour les femmes (intervalle : 0,2-5,3 ng/mL) d'après la méthode de dosage LINCO RIA.

La durée médiane du traitement par métréleptine était de 4,2 ans (intervalle : 3,4 mois–13,8 ans). Le médicament était administré par voie sous-cutanée une ou deux fois par jour (en deux doses égales). La dose journalière moyenne pondérée (c.-à-d. la dose moyenne en tenant compte de la durée du traitement à différentes doses) chez les 48 patients ayant un poids corporel initial supérieur à 40 kg était de 2,6 mg pour les hommes et 5,2 mg pour les femmes pendant la première année de traitement, et de 3,7 mg pour les hommes et 6,5 mg pour les femmes sur toute la période de l'étude. Chez les 18 patients ayant un poids corporel initial inférieur ou égal à 40 kg, la dose journalière moyenne pondérée était de 2,0 mg pour les hommes et 2,3 mg pour les femmes pendant la première année de traitement, et de 2,5 mg pour les hommes et 3,2 mg pour les femmes sur toute la période de l'étude.

Tableau 8 : Résultats sur les critères primaires d'évaluation au cours d'une étude à bras unique menée en ouvert (NIH 991265/20010769) sur des patients évaluables atteints de LD généralisée traitée par métréleptine à 12 mois

Paramètre	n	Inclusion	Variation entre l'inclusion et 12 mois
HbA1c (%)	59		
Moyenne (ET)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
P			< 0,001
TG à jeun (mmol/L)	58		
Moyenne (ET)		14,7 (25,6)	-32,1 % (71,28)
P			0,001

ET = écart-type

Sur les 45 patients atteints de LD généralisée qui avaient une HbA1c initiale de 7 % ou plus et des données disponibles à 12 mois, l'HbA1c initiale moyenne (ET) était de 9,6 % (1,63) et la réduction moyenne de l'HbA1c à 12 mois était de 2,8 %. Sur les 24 patients atteints de LD généralisée qui avaient un taux de TG initial de 5,65 mmol/L ou plus et des données disponibles à 12 mois, le taux de TG initial moyen (ET) était de 31,7 mmol/L (33,68) et la réduction moyenne en pourcentage des triglycérides à 12 mois était de 72 %.

Sur les 39 patients atteints de LD généralisée qui recevaient de l'insuline à l'inclusion, 16 (41 %) ont pu arrêter l'insuline après l'instauration de la métréleptine. La plupart de ces patients (13 sur 16) ont pu arrêter l'insuline au cours de la première année de prise de métréleptine. Pour les 32 patients atteints de LD généralisée qui recevaient des antidiabétiques oraux à l'inclusion, 7 (22 %) ont pu arrêter d'en prendre. En tout, 8 (24 %) des 34 patients atteints de LD généralisée qui recevaient des hypolipémiants à l'inclusion ont cessé d'en prendre pendant le traitement par métréleptine.

Des données ont suggéré une amélioration de la fonction rénale et hépatique chez les patients atteints de LD généralisée traitée par métréleptine. Chez les 24 patients disposant de données rénales, la variation moyenne de l'excrétion urinaire des protéines (1 675,7 mg/24 h) entre l'inclusion et 12 mois était de -906,1 mg/24 h. Chez 43 patients disposant de données hépatiques, les modifications moyennes de l'alanine aminotransférase entre l'inclusion (112,5 U/L) et à 12 mois et de l'aspartate aminotransférase entre l'inclusion (75,3 U/L) et à 12 mois étaient respectivement de -53,1 U/L et de - 23,8 U/L.

Sous-groupe de LD partielle

Un sous-groupe de patients atteints de LD partielle avec des TG ≥ 5,65 mmol/L et/ou une HbA1c ≥ 6,5 % à l'inclusion est analysé. Sur les 31 patients évalués dans le sous-groupe de LD partielle, 27 (87 %) étaient atteints d'une LD partielle familiale et 4 (13 %) d'une LD partielle acquise. Dans l'ensemble, 30 patients (97 %) étaient des femmes, 26 patients (84 %) de type caucasien, 2 patients (7 %) d'origine hispanique et 0 patient de race noire. L'âge médian à l'inclusion était de 38 ans (intervalle : 15-64 ans), avec 5 patients (16 %) âgés de moins de 18 ans. Le taux médian de leptine à jeun à l'inclusion était de 5,9 ng/mL (1,6-16,9) d'après la méthode de dosage LINCO RIA.

La durée médiane du traitement par métréleptine était de 2,4 ans (intervalle : 6,7 mois–14,0 ans). Le médicament était administré par voie sous-cutanée une ou deux fois par jour (en deux doses égales). La dose journalière moyenne pondérée (c.-à-d. la dose moyenne en tenant compte de la durée du traitement à différentes doses) chez les 31 patients ayant un poids corporel initial supérieur à 40 kg était de 7,0 mg pendant la première année de traitement et de 8,4 mg sur toute la période de l'étude.

Tableau 9 : Résultats sur les critères primaires d'évaluation de l'étude (NIH 991265/ 20010769) dans le sous-groupe de patients évaluables atteints de LD partielle traitée par métréleptine à 12 mois

Paramètre	n	Inclusion	Variation entre l'inclusion et 12 mois
HbA1c (%)	27		
Moyenne (ET)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Triglycérides à jeun (mmol/L)	27		
Moyenne (ET)		15,7 (26,42)	-37,4 % (30,81)
P			< 0,001

ET = écart-type

Sur les 15 patients du sous-groupe de LD partielle qui avaient un taux de TG initial de 5,65 mmol/L ou plus et des données disponibles à 12 mois, le taux de TG initial moyen (ET) était de 27,6 mmol/L (32,88) et la réduction moyenne en pourcentage des triglycérides à 12 mois était de 53,7 %.

Sur les 18 patients du sous-groupe de LD partielle qui avaient une HbA1c initiale de 8 % ou plus et des données disponibles à 12 mois, l'HbA1c initiale moyenne (ET) était de 9,9 % (1,59) et la réduction moyenne de l'HbA1c à 12 mois était de 1,3 %.

Population pédiatrique

Dans le groupe de LD généralisée, le nombre de patients par tranche d'âge était le suivant : 5 patients de < 6 ans (dont un patient de < 2 ans), 12 patients de ≥ 6 à < 12 ans et 28 patients de ≥ 12 à < 18 ans. Dans le sous-groupe de LD partielle, il n'y avait aucun patient de < 12 ans et 4 patients de ≥ 12 à < 18 ans.

Dans le groupe de LD généralisée, des diminutions moyennes de l'HbA1c par rapport à l'inclusion ont été observées dans toutes les tranches d'âge ≥ 6 ans ; les diminutions moyennes à 12 mois/à la dernière observation reportée (LOCF) étaient similaires dans les deux tranches d'âge supérieures (-1,1 % et -2,6 %). La variation moyenne parmi les 5 patients de < 6 ans était de 0,2 %. Ces différences entre les tranches d'âge seraient liées aux différences de l'HbA1c moyenne à l'inclusion, qui était comprise dans les valeurs normales chez les patients de < 6 ans (5,7 %) et inférieure chez les patients de ≥ 6 à < 12 ans (6,4 %) comparativement à la tranche d'âge supérieure (9,7 %). Des diminutions moyennes des TG entre l'inclusion et 12 mois/LOCF dans le groupe de LD généralisée ont été observées dans toutes les tranches d'âge, avec des variations moyennes plus importantes dans la tranche d'âge supérieure (-42,9 %) que dans les tranches d'âge inférieures (-10,5 % et -14,1 %).

Parmi les 4 patients du sous-groupe de LD partielle âgés de 12 à 18 ans, la variation moyenne de l'HbA1c et des TG à 12 mois/LOCF était respectivement de -0,7 % et de -55,1 %.

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

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 du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données relatives à la pharmacocinétique de la métréleptine chez les patients atteints de lipodystrophie sont limitées ; par conséquent, aucune analyse formelle de la réponse en fonction de l'exposition n'a été réalisée.

Absorption

Le pic sérique (C_{max}) de leptine (leptine endogène et métréleptine) est apparu environ 4,0 heures après l'administration sous-cutanée de doses individuelles comprises entre 0,1 et 0,3 mg/kg chez les sujets adultes sains. Dans un essai justificatif mené sur des patients atteints de LD, le T_{max} médian était de 4 heures (intervalle : 2 à 6 heures ; N = 5) après l'administration d'une dose individuelle de métréleptine.

Distribution

Dans les études menées sur des sujets adultes sains, après administration intraveineuse de métréleptine, le volume de distribution de la leptine (leptine endogène et métréleptine) était égal à environ 4 à 5 fois le volume plasmatique ; les volumes (moyenne ± ET) étaient de 370 ± 184 mL/kg, 398 ± 92 mL/kg et 463 ± 116 mL/kg pour les doses de 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, respectivement.

Biotransformation

Aucune étude formelle sur le métabolisme n'a été menée.

Élimination

Les données non cliniques indiquent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination de la métréleptine, sans contribution apparente du métabolisme ou de dégradation systémique. Après l'administration sous-cutanée de doses individuelles de 0,01 à 0,3 mg/kg de métréleptine à des sujets adultes sains, la demi-vie était comprise entre 3,8 et 4,7 heures. Après l'administration par voie IV, la clairance de la métréleptine était de 79,6 mL/kg/h chez les volontaires sains. La clairance de la métréleptine semble retardée en présence d'ADA. Une accumulation plus importante est observée avec des taux d'ADA plus élevés. Les adaptations posologiques devront être effectuées sur la base de la réponse clinique (voir rubrique 4.4).

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Les données non cliniques indiquent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination de la métréleptine, sans contribution apparente du métabolisme ou de dégradation systémique. Ainsi, la pharmacocinétique peut être modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Âge, sexe, race, indice de masse corporelle

Aucune étude clinique spécifique n'a été menée pour mesurer l'effet de l'âge, du sexe, de la race ou de l'indice de masse corporelle sur la pharmacocinétique de la métréleptine chez les patients atteints de lipodystrophie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité de doses répétées et de génotoxicité ne révèlent aucun risque supplémentaire à ceux attribués à un excès de réponses pharmacodynamiques attendues, telles que la perte d'appétit et la perte de poids.

La métréleptine n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité sur deux ans chez des rongeurs. La métréleptine ne présente aucun potentiel génotoxique et aucune lésion proliférative ou prénéoplasique n'a été observée chez les souris ou les chiens après un traitement d'une durée allant jusqu'à 6 mois.

Les études sur la toxicité reproductive réalisées sur des souris n'ont révélé aucun effet indésirable sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryo-fœtal jusqu'à la dose maximale étudiée, soit environ 15 fois la dose clinique maximale recommandée sur la base de la surface corporelle d'un patient de 60 kg.

Dans une étude sur le développement pré- et post-natal réalisée sur des souris, la métréleptine a entraîné une gestation prolongée et une dystocie à toutes les doses étudiées, à commencer par une dose approximativement identique à la dose clinique maximale recommandée, sur la base de la surface corporelle d'un patient de 60 kg. La gestation prolongée a entraîné la mort de certaines femelles pendant la parturition et une survie plus faible de la progéniture pendant la période post-natale immédiate. Ces résultats sont jugés indirectement liées à la pharmacologie de la métréleptine, entraînant des carences alimentaires chez les animaux traités et possiblement aussi dus à un effet inhibiteur sur les contractions spontanées et induites par oxytocine, tel que cela a été observé sur des échantillons de myomètre humain exposé à la leptine. Une diminution du poids maternel a été observée de la gestation jusqu'à la lactation à toutes les doses ; ce phénomène a entraîné une diminution du poids de la progéniture à la naissance, persistante jusqu'à l'âge adulte. Néanmoins, aucune anomalie du développement n'a été observée et la performance reproductive de la première ou deuxième génération n'a pas été affectée par le médicament, quelle que soit la dose.

Les études sur la toxicité reproductive ne comportaient pas d'analyse toxicocinétiques.
Cependant, d'autres études ont révélé que l'exposition de fœtus de souris à la métréleptine était faible (< 1 %) après l'administration sous-cutanée de métréleptine à des souris gravides. L'exposition (ASC) des souris gravides était environ 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les souris non gravides après l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 mg/kg de métréleptine. Des valeurs de $t_{1/2}$ 4 à 5 fois supérieures ont également été observées chez des souris gravides, comparativement aux souris non gravides. L'exposition prolongée à la métréleptine et le $t_{1/2}$ prolongé observé chez les animaux gravides pourraient être liés à la capacité d'élimination réduite due à la liaison à la forme soluble du récepteur de la leptine présente en plus grande quantité chez les souris gravides.

Aucune étude avec administration directe de métréleptine à des animaux juvéniles n'a été réalisée. Néanmoins, dans les études publiées, le traitement de souris femelles prépubères euleptinémiques par leptine a entraîné une apparition précoce de la puberté.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine
Saccharose
Polysorbate 20
Acide glutamique
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Une fois reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables, le médicament doit être utilisé immédiatement et ne peut être conservé pour une utilisation ultérieure.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable
Flacon en verre de type I (3 mL) avec bouchon en caoutchouc chlorobutylé scellé par un opercule rouge de type « flip-off » en aluminium/plastique.

Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable
Flacon en verre de type I (3 mL) avec bouchon en caoutchouc chlorobutylé scellé par un opercule bleu de type « flip-off » en aluminium/plastique.

Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable
Flacon en verre de type I (5 mL) avec bouchon en caoutchouc bromobutylé scellé par un opercule blanc de type « flip-off » en aluminium/plastique.

Boîtes de 1 ou 30 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le patient recevra une boîte contenant 1 ou 30 flacons de Myalepta, selon la présentation, qui devra être conservée au réfrigérateur jusqu'au jour de l'utilisation.

Le patient se verra également remettre séparément le solvant pour la reconstitution (c.-à-d. l'eau pour préparations injectables), les seringues/aiguilles pour la reconstitution, les seringues/aiguilles pour l'administration, les tampons imbibés d'alcool pour le nettoyage et un conteneur pour objets piquants.

Instructions pour la reconstitution

1. Sortir le flacon du réfrigérateur et laisser le flacon se réchauffer pendant 10 minutes à température ambiante (20 °C–25 °C) avant la reconstitution.
2. Inspecter visuellement le flacon contenant le médicament. Le lyophilisat doit être intact et de couleur blanche.
3. Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable
   À l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'une aiguille de 21G ou d'un diamètre plus petit,

prélever 0,6 mL d'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer avec d'autres diluants.
Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable
À l'aide d'une seringue de 3 mL munie d'une aiguille de 21G ou d'un diamètre plus petit, prélever 1,1 mL d'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer avec d'autres diluants.
Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable
À l'aide d'une seringue de 3 mL munie d'une aiguille de 21G ou d'un diamètre plus petit, prélever 2,2 mL d'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer avec d'autres diluants.

4. Insérer l'aiguille dans le flacon contenant le lyophilisat, au centre du bouchon, et diriger le flux du solvant sur la paroi du flacon pour éviter la formation excessive de mousse.
5. Retirer l'aiguille et la seringue du flacon et **faire délicatement tourner** le contenu pour reconstituer le produit jusqu'à ce que le liquide soit limpide. **Ne pas secouer ni agiter vigoureusement.** La solution reconstituée doit être limpide en moins de 5 minutes. Une fois bien mélangée, la solution reconstituée de Myalepta doit être limpide, incolore et exempte d'agrégats, de résidus de poudre sèche, de bulles ou de mousse. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée ou trouble ou si des particules persistent.
6. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 5 mg de métréleptine.
7. Pour les consignes concernant l'administration, voir rubrique 4.2.

Élimination

Myalepta reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables est à usage unique et doit être administré immédiatement. Toute solution reconstituée restante ne peut pas être conservée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlande

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

Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable
EU/1/18/1276/003 - CIP N° 34009 301 627 5 0 (Boîte de 1 flacon)
EU/1/18/1276/004 - CIP N° 34009 301 627 6 7 (Boîte de 30 flacons)

Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable
EU/1/18/1276/005 - CIP N° 34009 301 627 7 4 (Boîte de 1 flacon)
EU/1/18/1276/006 - CIP N° 34009 301 627 8 1 (Boîte de 30 flacons)

Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable
EU/1/18/1276/001 - CIP N° 34009 301 509 3 1 (Boîte de 1 flacon)
EU/1/18/1276/002 - CIP N° 34009 301 509 4 8 (Boîte de 30 flacons)

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

Date de première autorisation : 30 juillet 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Novembre 2021

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

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie, diabétologie et nutrition.

12. PRISE EN CHARGE

Médicament inscrit sur les listes des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Prix de vente au public TTC :
Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable (1 flacon) : 472,30 €
Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable (30 flacons) : 12 760,10 €
Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable (1 flacon) : 918,26 €
Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable (30 flacons) : 25 387,32 €
Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable (1 flacon) : 1 802,17 €
Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable (30 flacons) : 50 641,75 €

Taux de remboursement : 100%

myalepta®
metreleptin

AMRYT
PHARMA

Pour toute demande d'information médicale ou pour toute déclaration d'effet indésirable :

Email : medinfo@amrytpharma.com

Tél : 01 70 77 82 37

<u>Laboratoire exploitant</u> :

AMRYT PHARMACEUTICALS SAS
235, avenue le Jour se Lève
92100 Boulogne-Billancourt

Adresse email : amryt.france@amrytpharma.com
Téléphone : 01 46 89 12 54
Fax : 01 74 90 00 43

Référence : C-MTA/FR/0055
Date de validation : Février 2022