

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myalepta 3 mg milteliai injekciniam tirpalui  
Myalepta 5,8 mg milteliai injekciniam tirpalui  
Myalepta 11,3 mg milteliai injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Myalepta 3 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 3 mg metreleptino\*.

Ištirpinus 0,6 ml injekcinio vandens (žr. 6.6 skyrių), kiekviename ml yra 5 mg metreleptino.

### Myalepta 5,8 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 5,8 mg metreleptino\*.

Ištirpinus 1,1 ml injekcinio vandens (žr. 6.6 skyrių), kiekviename ml yra 5 mg metreleptino.

### Myalepta 11,3 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 11,3 mg metreleptino\*.

Ištirpinus 2,2 ml injekcinio vandens (žr. 6.6 skyrių), kiekviename ml yra 5 mg metreleptino.

\*Metreleptinas yra rekombinantinis žmogaus leptino analogas (pagamintas *Escherichia coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos pagalba, kad suformuotų rekombinantinį metionil-žmogaus leptiną).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Balta liofilizata masė arba milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Myalepta yra skirtas, kaip priedas prie dietos, pakeičiamajam leptino nepakankamumo komplikacijų gydymui lipodistrofija (LD) sergantiems pacientams:

- suaugusiesiems ir vaikams nuo 2 metų, sergantiems patvirtinta įgimta generalizuota LD (Berardinelli-Seip sindromas) arba įgyta generalizuota LD (Lawrence sindromas);
- suaugusiesiems ir vaikams nuo 12 metų, sergantiems patvirtinta šeimine daline LD arba įgyta daline LD (Barraquer-Simons sindromas), kuriems nepavyko pasiekti pakankamos medžiagų apykaitos kontrolės standartinio gydymo pagalba.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir stebėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant medžiagų apykaitos sutrikimus.

### Dozavimas

Rekomenduojama metreleptino paros dozė priklauso nuo kūno svorio, kaip numatyta 1 lentelėje.

Tam, kad pacientai ir globėjai suprastų, kokią tinkamą dozę suleisti, vaistinių preparatą skiriantis specialistas turi nurodyti reikiamą dozę tiek miligramais, tiek tūriu mililitrais. Siekiant išvengti gydymo klaidų, įskaitant perdozavimo, reikia laikytis toliau pateikiamų dozės apskaičiavimo ir dozės koregavimo rekomendacijų. Myalepta vartojimo laikotarpiu, kas 6 mėnesius rekomenduojama patikrinti metodiką, kaip pacientas atlieka injekciją sau.

Apskaičiuojant dozę, reikia naudoti faktinį kūno svorį gydymo pradžioje.

### 1 lentelė. Rekomenduojama metreleptino dozė

Kūno svoris gydymo pradžioje	Pradinė paros dozė (injekcijos tūris)	Dozės koregavimas (injekcijos tūris)	Didžiausia paros dozė (injekcijos tūris)
Vyrai ir moterys ≤ 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)
Vyrai > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	nuo 1,25 mg (0,25 ml) iki 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Moterys > 40 kg	5 mg (1 ml)	nuo 1,25 mg (0,25 ml) iki 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

### *Dozės koregavimas*

Remiantis klinikiniu atsaku (pvz., nepakankama medžiagų apykaitos kontrolė) ar kitomis aplinkybėmis (pvz., problemos dėl toleravimo, pernelyg didelis svorio netekimas, ypač pacientams vaikams), dozę galima mažinti arba didinti iki didžiausios 1 lentelėje nurodytos dozės. Didžiausia toleruojama dozė, kurią patvirtina pernelyg didelis svorio sumažėjimas, gali būti mažesnė, negu 1 lentelėje nurodyta didžiausia dozė, net jeigu metabolinis atsakas yra nepilnas.

Minimalus klinikinis atsakas yra apibrėžiamas kaip bent:

- HbA1c sumažėjimas 0,5 % ir (arba) insulino poreikio sumažėjimas 25 % ir (arba)
- trigliceridų (TG) kiekio sumažėjimas 15 %.

Jeigu po 6 gydymo mėnesių klinikinis atsakas nepasireiškė, gydytojas turi įsitikinti, ar pacientas taiko atitinkančią reikalavimus vartojimo metodiką, gauna tinkamą dozę ir laikosi dietos. Prieš nutraukiant gydymą, reikia apsvarstyti dozės padidinimo galimybę.

Metreleptino dozės didinimą suaugusiesiems ir vaikams nepakankamo klinikinio atsako pagrindu galima apsvarstyti po mažiausiai 6 mėnesių trukmės gydymo, numatant kartu vartojamo insulino, geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto ir (arba) lipidų kiekį mažinančių vaistinių preparatų sumažinimą.

HbA1c ir TG sumažėjimas gali būti nenustatomas vaikams, kadangi gydymo pradžioje medžiagų apykaitos sutrikimų gali nebūti. Numatoma, kad daugumai vaikų dozę reikės didinti su kiekvienu kg, ypatingai pasiekus brendimo laikotarpį. Daugėjant HbA1c ir T rodmenų nuokrypių, gali prireikti padidinti dozę. Dozės koregavimas vaikams, kuriems nėra medžiagų apykaitos sutrikimų, pirmiausiai atliekamas pagal kūno svorio pokytį.

Negalima dozės didinti dažniau nei kas 4 savaites. Dozę mažinti dėl svorio sumažėjimo galima kas savaitę.

Myalepta gydomiems ir kitų vaistinių preparatų nuo diabeto vartojantiems pacientams, yra hipoglikemijos pasireiškimo rizika. Pradiniuose gydymo etapuose pradinį insulino poreikį gali prireikti mažinti 50 % ar daugiau. Kai nusistovi stabilus insulino poreikis, siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką gali prireikti koreguoti kitų vaistinių preparatų nuo diabeto dozes (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Gydymo nutraukimas pacientams, kuriems yra pankreatito pasireiškimo rizika*

Nutraukinat gydymą Myalepta pacientams, kuriems yra pankreatito rizikos veiksnių (pvz., yra buvęs pankreatitas, sunki hipertrigliceridemija), rekomenduojama dozę mažinti per dviejų savaičių laikotarpį kartu su mažai riebalų turinčia dieta. Dozės mažinimo laikotarpiu reikia tikrinti trigliceridų koncentraciją ir apsvarstyti poreikį pradėti lipidų kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų vartojimą arba šių preparatų dozės koregavimą. Pasireiškus pankreatitui būdingiems požymiams ir (arba) simptomams, nedelsiant atlikti tinkamą klinikinį įvertinimą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Praleista dozė*

Jei pacientas praleidžia dozę, ją reikia suvartoti nedelsiant pastebėjus, kad ji praleista, ir kitą dieną tęsti įprastą dozavimo režimą.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

Klinikiniuose metreptino tyrimuose dalyvavo nepakankamas 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius, kad būtų galima įvertinti, ar šių pacientų atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų. Nors konkretus dozės koregavimas nerekomenduojamas, apskritai senyviems pacientams dozę parinkti ir ją keisti reikia atsargiai.

##### *Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas*

Metreptino poveikis pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, neištirtas. Negalima pateikti dozavimo rekomendacijų.

##### *Vaikų populiacija*

Metreptino saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 2 metų, sergantiems generalizuota LD ir vaikams nuo 0 iki 12 metų, sergantiems daline LD dar neištirti. Duomenų kiekis apie vartojimą vaikams, ypač generalizuota LD sergantiems jaunesniems kaip 6 metų vaikams, yra labai ribotas.

#### Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Sveikatos priežiūros specialistai turi išmokyti pacientus ir jų globėjus, kaip vaistinį preparatą ištirpinti ir tinkamai jį suleisti po oda, kad būtų išvengta suleidimo į raumenis pacientams, kurių poodinio riebalinio audinio sluoksnis yra labai menkas.

Paruošti ir suvartoti pirmąją dozę pacientai ir (arba) jų globėjai turi prižiūrėti kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui.

Injekcija turi būti leidžiama kiekvieną dieną tuo pačiu metu. Ji gali būti atliekama bet kuriuo paros metu, neatsižvelgiant, kada yra valgoma.

Paruoštas tirpalas suleidžiamas į pilvo, šlaunies ar rankos viršutinės dalies audinį. Rekomenduojama, kad kiekvieną dieną leidžiant į tą pačią sritį, pacientas pasirinktų kitą injekcijos suleidimo vietą. Kad sumažėtų diskomforto injekcijos vietoje galimybė dėl injekcijos tūrio, 1 ml viršijančias dozes galima

suleisti padalinant į dvi injekcijas (bendra paros dozė padalinama į dvi lygias dalis). Kai dozė padalinama dėl tūrio, jas galima suvartoti vieną po kitos, pasirenkant skirtingas suleidimo vietas.

Jeigu skiriamos mažos dozės / maži tūriai (pvz., vaikams), po reikiamos dozės ištraukimo flakonai lieka beveik pilnai užpildyti. Likusį paruoštą vaistinį preparatą po vartojimo reikia išmesti.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje, pacientams skirta informacija pateikiama pakuotės lapelyje (7 skyrius).

## 2 lentelė. Pradinės dozės apskaičiavimas

Svoris ir lytis	Pradinės dozės apskaičiavimas
Vienkartinė paros dozė ≤ 40 kg sveriantiems vyrams ir moterims	Svoris (kg) x 0,06 mg/kg = individuali pradinė paros dozė pacientui miligramais Svoris (kg) x 0,012 ml/kg = individualios pradinės paros dozės pacientui, kurią reikia suleisti, tūris mililitrais  Pavyzdys: 25 kg sveriančiam pacientui paskirta pradinė 0,06 mg/kg Myalepta dozė. Individuali dozė pacientui = 1,5 mg 25 kg sveriančiam pacientui paskirta pradinė 0,012 ml/kg dozė = leisti 0,3 ml Myalepta tirpalo
Vienkartinė paros dozė > 40 kg sveriantiems vyrams	Individuali vienkartinė paros dozė pacientui miligramais = 2,5 mg Vienkartinės paros dozės, kurią reikia suleisti tūris = 0,5 ml
Vienkartinė paros dozė > 40 kg sveriančioms moterims	Individuali vienkartinė paros dozė pacientui miligramais = 5 mg Vienkartinės paros dozės, kurią reikia suleisti tūris = 1 ml

## 3 lentelė. Myalepta paruošimui reikalingas švirkštas su injekciniu vandeniu

Švirkštas	Adatos kalibras ir ilgis
<u>Myalepta 3 mg milteliai injekciniam tirpalui</u>	
1,0 ml	21 kalibro 40 mm adata
<u>Myalepta 5,8 mg milteliai injekciniam tirpalui</u>	
3,0 ml	21 kalibro 40 mm adata
<u>Myalepta 11,3 mg milteliai injekciniam tirpalui</u>	
3,0 ml	21 kalibro 40 mm adata

## 4 lentelė. Kiekvienai Myalepta dozei suvartoti reikalingas švirkštas

Švirkštas	Adatos kalibras ir ilgis	Vartojamos Myalepta dozės intervalas
0,3 ml U100 insulino švirkštas	31 kalibro 8 mm adata	Dozėms, kurios yra: ≤ 1,5 mg / ≤ 0,3 ml tūrio per parą
1,0 ml	30 kalibro 13 mm adata	Dozėms, kurios yra: > 1,5 mg - 5 mg / 0,3 - 1,0 ml tūrio per parą
2,5 ml	30 kalibro 13 mm adata	Dozėms, kurios yra: > 5 mg - 10 mg / > 1,0 ml tūrio per parą

Mažiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams, dozė apskaičiuojama naudojant faktinį kūno svorį gydymo pradžioje; iš jų, pradinė dozė 25 kg ir mažiau sveriantiems pacientams pateikiama 5 lentelėje.

**5 lentelė. Perskaičiavimo lentelė 0,3 ml U100 insulino švirkštui**

<b>Vaiko svoris</b>	<b>Myalepta dozė</b>	<b>Faktinis tirpalo kiekis*</b>	<b>Suapvalintas tirpalo kiekis</b>	<b>Tūrio matavimas vienetais (angl. <i>units</i>) ant 0,3 ml švirkšto injekcijai</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

\*Pastaba: pradinė dozė ir dozės didinimas apvalinamas mažėjimo kryptimi iki artimiausio 0,01 ml.

Vieną kartą per parą vartojamo Myalepta dozę galima didinti iki didžiausios paros dozės 6 lentelėje nurodytais intervalais.

## 6 lentelė. Dozės keitimo apskaičiavimas

Dozė keičiama, kaip nurodyta toliau (jei būtina)	Veiksmai
≤ 40 kg sveriantys vyrai ir moterys	<p>Svoris (kg) x 0,02 mg/kg = keičiamos dozės dydis miligramais</p> <p>Bendras suleidžiamas paros tūris yra bendra dozė miligramais, padalyta iš 5.</p> <p>Pavyzdys: 15 kg sveriančiam pacientui paskirta pradinė 0,06 mg/kg Myalepta dozė. Individuali dozė pacientui = 0,9 mg. Dozę didinant 0,02 mg/kg, paros dozė padidėja iki 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Bendras suleidžiamas paros tūris yra bendra dozė miligramais, padalyta iš 5, šiuo atveju <math>1,2 \text{ mg} / 5 = 0,24 \text{ ml}</math>, kuris atitinka 24 vienetus 0,3 ml insulino švirkšte.</p> <p>Didžiausia paros dozė vyrams ir moterims yra 0,13 mg/kg arba 0,026 ml/kg tūrio injekcija.</p>
> 40 kg sveriantys vyrai ir moterys	<p>Visiems daugiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams paros dozė keičiama didinant 1,25 mg arba 0,25 ml tūrio injekcijų intervalais.</p> <p>Bendras suleidžiamas paros tūris yra bendra dozė miligramais, padalyta iš 5.</p> <p>Pavyzdys: pacientui vyrui skirta 2,5 mg pradinė Myalepta paros dozė. Dozę didinant 1,25 mg, paros dozė padidėja iki 3,75 mg. Bendras suleidžiamas paros tūris yra <math>3,75 \text{ mg} / 5 = 0,75 \text{ ml}</math>.</p> <p>Didžiausia paros dozė vyrams ir moterims yra 10 mg arba 2 ml tūrio injekcija.</p>

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Klinikinių tyrimų duomenimis, saugumas ir veiksmingumas su ŽIV susijusia LD sergantiems pacientams, nepatvirtintas.

#### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie Myalepta vartojusiems pacientams pasireiškusias generalizuotas padidėjusio jautrumo reakcijas (pvz., anafilaksiją, dilgėlinę ar generalizuotą išbėrimą) (žr. 4.8 skyrių). Anafilaksinės reakcijos gali pasireikšti iš karto po vaistinio preparato suvartojimo. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija ar kita rimta alerginė reakcija, būtina nedelsiant visam laikui nutraukti vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą.

#### Su Myalepta vartojimo nutraukimu susijęs ūminis pankreatitas

Dėl Myalepta vartojimo nutraukimo nurodymų nesilaikymo arba staigaus vartojimo nutraukimo, gali pablogėti hipertrigliceridemija ir susijęs pankreatitas, ypač pacientams, kuriems yra pankreatito rizikos veiksnių (pvz., yra buvęs pankreatitas, sunki hipertrigliceridemija) (žr. 4.8 skyrių). Jei gydymo metreleptinu metu pasireiškia pankreatitas, rekomenduojama tęsti metreleptino vartojimą jo nenutraukiant, kadangi staigus gydymo nutraukimas būklę gali pabloginti. Jei dėl kokių nors priežasčių metreleptino vartojimą reikia nutraukti, rekomenduojama dozę mažinti per dvių savaičių laikotarpį kartu su mažai riebalų turinčia dieta, žr. 4.2 skyrių. Dozės mažinimo laikotarpiu reikia tikrinti trigliceridų koncentraciją ir apsvaistyti poreikį pradėti lipidų kiekį kraujyje mažinančių

vaistinių preparatų vartojimą arba jų dozės koregavimą. Pasireiškus pankreatitui būdingiems požymiams ir (arba) simptomams, būtina nedelsiant atlikti tinkamą klinikinį įvertinimą.

### Hipoglikemija kartu vartojant insulino ir kitų vaistinių preparatų nuo diabeto

Myalepta gydomiems ir kitų vaistinių preparatų nuo diabeto (ypač insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų [pvz., sulfonilkarbamido]) vartojantiems pacientams, yra hipoglikemijos pasireiškimo rizika. Per pirmąsias 2 gydymo savaites, pradinį insulino poreikį gydymo pradžioje gali prireikti mažinti 50 % ar daugiau. Kai nusistovi stabilus insulino poreikis, siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką, gali prireikti koreguoti kitų vaistinių preparatų nuo diabeto dozes.

Kartu insulino vartojantiems pacientams, ypač jei vartojamos didelės dozės ar insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, ar taikomas kombinuotas gydymas, reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje. Pacientai ir globėjai turi būti informuoti apie hipoglikemijos požymius ir simptomus.

Klinikinių tyrimų metu, hipoglikemija buvo gydoma vartojant maisto ir (arba) gėrimų ir pakeičiant vaistinio preparato nuo diabeto dozę. Pasireiškus nestipriam hipoglikemijos epizodui, gydymą taikantis gydytojas galėtų apsvarstyti maisto vartojimo kontrolės galimybę, vietoje vaistinio preparato nuo diabeto dozės keitimo.

Myalepta kartu su insulinu (ar kitais po oda leidžiamais vaistiniais preparatais) vartojantiems pacientams, rekomenduojama kaitalioti injekcijos vietas.

### T ląstelių limfoma

Klinikinių tyrimų metu buvo gauta pranešimų apie T-ląstelių limfomos atvejus (žr. 4.8 skyrių) metreleptino vartojantiems pacientams. Priežastinis ryšys tarp gydymo vaistiniu preparatu ir limfomos atsiradimo ir (arba) progresavimo nenustatytas.

Įgyta generalizuota LD sergantiems pacientams ir (arba) pacientams, kuriems yra reikšmingų hematologinių sutrikimų (įskaitant leukopeniją, neutropeniją, kaulų čiulpų sutrikimus, limfomą, ir (arba) limfadenopatiją), reikia atidžiai apsvarstyti gydymo naudą ir riziką.

### Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu, antikūnai prieš vaistą (angl. *antidrug antibodies* [ADA]) metreleptiną, pacientams aptikta labai dažnai (88 %). Metreleptino ir rekombinantinio leptino receptoriaus reakcijos blokavimas buvo stebimas *in vitro* didžiosios daugumos pacientų kraujyje, tačiau poveikio metreleptino veiksmingumui nebuvo galima aiškiai nustatyti (žr. 4.8 skyrių).

Neutralizuojantys antikūnai teoriškai gali paveikti endogeninio leptino aktyvumą, nors tai nepatvirtinta klinikiniais tyrimais.

### Pavojingos ir sunkios infekcijos

Gydytojas turi nuspręsti, ar tęsti metreleptino vartojimą sunkiomis ir sudėtingomis infekcijomis sergantiems pacientams. Negalima atmesti blokuojančio aktyvumo prieš metreleptiną susiformavimo sąsajos su pavojingomis ir sunkiomis infekcijomis (žr. 4.8 skyrių).

### Autoimuninės ligos

Kai kuriems Myalepta gydomiems pacientams buvo pastebėtas autoimuninio sutrikimo progresavimas / paūmėjimas, įskaitant sunkų autoimuninį hepatitą, tačiau priežastinis ryšys tarp gydymo metreleptinu ir autoimuninės ligos progresavimo nebuvo nustatytas. Rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepaūmėja autoimuniniai sutrikimai (pasireiškia staiga atsirandantys ir sunkūs

simptomai). Pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis, reikia atidžiai įvertinti galimą gydymo Myalepta naudą ir riziką.

### Nėštumas

Dėl liuteinizuojančio hormono (LH) atpalaidavimo atkūrimo, galimas neplanuotas nėštumas, žr. 4.6 skyrių.

### Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų su žmonėmis neatlikta.

Leptinas yra citokinas, kuris gali pakeisti citochromo P450 (CYP450) baltymų formavimą. Negalima atmesti galimybės, kad indukuodamas baltymus, metreleptinas gali mažinti CYP3A substratų ekspoziciją, todėl gali sumažėti kartu su metreleptinu vartojamų hormoninių kontraceptinių preparatų veiksmingumas (žr. 4.6 skyrių). Todėl gydymo metu reikia apsvarstyti papildomų nehormoninių kontracepcijos metodų taikymo galimybę. Metreleptino poveikis CYP450 fermentams gali būti kliniškai reikšmingas CYP450 substratams su siauriu terapiniu indeksu, kurių dozė yra individualiai pritaikyta. Tokiais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, gydymo metreleptinu pradžioje ir pabaigoje, reikia stebėti terapinį poveikį (pvz., varfarino), ar vaistinio preparato koncentracijas (pvz., ciklosporino ar teofilino) ir, jeigu reikia, pagal poreikį pakoreguoto individualią vaistinio preparato dozę. Myalepta gydomiems ir kitų vaistinių preparatų nuo diabeto (ypač insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų) vartojantiems pacientams gydymo pradžioje yra hipoglikemijos pasireiškimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus pacientėms reikia patarti, kad prireikus, gydymo metreleptinu metu naudotų tinkamas kontracepcijos priemones. Myalepta vartojant kartu su hormoniniais kontraceptikais, gali sumažėti hormoninių kontraceptikų biologinis prieinamumas (žr. 4.5 skyrių). Moterims reikia patarti naudoti kitą nehormoninę kontracepcijos metodą, kai Myalepta vartojama kartu su hormoniniais kontraceptikais.

### Nėštumas

Myalepta nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevirtoja kontracepcijos priemonių. Gauta pranešimų apie metreleptino nėštumo metu vartojusioms moterims pasireiškusius persileidimą, negyvagymius, prieššlaikinį gimdymą; nors šiuo metu duomenų, įrodančių priežastinį ryšį su gydymu, nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė tam tikrą toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Žindymas

Nežinoma, ar metreleptinas ar metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Endogeninis leptinas aptinkamas motinos piene.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Myalepta.



## Vaisingumas

Yra duomenų, kad veikdamas LH, metreptinas gali didinti vaisingumą, todėl galimas neplanuotas nėštumas (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai su gyvūnais neparodė neigiamo poveikio patinų ar patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Myalepta gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai dėl nuovargio ir galvos svaigimo.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu metreptinu buvo gydomi iš viso 148 generalizuota ir daline LD sergantys pacientai.

Išanalizuoti saugumo ir veiksmingumo duomenys daline LD sergančių pacientų, pasižyminčių šiomis charakteristikomis, pogrupyje: 12 metų amžiaus ir vyresni, leptino koncentracija < 12 ng/ml, TG ≥ 5,65 mmol/l ir (arba) HbA1c ≥ 8 %.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios generalizuotos LD ir šiame dalinės LD pogrupyje, yra išvardytos 7 lentelėje. Taip pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta po registracijos. Dažniausiai klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipoglikemija (14 %) ir svorio sumažėjimas (17 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

7 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir tikrąjį dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10000 iki < 1/1000), labai retas (< 1/10000) dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Dėl klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių, generalizuota ar daline LD sergančių pacientų skaičiaus, neįmanoma patikimai nustatyti reiškinų, pasireiškiančių < 1 % dažniu.

**7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta Myalepta vartojimo metu > 1 pacientui klinikinių tyrimų metu generalizuota LD ar daline LD sergančių pacientų pogrupyje bei po vaistinio preparato registracijos**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažnos</b>	<b>Dažnos</b>	<b>Dažnis nežinomas*</b>
Infekcijos ir infestacijos			Gripas, plaučių uždegimas
Imuninės sistemos sutrikimai			Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija	Sumažėjęs apetitas	Cukrinis diabetas, hiperfagija, atsparumas insulinui
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas	
Širdies sutrikimai			Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai			Giliųjų venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kosulys, dusulys, pleuros efuzija

Organų sistemų klasė	Labai dažnos	Dažnos	Dažnis nežinomas*
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, pykinimas	Skausmas viršutinėje pilvo dalyje, viduriavimas, pankreatitas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Alopecija	Niežulys, išbėrimas, dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Artralgija, mialgija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Menoragija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis, kraujosruvos injekcijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje	Padidėjęs riebalinis audinys, hemoragija injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, niežulys injekcijos vietoje, injekcijos vietos patinimas, negalavimas, periferinis patinimas
Tyrimai	Svorio sumažėjimas	Neutralizuojantys antikūnai	Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, specifinių antikūnų prieš vaistą susiformavimas, padidėjęs glikozilinto hemoglobino kiekis, svorio padidėjimas

\* Pasaulinė poregistracinė patirtis

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Su metreleptino vartojimo nutraukimu susijęs ūmus pankreatitas*

Klinikinių tyrimų metu 6 pacientams (4 sergantiems generalizuota LD ir 2 sergantiems daline LD) gydymo metu pasireiškė pankreatitas. Visi šie pacientai buvo sirgę pankreatitu ir hipertrigliceridemija. Įtariama, kad 2 pacientams pankreatitas pasireiškė dėl staigaus vartojimo nutraukimo ir (arba) metreleptino vartojimo nutraukimo nurodymų nesilaikymo. Manoma, kad pankreatito mechanizmas šiems pacientams yra hipertrigliceridemijos pasikartojimas ir dėl to būna didesnė pankreatito rizika veiksmingo hipertrigliceridemijos gydymo nutraukimo atveju.

##### *Hipoglikemija*

Metreleptinas gali mažinti diabetu sergančių pacientų atsparumą insulinui, todėl gali pasireikšti hipoglikemija LD ir diabetu sergantiems pacientams. Dėl metreleptino vartojimo hipoglikemija pasireiškė 14,2 % tirtų pacientų. Visais atvejais, generalizuota LD ir daline LD sergančių pacientų pogrupyje hipoglikemija buvo lengvo pobūdžio, be būdingo pasireiškimo pradžios modelio ar klinikinių pasekmių. Apskritai dauguma reiškinių gali būti gydomi maisto vartojimu ir tik santykinai mažai modifikuojant vaistinio preparato nuo diabeto dozę.

##### *T ląstelių limfoma*

Klinikinių tyrimų metu buvo gauta pranešimų apie tris T-ląstelių limfomos atvejus, vartojant metreleptino. Visi trys pacientai sirgo įgyta generalizuota LD. Dviem iš šių pacientų vartojant vaistinį preparatą diagnozuota periferinė T ląstelių limfoma. Prieš pradėdant gydymą abiem pacientams nustatytas imunodeficitas ir reikšmingi hematologiniai sutrikimai, įskaitant sunkius kaulų čiulpų

sutrikimus. Atskiras anaplazinės didelių ląstelių limfomos atvejis nustatytas vaistinio preparato vartojusiam pacientui vaikui, kuriam prieš gydymą hematologinių sutrikimų nenustatyta.

### *Imunogeniškumas*

Klinikinių tyrimų (tyrimai NIH 991265/20010769 ir FHA101) metu ADA dažnis tirtiems generalizuota LD ir daline LD sergantiems pacientams ir remiantis turimais duomenimis, buvo 88 % (65 iš 74 pacientų). Metreleptino ir rekombinantinio leptino receptoriaus reakcijos blokavimas buvo stebimas *in vitro* daugumos išplėtos grupės pacientų kraujyje (98 iš 102 pacientų arba 96 %), tačiau poveikio metreleptino veiksmingumui nebuvo galima aiškiai nustatyti.

Pavojingų ir (arba) sunkių infekcijų, kurios laiko atžvilgiu buvo susijusios su > 80 % blokuojančiu aktyvumu prieš metreleptiną, pasireiškė 5 generalizuota LD sergantiems pacientams. Tarp šių reiškinių buvo 1 pavojingo ir sunkaus apendicito atvejis 1 pacientui, 2 pavojingo ir sunkaus plaučių uždegimo atvejai pacientams, vienintelis pavojingo ir sunkaus sepsio atvejis ir nepavojingo sunkaus gingyvito atvejis 1 pacientui ir 6 pavojingo ir sunkaus sepsio ar bakteremijos atvejai ir 1 nepavojingo ir sunkaus ausies infekcijos atvejis 1 pacientui. Vienas pavojingo ir sunkaus apendicito infekcijos atvejis buvo laikinai siejamas su blokuojančiu aktyvumu prieš metreleptiną, daline LD sergančiam pacientui, kuris nebuvo įtrauktas į dalinės LD pogrupį. Nors sąsaja laiko atžvilgiu nustatyta, remiantis šiuo metu turimais duomenimis, neįmanoma vienareikšmiškai patvirtinti arba paneigti tiesioginio ryšio su gydymu metreleptinu. LD sergantys pacientai, kuriems yra blokuojantis aktyvumas prieš metreleptiną ir pasireiškiančių infekcijų, į standartinį gydymą reagavo (žr. 4.4 skyrių).

### *Reakcijos injekcijos vietoje*

Gauta pranešimų apie reakcijas injekcijos vietoje 3,4 % metreleptinu gydytų LD pacientų. Visi klinikinių tyrimų metu LD sergantiems pacientams nustatyti reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir dėl nė vieno iš jų neprireikė nutraukti gydymo. Dauguma reiškinių nustatyti per pirmuosius 1-2 pradinio gydymo mėnesius.

### Vaikų populiacija

Dviejuose užbaigtuose klinikiniuose tyrimuose (NIH 991265/20010769 ir FHA101) dalyvavo 52 pacientai vaikai (4 sergančiųjų daline LD pacientų pogrupyje ir 48 sergantys generalizuota LD), kurie buvo įtraukti į tyrimą ir vartojo metreleptino. Klinikiniai duomenys jaunesniems kaip 2 metų generalizuota LD sergantiems pacientams ir jaunesniems kaip 12 metų daline LD sergantiems pacientams, yra riboti.

Apskritai metreleptino saugumas ir toleravimas vaikams ir suaugusiesiems, yra panašus.

Generalizuota LD sergantiems pacientams bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus ir nuo amžiaus nepriklausė. Gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas 2 pacientams: hipertenzijos pablogėjimą ir anaplazinę didelių ląstelių limfomą.

Įvertinimas tarp amžiaus pogrupių daline LD sergantiems pacientams yra ribotas, dėl mažo imties dydžio. Daline LD sergančių pacientų pogrupyje pacientams vaikams nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi:

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos

Tel.: 8 800 73568

El. paštas: [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)

Pranešimo forma pildymui internetu: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>

Pranešimo forma skelbiama

<https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>

## 4.9 Perdozavimas

Vienu poregistraciniu atveju, kūdikiui 8 mėnesius buvo leidžiama 10 kartų metreleptino dozę viršijanti dozė. Šiuo atveju, ilgalaikis perdozavimas buvo siejamas su sunkia anoreksija, dėl kurios pasireiškė vitaminų ir cinko nepakankamumas, geležies stokos sukelta anemija, nepakankama mityba dėl baltymų trūkumo, menkas svorio didėjimas; šis poveikis išnyko taikant palaikomąjį gydymą ir pakoregavus dozę.

Perdozavimo atveju pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir pradėti palaikomąjį gydymą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, aminorūgštys ir jų dariniai, ATC kodas – A16AA07.

#### Veikimo mechanizmas

Metreleptinas kopijuoja fiziologinį leptino poveikį, prisijungdamas prie žmogaus leptino receptorių ir juos aktyvuodamas; jis priklauso I citokinų receptorių šeimos klasei, šie receptoriai perneša signalą JAK / STAT signaline grandine.

Buvo tiriamas tik metabolinis metreleptino poveikis. Poveikio poodinio riebalinio audinio pasiskirstymui nesitikima.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Gydymo metreleptinu veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atvirojo, vienos grupės tyrimo (tyrimas NIH 991265/20010769), kuriame dalyvavo su įgimta arba įgyta generalizuota LD, šeimine LD arba įgyta daline LD sergantys pacientai, metu. Pacientai atitiko įtraukimo kriterijus, jei buvo > 6 mėnesių amžiaus, leptino lygis < 12 ng/ml ir jiems nustatytas bent 1 iš toliau išvardytų 3 medžiagų apykaitos sutrikimų:

- cukrinis diabetas, arba
- insulino koncentracija nevalgius > 30 μU/ml, arba
- TG koncentracija nevalgius > 2,26 mmol/l arba postprandialinė padidėjusi trigliceridų koncentracija > 5,65 mmol/l.

Bendrosios pagrindinės šio tyrimo vertinamosios baigtys apibūdintos kaip:

- faktinis HbA1c pokytis, palyginus su pradiniu, po 12 mėnesių ir
- procentinis TG koncentracijos nevalgius pokytis, palyginus su pradiniu, po 12 mėnesių.

Tyrimas NIH 991265/20010769 buvo atliekamas 14 metų, priminiai veiksmingumo vertinimai tiek generalizuota LD, tiek daline LD sergantiems pacientams atlikti po 12 gydymo mėnesių. NIH tyrimo metu buvo vertinami daug dozavimo režimų, kuriais remiantis 4.2 skyriuje pateiktos dozavimo rekomendacijos.

Kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo diabeto ir lipidų kiekį mažinančių vaistinių preparatų dozės tyrimo metu nebuvo stabilios, tačiau nenustatytas reikšmingas veiksmingumo skirtumas tarp pacientų, kuriems vaistinių preparatų nuo diabeto ir lipidų kiekį mažinančių vaistinių preparatų dozės nebuvo didinamos ir neskirta papildomai vartoti šių vaistinių preparatų, palyginti su bendra tiriamąja pacientų populiacija.

*Generalizuota LD*

Iš 66 į tyrimą įtrauktų generalizuota LD sergančių pacientų, 45 (68 %) sirgo įgimta generalizuota LD ir 21 (32 %) sirgo įgyta generalizuota LD. Bendrai, 51 (77 %) iš pacientų buvo moterys, 31 (47 %) buvo baltaodžiai, 11 (17 %) Lotynų Amerikos kilmės ir 16 (24 %) juodaodžiai. Vidutinis amžius gydymo pradžioje buvo 15 metų (intervalas nuo 1 iki 68 metų), 45 (68 %) pacientų buvo jaunesni, nei 18 metų. Vidutinė leptino koncentracija nevalgius, nustatoma LINCO RIA testu, gydymo pradžioje buvo 1,0 ng/ml vyrams (intervalas nuo 0,3 iki 3,3 ng/ml) ir 1,1 ng/ml moterims (intervalas 0,2-5,3 ng/ml).

Vidutinė gydymo metreleptinu trukmė buvo 4,2 metų (intervalas nuo 3,4 mėnesio iki 13,8 metų). Vaistinis preparatas buvo leidžiamas po oda vieną arba du kartus per parą (padalinus į dvi lygias dozes). Vidutinė svartinė paros dozė (t. y. vidutinė dozė atsižvelgiant į gydymo trukmę esant skirtingoms dozėms) 48 pacientams, kurių pradinis kūno svoris buvo didesnis nei 40 kg, pirmaisiais gydymo metais buvo 2,6 mg vyrams ir 5,2 mg moterims, visą likusį tyrimo laikotarpį buvo 3,7 mg vyrams ir 6,5 mg moterims. 18 pacientų, kurių kūno svoris gydymo pradžioje buvo lygus arba mažesnis nei 40 kg, vidutinė svartinė paros dozė pirmaisiais gydymo metais buvo 2,0 mg vyrams ir 2,3 mg moterims, visą likusį tyrimo laikotarpį buvo 2,5 mg vyrams ir 3,2 mg moterims.

**8 lentelė. Pagrindiniai atvirojo, vienos grupės tyrimo (NIH 991265/20010769) baigčių rezultatai, generalizuota LD sergantiems pacientams, kuriuos buvo galima įvertinti, po 12 mėnesių gydymo metreleptinu**

Parametras	n	Gydymo pradžioje	Pokytis, palyginus su reikšme gydymo pradžioje, po 12 mėnesių
HbA1c (%)	59		
Vidurkis (SN)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
P			< 0,001
TG nevalgius (mmol/l)	58		
Vidurkis (SN)		14,7 (25,6)	-32,1 % (71,28)
P			0,001

SN = standartinis nuokrypis

Iš 45 generalizuota LD sergančių pacientų, kurių HbA1c gydymo pradžioje buvo 7 % ir daugiau, ir apie kuriuos yra duomenų po 12 mėnesių, HbA1c vidurkis (SN) gydymo pradžioje buvo 9,6 % (1,63) ir vidutinis HbA1c sumažėjimas po 12 mėnesių buvo 2,8 %. Iš 24 generalizuota LD sergančių pacientų, kurių TG koncentracija gydymo pradžioje buvo 5,65 mmol/l arba didesnė, ir apie kuriuos yra duomenų po 12 mėnesių, TG koncentracijos vidurkis (SN) gydymo pradžioje buvo 31,7 mmol/l (33,68) ir vidutinis procentinis trigliceridų koncentracijos sumažėjimas po 12 mėnesių buvo 72 %.

Iš 39 generalizuota LD sergančių pacientų, kurie gydymo pradžioje vartojo insulino, 16 (41 %) galėjo galutinai nutraukti insulino vartojimą, kai pradėjo vartoti metreleptiną. Didžioji dauguma šių pacientų (13 iš 16) galėjo nutraukti insulino vartojimą pirmaisiais metreleptino vartojimo metais. Iš 32 generalizuota LD sergančių pacientų, kurie gydymo pradžioje vartojo geriamąjį vaistinį preparatą nuo diabeto, 7 (22 %) galėjo nutraukti jų vartojimą. Iš viso 8 (24 %) iš 34 generalizuota LD sergančių pacientų, kuriems gydymo pradžioje dar buvo taikomas gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais, nutraukė jų vartojimą gydymo metreleptinu metu.

Generalizuota LD sergantiems ir metreleptinu gydomiems pacientams, nustatytas inkstų ir kepenų funkcijos pagerėjimas. 24 pacientams, apie kurių inkstų funkciją yra duomenų, vidutinis baltymų išskyrimo greičio pokytis po 12 mėnesių, palyginti su buvusiu gydymo pradžioje (1675,7 mg/24 val.), buvo -906,1 mg/24 val. 43 pacientams, apie kurių kepenų funkciją yra duomenų, alanino aminotransferazės aktyvumo pokytis po 12 mėnesių, palyginti su buvusiu gydymo pradžioje (112,5 V/l), buvo -53,1 V/l, o aspartato aminotransferazės aktyvumo pokytis, palyginti su buvusiu gydymo pradžioje (75,3 V/l), buvo -23,8 V/l.

### Dalinės LD pogrupis

Dalines LD sergančiųjų pogrupyje buvo tiriami pacientai, kuriems tyrimo pradžioje nustatyta TG  $\geq 5,65$  mmol/l ir (arba) HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Iš 31 į tyrimą įtrauktų įvertintų daline LD sergančiųjų pacientų, 27 (87 %) sirgo šeimine daline LD ir 4 (13 %) sirgo įgyta daline LD. Bendrai, 30 (97 %) iš pacientų buvo moterys, 26 (84 %) buvo baltaodžiai, 2 (7 %) Lotynų Amerikos kilmės ir 0 juodaodžių. Vidutinis amžius gydymo pradžioje buvo 38 metai (intervalas nuo 15 iki 64 metų), 5 (16 %) pacientų buvo jaunesni, nei 18 metų. Vidutinė leptino koncentracija nevalgius, nustatoma LINCO RIA testu, gydymo pradžioje buvo 5,9 ng/ml (nuo 1,6 iki 16,9).

Vidutinė gydymo metroleptinu trukmė buvo 2,4 metų (intervalas nuo 6,7 mėnesio iki 14,0 metų). Vaistinis preparatas buvo leidžiamas po oda vieną arba du kartus per parą (padalinus į dvi lygias dozes). Vidutinė svartinė paros dozė (t. y. vidutinė dozė atsižvelgiant į gydymo trukmę esant skirtingoms dozėms) visiems 31 pacientams, kurių pradinis kūno svoris buvo didesnis nei 40 kg, pirmaisiais gydymo metais buvo 7,0 mg, visą likusį tyrimo laikotarpį buvo 8,4 mg.

### 9 lentelė. Pagrindiniai atvirojo, vienos grupės tyrimo (NIH 991265/20010769) baigčių rezultatai, daline LD sergančiųjų pacientų, kuriuos buvo galima įvertinti, pogrupyje, po 12 mėnesių gydymo metroleptinu

Parametras	n	Gydymo pradžioje	Pokytis, palyginus su reikšme gydymo pradžioje, po 12 mėnesių
HbA1c (%)	27		
Vidurkis (SN)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Trigliceridų koncentracija nevalgius (mmol/l)	27		
Vidurkis (SN)		15,7 (26,42)	-37,4 % (30,81)
P			< 0,001

SN = standartinis nuokrypis

Iš 15 daline LD sergančiųjų pacientų pogrupio, kurių TG koncentracija gydymo pradžioje buvo 5,65 mmol/l arba didesnė, ir apie kuriuos yra duomenų po 12 mėnesių, TG koncentracijos vidurkis (SN) gydymo pradžioje buvo 27,6 mmol/l (32,88) ir vidutinis procentinis trigliceridų koncentracijos sumažėjimas po 12 mėnesių buvo 53,7 %.

Iš 18 daline LD sergančiųjų pacientų pogrupio, kurių HbA1c gydymo pradžioje buvo 8 % ir daugiau, ir apie kuriuos yra duomenų po 12 mėnesių, HbA1c vidurkis (SN) gydymo pradžioje buvo 9,9 % (1,59) ir vidutinis HbA1c sumažėjimas po 12 mėnesių buvo 1,3 %.

### Vaikų populiacija

Generalizuotos LD grupėje, pacientų skaičius pagal amžių buvo toks: 5 pacientai < 6 metų (įskaitant vienintelį < 2 metų pacientą), 12 pacientų nuo  $\geq 6$  iki < 12 metų ir 28 pacientai nuo  $\geq 12$  iki < 18 metų; dalinės LD pogrupyje, nebuvo < 12 metų pacientų ir 4 pacientai buvo nuo  $\geq 12$  iki < 18 metų.

Generalizuotos LD grupėje vidutinis HbA1c sumažėjimas, palyginus su pradiniu, užfiksuotas visose  $\geq 6$  metų amžiaus grupėse; vidutinis sumažėjimas po 12 mėnesių / paskutinis atliktas stebėjimas (angl. *Last Observation Carried Forward* (LOCF)) dviejose vyresnio amžiaus grupėse buvo panašus (-1,1 % ir -2,6 %). Vidutinis pokytis 5 < 6 amžiaus pacientams buvo 0,2 %. Tikėtina, kad skirtumai tarp grupių yra susiję su vidutiniu HbA1c gydymo pradžioje, kuris < 6 amžiaus pacientams buvo normalus (5,7 %) ir mažesnis pacientams nuo  $\geq 6$  iki < 12 metų (6,4 %), palyginus su vyresnio amžiaus grupe (9,7 %). Vidutinis TG sumažėjimas, palyginti su pradiniu / LOCF generalizuotos LD grupėje buvo

užfiksuotas visose amžiaus grupėse; didesnis vidutinis pokytis nustatytas vyresnio amžiaus grupėje (-42,9 %), palyginti su jaunesnio amžiaus grupėmis (-10,5 % ir -14,1 %).

4 nuo 12 iki 18 metų amžiaus pacientams iš daline LD sergančių pacientų pogrupio, vidutinis HbA1c pokytis po 12 mėnesių / LOCF buvo -0,7 %, TG pokytis -55,1 %.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą Myalepta tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, gydant lipodistrofiją (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### Išimtinės sąlygos

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Duomenys apie metreleptino farmakokinetiką lipodistrofija sergančių pacientų organizme yra riboti, todėl formalus ekspozicijos – atsako tyrimas neatliktas.

### Absorbcija

Didžiausia leptino (endogeninio leptino ir metreleptino) koncentracija serume ( $C_{max}$ ) atsirado praėjus maždaug 4,0 valandoms po vienkartinės dozės, svyruojančios nuo 0,1 iki 0,3 mg/kg, suleidimo po oda sveikiems suaugusiems tiriamiesiems. Palaikomajame LD pacientų tyrime, vidutinė  $T_{max}$  po vienkartinės metreleptino dozės suvartojimo, buvo 4 valandos (intervalas nuo 2 iki 6 valandų; N = 5).

### Pasiskirstymas

Tyrimuose su sveikais suaugusiais tiriamaisiais, po metreleptino suleidimo į veną, leptino (endogeninio leptino ir metreleptino) pasiskirstymo tūris buvo maždaug 4 - 5 kartus didesnis už plazmos tūrį; tūriai (vidutiniai  $\pm$  SN)  $370 \pm 184$  ml/kg,  $398 \pm 92$  ml/kg, ir  $463 \pm 116$  ml/kg, suvartojus atitinkamai 0,3, 1,0, ir 3,0 mg/kg paros dozes.

### Biotransformacija

Formalių metabolizmo tyrimų neatlikta.

### Eliminacija

Ne klinikiniai duomenys rodo, kad inkstų klirensas yra pagrindinis metreleptino eliminacijos kelias, be akivaizdaus sisteminio metabolizmo ar skilimo. Po vienkartinės po oda suleidžiamos 0,01-0,3 mg/kg metreleptino dozės sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, pusinės eliminacijos laikas buvo 3,8-4,7 valandos. Po dozės suleidimo į veną, metreleptino klirensas sveikiems savanoriams buvo 79,6 ml/kg/val. Metreleptino klirensas atrodo būna uždelstas, kai yra ADA. Esant didesnėms ADA koncentracijoms, stebimas didesnis kaupimasis. Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į klinikinį atsaką (žr. 4.4 skyrių).

### Farmakokinetika ypatingose populiacijose

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Formalių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Formalių tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Ne klinikiniai duomenys rodo, kad inkstų klirensas yra pagrindinis metreleptino eliminacijos kelias, be akivaizdaus sisteminio

metabolizmo ar skilimo. Todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, farmakokinetika gali būti pakitusi.

*Amžius, lytis, rasė, kūno masės indeksas*

Neatlikti specialūs klinikiniai tyrimai, siekiant įvertinti amžiaus, lyties, rasės ar kūno masės indekso poveikį metreleptino farmakokinetikai lipodistrofija sergantiems pacientams.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys papildomo pavojaus, susijusio su numatomu per dideliu farmakodinaminiu atsaku, tokiu kaip apetito praradimas ir sumažėjęs kūno svoris, nerodo.

Atliktas dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas su graužikais. Metreleptinas nepasižymi galimu genotoksiniu poveikiu; po ne ilgiau kaip 6 mėnesius trukusio vartojimo proliferacinių arba preneoplastinių pažeidimų pelėms ar šunims nenustatyta.

Su pelėmis atlikti toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai, vartojant didžiausias tiriamąsias dozes, kurios maždaug 15 kartų didesnės nei rekomenduojamos klinikinės dozės, nustatytos pagal 60 kg sveriančio paciento kūno paviršiaus plotą, neparodė jokio neigiamo poveikio poravimuisi, vaisingumui ar embriono ir vaisiaus vystymuisi.

Pre- ir postnatalinio vystymosi tyrimuose su pelėmis, vartojant visas tiriamąsias dozes, kurios prasidėjo nuo maždaug didžiausios rekomenduojamos klinikinės dozės, nustatytos pagal 60 kg sveriančio paciento kūno paviršiaus plotą, dėl metreleptino pailgėjo vaikingumo laikotarpis ir pasireiškė distocija. Užsitęsęs vaikingumas sukėlė kai kurių patelių kritimą jauniklių atsivedimo metu ir mažesnę jauniklių išgyvenamumą artimiausiu laikotarpiu po atsivedimo. Manoma, kad šie rezultatai netiesiogiai susiję su metreleptino farmakologija, dėl kurios tiriamųjų gyvūnų mityba yra nepakankama, taip pat galimai dėl spontaniškų ir oksitocino sukeltų sąrėmių slopinimo, kaip parodyta su leptinu veikiamomis žmogaus miometriumo juostelėmis. Vartojant visas dozes, buvo stebimas sumažėjęs patelės kūno svoris vaikingumo laikotarpiu iki žindymo, dėl to sumažėjo atsivesto jauniklio svoris, kuris išliko iki subrendimo. Tačiau jokių vystymosi sutrikimų nepastebėta ir jokios dozės nepaveikė pirmosios ar antrosios kartos reprodukcinių savybių.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai neapėmė toksikokinetinės analizės. Tačiau atskiri tyrimai parodė, kad metreleptino poveikis pelių vaisiui po poodinės metreleptino injekcijos vaikingoms pelėms buvo mažas (< 1 %). Vaikingų pelių AUC ekspozicija buvo maždaug 2-3 kartus didesnė, nei nevaikingų pelių organizme, pavartojus 10 mg/kg metreleptino dozę po oda.  $T_{1/2}$  vertė taip pat padidėjo 4-5 kartus vaikingoms pelėms, palyginti su nevaikingomis pelėmis. Didesnė metreleptino ekspozicija ir ilgesnis  $T_{1/2}$ , pastebėtas vaikingoms gyvūnų patelėms, gali būti susijęs su sumažėjusiu eliminacijos pajėgumu, dėl prisijungimo prie tirpių leptinų receptorių, kurių koncentracija vaikingų pelių organizme buvo didesnė.

Tiesioginio metreleptino vartojimo jaunikliams tyrimų neatlikta. Vis dėlto paskelbtuose tyrimuose pelių patelėms, kurių leptino kiekis normalus, dėl iki brendimo laikotarpio taikyto gydymo leptinu, anksčiau prasidėjo brendimo laikotarpis.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Glicinas  
Sacharozė  
Polisorbatas 20  
Glutamo rūgštis  
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)



## 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

## 6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Ištirpinus injekciniu vandeniu, vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant ir jo negalima laikyti būsiamam vartojimui.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

### Myalepta 3 mg milteliai injekciniam tirpalui

I tipo stiklo flakonas (3 ml), užkimštas chlorbutilo gumos kamščiu ir aliuminio uždoriu / raudonu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

### Myalepta 5,8 mg milteliai injekciniam tirpalui

I tipo stiklo flakonas (3 ml), užkimštas chlorbutilo gumos kamščiu ir aliuminio uždoriu / mėlynu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

### Myalepta 11,3 mg milteliai injekciniam tirpalui

I tipo stiklo flakonas (5 ml), užkimštas brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio uždoriu / baltu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

Pakuočių dydžiai: 1 arba 30 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pacientas gaus dėžutę, kurioje priklausomai nuo dydžio, bus 1 arba 30 Myalepta flakonų; iki vartojimo, dėžutę reikia laikyti šaldytuve.

Pacientas atskirai taip pat gaus tirpalo tirpinimui (t. Y. Injekcinio vandens), švirkštus / adatas tirpinimui, švirkštus / adatas vartojimui, alkoholiu suvilgytus tamponus nuvalymui ir aštrių atliekų šalinimo talpyklę.

### Tirpinimo instrukcijos

1. Prieš tirpinimą, išimti flakoną iš šaldytuvo ir 10 minučių leisti jam sušilti iki kambario temperatūros (20 °C–25 °C).
2. Apžiūrėti flakoną, kuriame yra vaistinis preparatas. Liofilizuotų miltelių gumulėlis turėtų būti vientisas ir baltos spalvos.

### 3. Tirpinimas:

#### Myalepta 3 mg milteliai injekciniam tirpalui

1 ml švirkštu su 21 kalibro ar mažesnio skersmens adata įtraukite 0,6 ml injekcinio vandens. Tirpinimui negalima naudoti kitų tirpiklių.

#### Myalepta 5,8 mg milteliai injekciniam tirpalui

3 ml švirkštu su 21 kalibro ar mažesnio skersmens adata įtraukite 1,1 ml injekcinio vandens. Tirpinimui negalima naudoti kitų tirpiklių.

#### Myalepta 11.3 mg milteliai injekciniam tirpalui

3 ml švirkštu su 21 kalibro ar mažesnio skersmens adata, įtraukite 2,2 ml injekcinio vandens. Tirpinimui negalima naudoti kitų tirpiklių.

4. Į flakoną, kuriame yra liofilizuoti milteliai, per dangtelio centrą, įkišti adatą ir tirpiklio srovę nukreipti į flakono sienelę, kad būtų išvengta per didelio putojimo.
5. Ištraukti švirkštą iš flakono ir **švelniai pasukti**, kad turinys ištirptų, kol tirpalas pasidaro skaidrus. **Negalima kratyti ar energingai maišyti**. Ištirpintas tirpalas pasidarys skaidrus per mažiau nei 5 minutes. Teisingai sumaišytas Myalepa tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, be sausų miltelių gumulėlių, burbuliukų ar putų. Jei tirpalas pakeitė spalvą ar yra drumstas, ar jei lieka kietųjų dalelių, tirpalo vartoti negalima.
6. Atskiedus, kiekviename ml yra 5 mg metreleptino.
7. Vartojimo instrukcijos pateikiamos 4.2 skyriuje.

Injekciniame vandenyje ištirpintas Myalepta yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir jį reikia suvartoti nedelsiant.

#### Šalinimas

Paruošto nepanaudoto tirpalo negalima laikyti vėlesniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Airija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

#### Myalepta 3 mg milteliai injekciniam tirpalui

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

#### Myalepta 5,8 mg milteliai injekciniam tirpalui

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

Myalepta 11,3 mg milteliai injekciniam tirpalui

EU/1/18/1276/001

EU/1/18/1276/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2018 m. liepos 30 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. kovo 31 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

03/2023

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.