

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myalepta 3 mg poeder voor oplossing voor injectie.
Myalepta 5,8 mg poeder voor oplossing voor injectie.
Myalepta 11,3 mg poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Myalepta 3 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 3 mg metreleptine*.

Na reconstitutie met 0,6 ml water voor injectie (zie rubriek 6.6), bevat elke ml 5 mg metreleptine.

Myalepta 5,8 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 5,8 mg metreleptine*.

Na reconstitutie met 1,1 ml water voor injectie (zie rubriek 6.6), bevat elke ml 5 mg metreleptine.

Myalepta 11,3 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 11,3 mg metreleptine*.

Na reconstitutie met 2,2 ml water voor injectie (zie rubriek 6.6) bevat elke ml 5 mg metreleptine.

* Metreleptine is een recombinant humaan leptine-analoog (door recombinant-DNA-technologie geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen waardoor recombinant methionyl-humaan leptine wordt gevormd).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Witte gelyofiliseerde cake of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Myalepta is geïndiceerd als aanvulling bij een dieet als vervangingstherapie om de complicaties van leptinedeficiëntie te behandelen bij patiënten met lipodystrofie:

- met bevestigde aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder;

- met bevestigde familiale partiële lipodystrofie of verworven partiële lipodystrofie (Barraquer-Simons-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder bij wie met standaardbehandelingen geen adequate metabole controle werd bereikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd en gecontroleerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van stofwisselingsstoornissen.

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis metreleptine is gebaseerd op het lichaamsgewicht, volgens Tabel 1.

Om ervoor te zorgen dat patiënten en verzorgers de juiste, te injecteren dosis begrijpen, moet de voorschrijver zowel de betreffende dosis in milligram als het volume in milliliter voorschrijven. De onderstaande richtlijnen voor dosisberekening en dosisaanpassing moeten worden opgevolgd om medicatiefouten (waaronder overdosering) te voorkomen. Het verdient aanbeveling de zelfinjectietechniek van de patiënt tijdens het gebruik van Myalepta elke 6 maanden te controleren.

Bij het berekenen van de dosis moet altijd het feitelijke lichaamsgewicht aan het begin van de behandeling worden gebruikt.

Tabel 1 Aanbevolen dosis metreleptine

| Gewicht in de uitgangssituatie | Dagelijkse dosis bij aanvang (injectievolume) | Dosisaanpassingen (injectievolume) | Maximale dagelijkse dosis (injectievolume) |
|--------------------------------|---|--|--|
| Mannen en vrouwen ≤ 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) |
| Mannen > 40 kg | 2,5 mg (0,5 ml) | 1,25 mg (0,25 ml) tot 2,5 mg (0,5 ml) | 10 mg (2 ml) |
| Vrouwen > 40 kg | 5 mg (1 ml) | 1,25 mg (0,25 ml) tot 2,5 mg (0,5 ml) | 10 mg (2 ml) |

Dosisaanpassingen

Op basis van klinische respons (bijv. inadequate metabole controle) of andere overwegingen (bijv. tolerantieproblemen, bovenmatig gewichtsverlies met name bij pediatrische patiënten) kan de dosis worden verlaagd, of worden verhoogd tot aan de maximale dosis zoals vermeld in Tabel 1. De maximaal verdraagbare dosis is mogelijk lager dan de maximale dagelijkse dosis zoals vermeld in Tabel 1, hetgeen blijkt uit bovenmatig gewichtsverlies, zelfs als de metabole respons incompleet is.

Een minimale klinische respons wordt gedefinieerd als ten minste:

- een verlaging van HbA1c van 0,5% en/of een vermindering van 25% in de insulinebehoefte en/of
- een verlaging van 15% in triglyceriden

Als er na 6 maanden behandeling geen klinische respons wordt waargenomen, moet de arts controleren of de patiënt de juiste injectietechniek gebruikt, de juiste dosis krijgt en zich aan het dieet houdt. Overwogen moet worden om de dosis te verhogen alvorens de behandeling te staken.

Een dosisverhoging van metreleptine bij volwassenen en kinderen op basis van een incomplete klinische respons kan na een behandeling van minimaal 6 maanden worden overwogen, waardoor het mogelijk wordt om het gelijktijdige gebruik van insuline, orale antidiabetica en/of lipidenverlagende medicatie te verminderen.

Bij kinderen worden verminderingen in HbA1c en triglyceriden mogelijk niet waargenomen, omdat aan het begin van de behandeling mogelijk geen metabole afwijkingen aanwezig zijn. Het ligt in de lijn der verwachting dat de dosis per kg bij kinderen moet worden verhoogd, met name als ze in de puberteit komen. Er kunnen toenemende afwijkingen in triglyceriden en HbA1c worden waargenomen waarvoor een verhoging van de dosis noodzakelijk is. Bij kinderen zonder metabole afwijkingen moet de dosis hoofdzakelijk worden aangepast op basis van gewichtsverandering.

De dosis moet niet vaker dan elke 4 weken worden verhoogd. Op basis van gewichtsverlies mag de dosis wekelijks worden verlaagd.

Bij patiënten die worden behandeld met Myalepta en een antidiabetestherapie volgen, bestaat het risico op hypoglykemie. In de initiële fasen van de behandeling kunnen grote dosisverlagingen van 50% of meer van de insulinebehoefte in de uitgangssituatie noodzakelijk zijn. Wanneer de insulinebehoefte gestabiliseerd zijn, kan het bij sommige patiënten ook noodzakelijk zijn de dosis van andere antidiabetica aan te passen om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Stopzetting bij patiënten met risico op pancreatitis

Wanneer het gebruik van Myalepta bij patiënten met risicofactoren voor pancreatitis (bijv. voorgeschiedenis van pancreatitis, ernstige hypertriglyceridemie) wordt gestaakt, wordt aanbevolen de dosis over een periode van twee weken af te bouwen en daarnaast een vetarm dieet te volgen. Tijdens het afbouwen moeten de triglycerideconcentraties worden gecontroleerd en moet worden overwogen zo nodig een lipidenverlagend geneesmiddel te initiëren of de dosis van een dergelijk geneesmiddel aan te passen. Verschijnselen en/of symptomen die overeenkomen met pancreatitis moeten tot een passende klinische beoordeling leiden (zie rubriek 4.4).

Overgeslagen dosis

Als een patiënt een dosis heeft overgeslagen, moet deze dosis zo snel mogelijk na het opmerken ervan worden toegediend. De volgende dag moet het normale doseringsschema worden hervat.

Speciale populaties

Ouderen

In klinische onderzoeken naar metreleptine werden niet voldoende patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. In het algemeen moet voorzichtigheid worden betracht bij de dosisselectie en -aanpassing voor oudere patiënten, hoewel er geen specifieke dosisaanpassing wordt aanbevolen.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Metreleptine is niet onderzocht bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van metreleptine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 2 jaar met gegeneraliseerde lipodystrofie en kinderen in de leeftijd van 0 tot 12 jaar met partiële lipodystrofie zijn niet vastgesteld. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar voor kinderen, in het bijzonder jonger dan 6 jaar, met gegeneraliseerde lipodystrofie.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten patiënten en verzorgers training geven over de reconstitutie van het product en de juiste injectietechniek, om intramusculaire injectie bij patiënten met minimaal subcutaan vetweefsel te voorkomen.

Patiënten en/of verzorgers moeten de eerste dosis van het geneesmiddel klaarmaken en toedienen onder toezicht van een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De injectie moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend. Het geneesmiddel kan op elk moment van de dag worden toegediend en hoeft niet tijdens de maaltijden te worden gebruikt.

De gereconstitueerde oplossing moet in de buik, het dijbeen of de bovenarm worden geïnjecteerd. Het wordt aanbevolen dat patiënten elke dag een andere injectieplaats kiezen wanneer ze in hetzelfde gebied injecteren. Hogere doses dan 1 ml kunnen als twee injecties worden toegediend (de totale dagelijkse dosis moet in gelijke delen worden verdeeld) om potentieel ongemak op de injectieplaats als gevolg van het injectievolume te minimaliseren. Wanneer de doses vanwege het volume worden verdeeld, kunnen ze na elkaar op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Als kleine doses/volumes worden voorgeschreven (bijv. bij kinderen), blijft er veel geneesmiddel in de injectieflacons achter nadat de vereiste dosis eruit is gehaald. Het resterende gereconstitueerde product moet na gebruik worden weggegooid.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de informatie voor patiënten in de bijsluiters (rubriek 7).

Tabel 2 Berekening van de startdosis

| Gewicht en geslacht | Berekening van de startdosis |
|---|--|
| Voor mannen en vrouwen ≤ 40 kg eenmaaldaagse dosis | <p>Gewicht (kg) x 0,06 mg/kg = dagelijkse dosis in mg bij aanvang voor de individuele patiënt</p> <p>Gewicht (kg) x 0,012 ml/kg = dagelijks volume voor injectie in ml bij aanvang voor de individuele patiënt</p> <p>Voorbeeld: Patiënt van 25 kg krijgt een initiële dosis Myalepta van 0,06 mg/kg. De dosis voor de individuele patiënt = 1,5 mg Patiënt van 25 kg krijgt een initiële dosis van 0,012 ml/kg = 0,3 ml Myalepta oplossing om te injecteren</p> |
| Voor mannen > 40 kg eenmaaldaagse dosis | <p>Eenmaal daagse dosis voor de individuele patiënt in mg = 2,5 mg</p> <p>Hoeveelheid om te injecteren eenmaaldaagse dosis = 0,5 ml</p> |
| Voor vrouwen > 40 kg eenmaaldaagse dosis | <p>Eenmaal daagse dosis voor de individuele patiënt in mg = 5 mg</p> <p>Hoeveelheid om te injecteren eenmaaldaagse dosis = 1 ml</p> |

Tabel 3 Benodigde injectiespuit voor reconstitutie van Myalepta met water voor injectie

| Injectiespuit | Maat en lengte van naald |
|---|---------------------------------|
| <u>Myalepta 3 mg poeder voor oplossing voor injectie</u> 1,0 ml | 21 Gauge Naald van 40 mm |
| <u>Myalepta 5,8 mg poeder voor oplossing voor injectie</u> 3,0 ml | 21 Gauge Naald van 40 mm |
| <u>Myalepta 11,3 mg poeder voor oplossing voor injectie</u> 3,0 ml | 21 Gauge Naald van 40 mm |

Tabel 4 Benodigde injectiespuit voor toediening per dosis Myalepta

| Injectiespuit | Maat en lengte van naald | Bereik van toe te dienen dosis Myalepta |
|-------------------------------|---------------------------------|--|
| Insulinespuit van 0,3 ml U100 | 31 Gauge Naald van 8 mm | Voor doses van: ≤ 1,5 mg/≤ 0,3 ml dagelijks volume |
| 1,0 ml | 30 Gauge Naald van 13 mm | Voor doses van: > 1,5 mg - 5 mg/0,3 - 1,0 ml dagelijks volume |
| 2,5 ml | 30 Gauge Naald van 13 mm | Voor doses van: > 5 mg - 10 mg/> 1,0 ml dagelijks volume |

Bij patiënten die minder dan 40 kg wegen, moet voor het berekenen van de dosis het feitelijke lichaamsgewicht bij aanvang van de therapie worden gebruikt. Raadpleeg Tabel 5 voor de startdosis voor patiënten die 25 kg of minder wegen.

Tabel 5 Conversietabel voor de insulinespuit van 0,3 ml U100

| Gewicht van kind | Dosis Myalepta | Feitelijke hoeveelheid oplossing* | Afgeronde hoeveelheid oplossing | Te injecteren volume in Eenheden in de injectiespuit van 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 |

* Opmerking: De initiële dosis en de dosisverhogingen moeten worden afgerond op de dichtstbij gelegen 0,01 ml.

De eenmaaldaagse dosis Myalepta kan stapsgewijs worden verhoogd tot de maximale dagelijkse dosis, zoals aangegeven in tabel 6.

Tabel 6 Berekening voor dosisaanpassing

| Dosis als volgt aanpassen (indien nodig) | Actie |
|---|---|
| Mannen en vrouwen ≤ 40 kg | <p>Gewicht (kg) x 0,02 mg/kg = hoeveelheid van dosisaanpassing in mg</p> <p>Het totale dagelijkse volume dat moet worden geïnjecteerd is de totale dosis in mg gedeeld door 5.</p> <p>Voorbeeld: Een patiënt van 15 kg krijgt een initiële dosis Myalepta van 0,06 mg/kg. De dosis voor de individuele patiënt = 0,9 mg. Door een dosisverhoging van 0,02 mg/kg wordt de dagelijkse dosis verhoogd naar 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Het totale dagelijkse volume dat moet worden geïnjecteerd is de totale dosis in mg gedeeld door 5, in dit geval $1,2 \text{ mg}/5 = 0,24 \text{ ml}$, wat evenveel is als 24 eenheden in de insulinespuit van 0,3 ml.</p> <p>De maximale dagelijkse dosis bij mannen en vrouwen is 0,13 mg/kg of 0,026 ml/kg injectievolumen.</p> |
| Voor mannen en vrouwen > 40 kg | <p>Voor alle patiënten die meer wegen dan 40 kg wordt de dagelijkse dosis stapsgewijs verhoogd met 1,25 mg of 0,25 ml injectievolumen.</p> <p>Het totale dagelijkse volume dat moet worden geïnjecteerd is de totale dosis in mg gedeeld door 5.</p> <p>Voorbeeld: Een mannelijke patiënt krijgt een initiële dagelijkse dosis Myalepta van 2,5 mg. Door een dosisverhoging van 1,25 mg wordt de dagelijkse dosis verhoogd naar 3,75 mg. Het totale dagelijkse volume dat moet worden geïnjecteerd, is $3,75 \text{ mg}/5 = 0,75 \text{ ml}$.</p> <p>De maximale dagelijkse dosis bij mannen en vrouwen is 10 mg of 2 ml injectievolumen.</p> |

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met hiv-gerelateerde lipodystrofie niet.

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn meldingen van gegeneraliseerde overgevoeligheid (bijv. anafylaxie, urticaria of gegeneraliseerde huiduitslag) bij patiënten die Myalepta gebruikten (zie rubriek 4.8). Onmiddellijk na de toediening van het geneesmiddel kunnen anafylactische reacties optreden. Als een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de toediening onmiddellijk permanent worden gestaakt en moet een passende behandeling worden geïnitieerd.

Acute pancreatitis geassocieerd met stopzetting van Myalepta

Geen correcte naleving van het gebruik van Myalepta of abrupte stopzetting ervan kan leiden tot een verslechtering van hypertriglyceridemie en geassocieerde pancreatitis, met name bij patiënten met risicofactoren voor pancreatitis (bijv. voorgeschiedenis van pancreatitis, ernstige hypertriglyceridemie)

(zie rubriek 4.8). Als een patiënt tijdens de behandeling met metreleptine pancreatitis ontwikkelt, wordt geadviseerd om ononderbroken door te gaan met metreleptine, omdat abrupt stopzetten ervan de aandoening kan verergeren. Als metreleptine om welke reden dan ook moet worden stopgezet, wordt aanbevolen de dosis over een periode van twee weken af te bouwen in combinatie met een vetarm dieet, zie rubriek 4.2. Tijdens het afbouwen moeten de triglycerideconcentraties worden gecontroleerd en moet worden overwogen om zo nodig een lipidenverlagend geneesmiddel te initiëren of de dosis van een dergelijk geneesmiddel aan te passen. Verschijnselen en/of symptomen die overeenkomen met pancreatitis, moeten tot een passende klinische beoordeling leiden.

Hypoglykemie bij gelijktijdig gebruik van insuline en andere antidiabetica

Er is een risico op hypoglykemie bij patiënten die met Myalepta worden behandeld en antidiabetica gebruiken, in het bijzonder insuline of insulinesecretagogen (bijv. sulfonyleurea). In de eerste 2 weken van de behandeling kunnen grote dosisverlagingen van 50% of meer van de insulinebehoefte in de uitgangssituatie noodzakelijk zijn. Wanneer de insulinebehoefte gestabiliseerd zijn, kan het bij sommige patiënten ook noodzakelijk zijn de dosis van andere antidiabetica aan te passen om het risico op hypoglykemie te verlagen.

De bloedglucosewaarden van patiënten die gelijktijdig insulinetherapie krijgen dienen nauwlettend gecontroleerd te worden, met name bij hoge doses of bij insulinesecretagogen en combinatiebehandelingen. Patiënten en verzorgers dienen te worden geadviseerd om te letten op verschijnselen en symptomen van hypoglykemie.

Bij klinische onderzoeken werd hypoglykemie onder controle gehouden met de inname van voedsel/vocht en een aanpassing van de dosis van antidiabetica. In het geval van niet-ernstige hypoglykemische voorvallen kan de regulering van de voedselinname naar inzicht van de behandelend arts worden overwogen als alternatief voor de dosisaanpassing van antidiabetica.

Patiënten die gelijktijdig insuline (of andere subcutane geneesmiddelen) en Myalepta gebruiken, wordt aanbevolen de injectieplaatsen af te wisselen.

T-cellymfoom

Bij het gebruik van metreleptine in klinische onderzoeken werden gevallen van T-cellymfoom (zie rubriek 4.8) gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen de behandeling met het geneesmiddel en de ontwikkeling en/of progressie van lymfomen.

De voordelen en risico's van de behandeling moeten zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met verworven gegeneraliseerde lipodystrofie en/of patiënten met significante hematologische afwijkingen (waaronder leukopenie, neutropenie, beenmergafwijkingen, lymfoom en/of lymfadenopathie).

Immunogeniciteit

Bij klinische onderzoeken kwamen bij patiënten zeer vaak (88%) antilichamen tegen het geneesmiddel metreleptine (*antidrug antibodies* - ADA) voor. *In vitro* is er in het bloed van de meerderheid van de patiënten een blokkerende werking waargenomen van de reactie tussen metreleptine en een recombinante leptinereceptor, maar de impact op de werkzaamheid van metreleptine kon niet duidelijk worden vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Hoewel het niet is bevestigd in klinische onderzoeken, kunnen neutraliserende antilichamen de activiteit van endogene leptine in theorie beïnvloeden.

Hevige en ernstige infecties

Bij patiënten met hevige en ernstige infecties kan metreleptine worden voortgezet naar inzicht van de voorschrijver. Een verband tussen de ontwikkeling van een blokkerende werking tegen metreleptine en hevige en ernstige infecties kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Auto-immuunziektes

Bij enkele patiënten die met Myalepta werden behandeld, werd een progressie/opflakking van auto-immuunziektes, waaronder ernstige auto-immuunhepatitis, waargenomen. Er werd echter geen causaal verband vastgesteld tussen de behandeling met metreleptine en de progressie van de auto-immuunziekte. Nauwlettende bewaking voor opflakking (plotselinge en ernstige aanvang van symptomen) van onderliggende auto-immuunziektes wordt aanbevolen. Bij patiënten met auto-immuunziektes moeten de mogelijke voordelen en risico's van behandeling met Myalepta zorgvuldig worden afgewogen.

Zwangerschap

Er is kans op een ongeplande zwangerschap omdat de afgifte van luteïniserend hormoon herstelt, zie rubriek 4.6.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij mensen.

Leptine is een cytokine en is in staat om de vorming van cytochroom-P450 (CYP450)-enzymen te veranderen. Omdat niet kan worden uitgesloten dat metreleptine de blootstelling aan CYP3A-substraten via enzyminductie kan verminderen, kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptie bij gelijktijdige toediening met metreleptine afnemen (zie rubriek 4.6). Daarom moet tijdens de behandeling een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode worden overwogen. Het effect van metreleptine op CYP450-enzymen kan klinisch relevant zijn voor CYP450-substraten met een smalle therapeutische index, waarbij de dosis individueel wordt aangepast. Bij de initiatie of stopzetting van metreleptine bij patiënten die met dit type middelen worden behandeld, moet het effect (bijv. warfarine) of de geneesmiddelconcentratie (bijv. cyclosporine of theofylline) therapeutisch worden gecontroleerd en moet de individuele dosis van het middel zo nodig worden aangepast. Wanneer de therapie met Myalepta wordt gestart, bestaat bij patiënten die antidiabetica (met name insuline of insulinesecretagogen) gebruiken, risico op hypoglykemie (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd zo nodig adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met metreleptine. Gelijktijdige toediening van Myalepta met hormonale anticonceptiva kan de biologische beschikbaarheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Vrouwen moet worden geadviseerd een alternatieve, niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken wanneer Myalepta samen met hormonale anticonceptiva wordt gebruikt.

Zwangerschap

Myalepta wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Er werden abortussen, doodgeboren baby's en vroeggeboorten gemeld bij vrouwen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan metreleptine, hoewel er momenteel geen bewijs is waaruit een causaal verband met de behandeling blijkt. Uit dieronderzoek is enig bewijs voor reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of metreptine/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Endogene leptine is aanwezig in moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Myalepta moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn gegevens beschikbaar die erop wijzen dat metreptine de vruchtbaarheid kan verhogen, vanwege het effect op luteïniserend hormoon, met mogelijk ongeplande zwangerschappen tot gevolg (zie rubriek 4.4).

Uit dieronderzoek bleken geen bijwerkingen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Myalepta heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen omdat het vermoeidheid en duizeligheid kan veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische onderzoeken kregen in totaal 148 patiënten met gegeneraliseerde of partiële lipodystrofie metreptine toegediend.

Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid werden geanalyseerd in een subgroep met patiënten met partiële lipodystrofie en de volgende kenmerken: 12 jaar en ouder met leptineniveaus van < 12 ng/ml, triglyceriden $\geq 5,65$ mmol/l en/of HbA1c $\geq 8\%$.

De bijwerkingen die de patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie en deze subgroep met patiënten met partiële lipodystrofie hebben gemeld, staan in tabel 7. Daarnaast worden ook de bijwerkingen uit postmarketingbronnen vermeld. De bijwerkingen die in de klinische onderzoeken het meest voorkwamen, waren hypoglykemie (14%) en gewichtsverlies (17%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn in Tabel 7 onderverdeeld naar de MedDRA systeem/orgaanklassen en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, < 1/10); soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100); zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Vanwege het aantal patiënten met gegeneraliseerde en partiële lipodystrofie dat in de klinische onderzoeken werd behandeld, is het niet mogelijk om voorvallen met een frequentie van < 1% met zekerheid te detecteren.

Tabel 7 Gemelde bijwerkingen bij Myalepta bij > 1 patiënt in klinische onderzoeken bij patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie en de subgroep met patiënten met partiële lipodystrofie en uit postmarketingervaring

| Systeem/orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Frequentie niet bekend* |
|---|------------------|--|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | Influenza, pneumonie |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | Anafylactische reactie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypoglykemie | Verminderde eetlust | Diabetes mellitus, hyperfagie, insulineresistentie |
| Zenuwstelselaandoeningen | | Hoofdpijn | |
| Hartaandoeningen | | | Tachycardie |
| Bloedvataandoeningen | | | Diepe veneuze trombose |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | Hoesten, dyspneu, pleurale effusie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | | Abdominale pijn, nausea | Bovenbuikpijn, diarree, pancreatitis, braken |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Alopecia | Pruritus, rash, urticaria |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | | Artralgie, myalgie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | Menorragie | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Vermoeidheid, injectieplaatskneuzing, erytheem op de injectieplaats, injectieplaatsreactie | Vetweefsel toegenomen, injectieplaatshemorragie, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus, zwelling van injectieplaats, malaise, perifere zwelling |
| Onderzoeken | Gewicht verlaagd | Neutraliserende antistoffen | Bloed glucose abnormaal, bloed triglyceriden verhoogd, geneesmiddelspecifiek antistof aanwezig, geglycosyleerde hemoglobine verhoogd, gewicht verhoogd |

* Wereldwijde postmarketingervaring

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Acute pancreatitis geassocieerd met stopzetting van metreleptine

In klinische onderzoeken ervoeren 6 patiënten (4 met gegeneraliseerde lipodystrofie en 2 met partiële lipodystrofie) tijdens de behandeling optredende pancreatitis. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van pancreatitis en hypertriglyceridemie. Bij 2 patiënten werd vermoed dat abrupte onderbreking en/of incorrecte naleving van de toediening van metreleptine bij hadden gedragen aan het optreden van pancreatitis. Het mechanisme van pancreatitis bij deze patiënten was vermoedelijk de terugkeer van hypertriglyceridemie en daardoor een verhoogd risico op pancreatitis bij het stopzetten van een effectieve therapie voor hypertriglyceridemie.

Hypoglykemie

Bij diabetespatiënten kan metreleptine insulineresistentie verlagen, wat bij patiënten met lipodystrofie en daarbij diabetes tot hypoglykemie kan leiden. Hypoglykemie, waarvan werd aangenomen dat het gerelateerd was aan de behandeling met metreleptine, trad op bij 14,2% van de onderzochte patiënten.

Alle meldingen van hypoglykemie bij patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie en in de subgroep met patiënten met partiële lipodystrofie, waren licht van aard en er was geen beginpatroon of klinische sequelae. De meerderheid van de gevallen kon over het algemeen worden gereguleerd met voedselinname waarbij relatief weinig dosisaanpassingen van de antidiabetica voorkwamen.

T-cellymfoom

Bij het gebruik van metreleptine in klinische onderzoeken werden drie gevallen van T-cellymfoom gemeld. Alle drie patiënten hadden verworven gegeneraliseerde lipodystrofie. Twee van deze patiënten werden tijdens het gebruik van het geneesmiddel gediagnosticeerd met perifere T-cellymfoom. Beiden hadden voorafgaand aan de behandeling immunodeficiëntie en significante hematologische afwijkingen, waaronder ernstige beenmergafwijkingen. Bij een pediatrische patiënt die het geneesmiddel kreeg toegediend en voorafgaand aan de behandeling geen hematologische afwijkingen had, werd een op zichzelf staand geval van anaplastisch grootcellig lymfoom gemeld.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken (onderzoeken NIH 991265/20010769 en FHA101) was het percentage ADA 88% (65 van de 74 patiënten) voor de onderzochte patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie en die met partiële lipodystrofie en waarvan gegevens beschikbaar zijn. *In vitro* is er in het bloed van de meerderheid van een uitgebreide groep patiënten (98 van de 102 patiënten of 96%) een blokkerende werking waargenomen van de reactie tussen metreleptine en een recombinante leptinereceptor, maar de impact op de werkzaamheid van metreleptine kon niet duidelijk worden vastgesteld. Hevige en/of ernstige infecties die tijdelijk gepaard gingen met > 80% blokkerende werking tegen metreleptine, traden op bij 5 patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie. Deze voorvallen omvatten 1 episode bij 1 patiënt met hevige en ernstige appendicitis, 2 episodes bij patiënten met hevige en ernstige pneumonie, een enkele episode van hevige en ernstige sepsis en niet-ernstige hevige gingivitis bij 1 patiënt en 6 episodes van hevige en ernstige sepsis of bacteriëmie en 1 episode van niet-ernstige hevige oorontsteking bij 1 patiënt. Eén hevig en ernstig geval van appendicitis ging tijdelijk gepaard met een blokkerende werking tegen metreleptine bij een patiënt met partiële lipodystrofie die geen deel uitmaakte van de subgroep met patiënten met partiële lipodystrofie. Hoewel dit tijdelijk gepaard ging, is het op basis van de huidige beschikbare bewijzen niet mogelijk om een rechtstreeks verband met de behandeling met metreleptine ondubbelzinnig te bevestigen of te weerleggen. lipodystrofie-patiënten met een blokkerende werking tegen metreleptine en gelijktijdige infecties reageerden op standaardbehandeling (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats

Bij 3,4% van de patiënten met lipodystrofie die met metreleptine werden behandeld, werden reacties op de injectieplaats gemeld. Alle voorvallen die werden gemeld bij klinische onderzoeken met patiënten met lipodystrofie, waren licht of matig van aard en leidden niet tot het stopzetten van de behandeling. De meeste voorvallen traden op in de eerste 1-2 maanden van de behandeling.

Pediatrische patiënten

In twee voltooide klinische onderzoeken (NIH 991265/20010769 en FHA101) waren 52 pediatrische patiënten (4 in de subgroep met patiënten met partiële lipodystrofie en 48 met gegeneraliseerde lipodystrofie) geïnccludeerd en blootgesteld aan metreleptine. Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar van kinderen jonger dan 2 jaar met gegeneraliseerde lipodystrofie en jonger dan 12 jaar met partiële lipodystrofie.

De veiligheid en verdraagbaarheid van metreleptine zijn bij kinderen en volwassenen over het algemeen overeenkomstig.

Bij patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie was de algehele incidentie van bijwerkingen overeenkomstig, ongeacht de leeftijd. Bij 2 patiënten werden ernstige bijwerkingen gemeld: verslechterende hypertensie en anaplastisch grootcellig lymfoom.

Door de kleine steekproefgrootte is een beoordeling over de leeftijdsgroepen bij patiënten met partiële lipodystrofie beperkt. In de subgroep met patiënten met partiële lipodystrofie werden geen bijwerkingen gemeld bij pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

In één postmarketingcasus was een zuigeling gedurende 8 maanden blootgesteld aan een 10-voudige overdosering van metreleptine. In dit geval ging de langdurige overdosering gepaard met ernstige anorexia, wat leidde tot vitamine- en zinktekorten, ijzerebrekanemie, proteïne-calorie-ondervoeding en ontoereikende gewichtstoename, wat verdween door ondersteunende behandeling en dosisaanpassing.

In het geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op verschijnselen of symptomen van bijwerkingen, en moet een ondersteunende behandeling worden geïnitieerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling, aminozuren en derivaten, ATC-code: A16AA07

Werkingsmechanisme

Metreleptine bootst de fysiologische effecten van leptine na door het binden aan en activeren van de humane leptinereceptor, die deel uitmaakt van de klasse-I-cytokinereceptoren die signalen verzenden via de JAK/STAT-transductieroute.

Enkel de metabole effecten van metreleptine zijn onderzocht. Er worden geen effecten op de distributie van subcutaan vet verwacht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met metreleptine werden beoordeeld in een open-label onderzoek met één arm (onderzoek NIH 991265/20010769) met patiënten met aangeboren of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie of familiale of verworven partiële lipodystrofie. Patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie als ze > 6 maanden oud waren, met een leptineniveau van < 12 ng/ml, en er sprake was van ten minste 1 van de volgende 3 metabole afwijkingen:

- aanwezigheid van diabetes mellitus of
- nuchtere insulineconcentratie > 30 µU/ml of
- nuchtere triglyceridenconcentratie > 2,26 mmol/l of verhoogde postprandiale triglyceriden > 5,65 mmol/l

De co-primaire werkzaamheidseindpunten in dit onderzoek werden gedefinieerd als:

- feitelijke verandering in HbA1c na 12 maanden ten opzichte van de uitgangssituatie, en
- procentuele verandering in nuchtere triglyceriden in serum na 12 maanden ten opzichte van de uitgangssituatie.

Onderzoek NIH 991265/20010769 werd in een periode van 14 jaar uitgevoerd waarbij de primaire werkzaamheidsbeoordelingen na 12 maanden behandeling werden uitgevoerd bij zowel patiënten met

gegeneraliseerde lipodystrofie als patiënten met partiële lipodystrofie. Tijdens het NIH-onderzoek werden meerdere dosisregimes verkend, wat leidde tot de aanbevolen dosering in rubriek 4.2.

Gelijktijdige antidiabetica en lipidenverlagende dosisregimes werden tijdens het onderzoek niet constant gehouden, maar uit analyses bleek geen significant verschil in werkzaamheid tussen patiënten bij wie de behandeling met antidiabetica of lipidenverlagende middelen niet werd verhoogd of aangevuld versus de algehele onderzoekspopulatie.

Gegeneraliseerde lipodystrofie

Van de 66 geïncludeerde patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie hadden er 45 (68%) aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie en 21 (32%) verworven gegeneraliseerde lipodystrofie. In totaal waren er 51 (77%) vrouwelijke patiënten, 31 (47%) patiënten waren blank, 11 (17%) van Latijns-Amerikaanse afkomst en 16 (24%) zwart. De mediane leeftijd in de uitgangssituatie was 15 jaar (bereik: 1-68 jaar), waarbij 45 (68%) patiënten jonger waren dan 18 jaar. De mediane nuchtere leptineconcentratie in de uitgangssituatie was 1,0 ng/ml bij mannen (bereik: 0,3-3,3 ng/ml) en 1,1 ng/ml bij vrouwen (bereik: 0,2-5,3 ng/ml) gemeten aan de hand van de LINCO RIA-testmethode.

De mediane duur van de behandeling met metreleptine bedroeg 4,2 jaar (bereik: 3,4 maanden-13,8 jaar). Het geneesmiddel werd eenmaal daags of tweemaal daags (in twee gelijke doses) subcutaan toegediend. De gewogen gemiddelde dagelijkse dosis (d.w.z. de gemiddelde dosis waarbij rekening wordt gehouden met de duur van de behandeling bij verschillende doses) voor de 48 patiënten die in de uitgangssituatie een hoger lichaamsgewicht hadden dan 40 kg, was in het eerste jaar van de behandeling 2,6 mg voor mannen en 5,2 mg voor vrouwen en gedurende de volledige onderzoeksperiode 3,7 mg voor mannen en 6,5 mg voor vrouwen. Voor de 18 patiënten die in de uitgangssituatie een lichaamsgewicht van 40 kg of minder hadden, was de gewogen gemiddelde dagelijkse dosis in het eerste jaar van de behandeling 2,0 mg voor mannen en 2,3 mg voor vrouwen en gedurende de volledige onderzoeksperiode 2,5 mg voor mannen en 3,2 mg voor vrouwen.

Tabel 8 Primaire uitkomstresultaten uit een open-label onderzoek met één arm (NIH 991265/20010769) bij evalueerbare patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie na 12 maanden behandeling met metreleptine

| Parameter | n | Uitgangssituatie | Verandering ten opzichte van de uitgangssituatie na 12 maanden |
|---------------------------------|----|------------------|--|
| HbA1c (%) | 59 | | |
| Gemiddeld (SD) | | 8,6 (2,33) | -2,2 (2,15) |
| P | | | < 0,001 |
| Nuchtere triglyceriden (mmol/l) | 58 | | |
| Gemiddeld (SD) | | 14,7 (25,6) | -32,1% (71,28) |
| P | | | 0,001 |

SD = standaarddeviatie

Van de 45 patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie die in de uitgangssituatie een HbA1c-niveau hadden van 7% of hoger en van wie gegevens beschikbaar zijn na 12 maanden, bedroeg het gemiddelde (SD) HbA1c-niveau in de uitgangssituatie 9,6% (1,63) en de gemiddelde verlaging in HbA1c na 12 maanden 2,8%. Van de 24 patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie die in de uitgangssituatie een triglyceridenconcentratie hadden van 5,65 mmol/l of hoger en van wie gegevens beschikbaar zijn na 12 maanden, bedroeg de gemiddelde (SD) triglyceridenconcentratie in de uitgangssituatie 31,7 mmol/l (33,68) en de gemiddelde procentuele verlaging in triglyceriden na 12 maanden 72%.

Van de 39 patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie die in de uitgangssituatie insuline gebruikten, konden er 16 (41%) na het initiëren van metreleptine volledig stoppen met insuline. De meeste van deze patiënten (13 van de 16) konden in het eerste jaar van de behandeling met metreleptine stoppen met insuline. Van de 32 patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie die in de uitgangssituatie orale antidiabetica gebruikten, konden er 7 (22%) het gebruik van deze middelen staken. In totaal konden 8 (24%) van de 34 patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie die in de uitgangssituatie lipidenverlagende therapieën ondergingen, het gebruik ervan staken tijdens de behandeling met metreleptine.

Er was bewijs voor verbeteringen in de nier- en leverfunctie bij patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie die met metreleptine werden behandeld. Bij 24 patiënten van wie niergegevens beschikbaar zijn, bedroeg de gemiddelde verandering in de snelheid van de eiwitsecretie na 12 maanden -906,1 mg/24 uur ten opzichte van de uitgangssituatie (1.675,7 mg/24 uur). Bij 43 patiënten van wie levergegevens beschikbaar zijn, bedroeg de gemiddelde verandering in alanineaminotransferase na 12 maanden -53,1 E/l ten opzichte van de uitgangssituatie (112,5 E/l) en in aspartaataminotransferase -23,8 E/l ten opzichte van de uitgangssituatie (75,3 E/l).

Subgroep met partiële lipodystrofie

Een subgroep met patiënten met partiële lipodystrofie en in de uitgangssituatie triglyceriden $\geq 5,65$ mmol/l en/of HbA1c $\geq 6,5\%$ is geanalyseerd. Van de 31 geëvalueerde patiënten in de subgroep met partiële lipodystrofie hadden er 27 (87%) familiale partiële lipodystrofie en 4 (13%) verworven partiële lipodystrofie. In totaal waren er 30 (97%) vrouwelijke patiënten, 26 (84%) patiënten waren blank, 2 (7%) van Latijns-Amerikaanse afkomst en 0 zwart. De mediane leeftijd in de uitgangssituatie was 38 jaar (bereik: 15-64 jaar), waarbij 5 (16%) patiënten jonger waren dan 18 jaar. De mediane nuchtere leptineconcentratie in de uitgangssituatie was 5,9 ng/ml (1,6-16,9) gemeten aan de hand van de LINCO RIA-testmethode.

De mediane duur van de behandeling met metreleptine bedroeg 2,4 jaar (bereik: 6,7 maanden-14,0 jaar). Het geneesmiddel werd eenmaal daags of tweemaal daags (in twee gelijke doses) subcutaan toegediend. De gewogen gemiddelde dagelijkse dosis (d.w.z. de gemiddelde dosis waarbij rekening wordt gehouden met de duur van de behandeling bij verschillende doses) voor alle 31 patiënten die in de uitgangssituatie een hoger lichaamsgewicht hadden dan 40 kg, was in het eerste jaar van de behandeling 7,0 mg en gedurende de volledige onderzoeksperiode 8,4 mg.

Tabel 9 Primaire uitkomstresultaten uit het onderzoek (NIH 991265/20010769) van evalueerbare patiënten in de subgroep met partiële lipodystrofie na 12 maanden behandeling met metreleptine

| Parameter | n | Uitgangssituatie | Verandering ten opzichte van de uitgangssituatie na 12 maanden |
|---------------------------------|----|------------------|--|
| HbA1c (%) | 27 | | |
| Gemiddeld (SD) | | 8,8 (1,91) | -0,9 (1,23) |
| P | | | < 0,001 |
| Nuchtere triglyceriden (mmol/l) | 27 | | |
| Gemiddeld (SD) | | 15,7 (26,42) | -37,4% (30,81) |
| P | | | < 0,001 |

SD = standaarddeviatie

Van de 15 patiënten in de subgroep met partiële lipodystrofie die in de uitgangssituatie een triglyceridenconcentratie hadden van 5,65 mmol/l of hoger en van wie gegevens beschikbaar zijn na 12 maanden, bedroeg de gemiddelde (SD) triglycerideconcentratie in de uitgangssituatie 27,6 mmol/l (32,88) en de gemiddelde procentuele verlaging in triglyceriden na 12 maanden 53,7%.

Van de 18 patiënten in de subgroep met partiële lipodystrofie die in de uitgangssituatie een HbA1c-niveau hadden van 8% of hoger en van wie gegevens beschikbaar zijn na 12 maanden, bedroeg het gemiddelde (SD) HbA1c-niveau in de uitgangssituatie 9,9% (1,59) en de gemiddelde verlaging in HbA1c na 12 maanden 1,3%.

Pediatrische patiënten

In de groep met gegeneraliseerde lipodystrofie was het aantal patiënten per leeftijdsgroep: 5 patiënten < 6 jaar (onder wie één enkele patiënt < 2 jaar), 12 patiënten \geq 6 tot < 12 jaar en 28 patiënten \geq 12 tot < 18 jaar. In de subgroep met partiële lipodystrofie waren er geen patiënten < 12 jaar en 4 patiënten \geq 12 tot < 18 jaar.

In de groep met gegeneraliseerde lipodystrofie werd in alle leeftijdsgroepen \geq 6 jaar een gemiddelde afname in HbA1c ten opzichte van de uitgangssituatie opgemerkt. De gemiddelde afnamen na 12 maanden/laatst gemeten waarde als eindpunt geteld (*last observation carried forward* – LOCF) waren overeenkomstig in de twee oudere leeftijdsgroepen (-1,1% en -2,6%). De gemiddelde verandering bij de 5 patiënten < 6 jaar was 0,2%. Deze verschillen tussen de leeftijdsgroepen hielden waarschijnlijk verband met de verschillen in de gemiddelde HbA1c-waarde in de uitgangssituatie, die binnen het normale bereik viel voor patiënten < 6 jaar (5,7%) en lager was bij patiënten \geq 6 tot < 12 jaar (6,4%) in vergelijking met de oudere groep (9,7%). In de groep met gegeneraliseerde lipodystrofie werden vanaf de uitgangssituatie tot aan maand 12/LOCF in alle leeftijdsgroepen gemiddelde afnamen opgemerkt in triglyceriden, waarbij grotere gemiddelde veranderingen werden waargenomen in de oudere leeftijdsgroep (-42,9%) in vergelijking met de jongere leeftijdsgroepen (-10,5% en -14,1%).

Bij de 4 patiënten in de subgroep met partiële lipodystrofie in de leeftijd van 12 tot 18 jaar was de gemiddelde verandering na 12 maanden/LOCF -0,7% voor HbA1c en -55,1% voor triglyceriden.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Myalepta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van lipodystrofie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke voorwaarden’. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van metreleptine bij patiënten met lipodystrofie en daarom is er geen formele blootstelling/respons-analyse uitgevoerd.

Absorptie

De pieks serumconcentratie (C_{max}) van leptine (endogene leptine en metreleptine) trad bij gezonde volwassen vrijwilligers circa 4,0 uur na de subcutane toediening van enkelvoudige doses variërend van 0,1 tot 0,3 mg/kg op. In een ondersteunend onderzoek bij lipodystrofie-patiënten lag de mediane T_{max} 4 uur (bereik: 2 tot 6 uur; n = 5) na de toediening van een enkelvoudige dosis metreleptine.

Distributie

In onderzoeken met gezonde volwassen vrijwilligers bedroeg het distributievolume van leptine (endogene leptine en metreleptine) na intraveneuze toediening van metreleptine circa 4 tot 5 keer het plasmavolume. De volumes (gemiddelde \pm SD) waren respectievelijk 370 ± 184 ml/kg, 398 ± 92 ml/kg en 463 ± 116 ml/kg voor doses van 0,3, 1,0 en 3,0 mg/kg/dag.

Biotransformatie

Er zijn geen formele stofwisselingsonderzoeken uitgevoerd.

Eliminatie

Uit niet-klinische gegevens blijkt dat nierklaring de belangrijkste route van metreleptine-eliminatie is, zonder duidelijke bijdrage van systemisch metabolisme of degradatie. Na enkelvoudige subcutane doses van 0,01 tot 0,3 mg/kg metreleptine bij gezonde volwassen vrijwilligers bedroeg de halfwaardetijd 3,8 tot 4,7 uur. Na intraveneuze toediening werd aangetoond dat de metreleptineklaring bij gezonde vrijwilligers 79,6 ml/kg/uur bedroeg. De klaring van metreleptine bleek in de aanwezigheid van ADA te worden vertraagd. Bij hogere ADA-niveaus werd een hogere accumulatie waargenomen. Dosisaanpassingen moeten worden uitgevoerd op basis van de klinische respons (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetiek in speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Er werden geen formele farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Nierfunctiestoornissen

Er werden geen formele farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Uit niet-klinische gegevens blijkt dat nierklaring de belangrijkste route van metreleptine-eliminatie is, zonder duidelijke bijdrage van het systemisch metabolisme of degradatie. De farmacokinetiek kan derhalve anders zijn bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Leeftijd, geslacht, ras, body mass index

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken gedaan voor het beoordelen van het effect van leeftijd, geslacht, ras of body mass index op de farmacokinetiek van metreleptine bij patiënten met lipodystrofie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit, duiden niet op aanvullende risico's anders dan de risico's die toe te schrijven zijn aan overschrijding van de verwachte farmacodynamische reacties, zoals verlies van eetlust en gewichtsverlies.

Er zijn geen twee jaar durende carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd bij knaagdieren. Metreleptine vertoont geen genotoxisch potentieel en er werden bij muizen en honden geen proliferatieve of preneoplastische laesies waargenomen na behandeling tot 6 maanden.

Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij muizen toonden geen bijwerkingen wat betreft paring, vruchtbaarheid of embryofetale ontwikkeling tot aan de maximaal geteste dosis, die circa 15 keer de maximaal aanbevolen klinische dosis was, gebaseerd op het lichaamsoppervlak van een patiënt van 60 kg.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij muizen veroorzaakte metreleptine bij alle onderzochte doses een verlengde dracht en dystocie, vanaf een dosis die ongeveer gelijk was aan de

maximaal aanbevolen klinische dosis, gebaseerd op het lichaamsoppervlak van een patiënt van 60 kg. De verlengde dracht leidde tot het overlijden van enkele vrouwtjes tijdens de partus en een lagere overlevingskans van het nageslacht binnen de directe postnatale periode. Deze bevindingen worden geacht indirect gerelateerd te zijn aan de farmacologie van metreleptine, wat leidt tot ondervoeding van de behandelde dieren, en mogelijk ook vanwege een remmend effect op spontane en met oxytocine opgewekte weeën, zoals ook is waargenomen op strips van humaan myometrium die werden blootgesteld aan leptine. Bij alle doses werd een verlaagd maternaal lichaamsgewicht waargenomen vanaf de dracht tot in de lactatieperiode, wat leidde tot een lager geboortegewicht van het nageslacht, dat aanhield tot in de volwassen fase. Er werden echter geen afwijkingen in de ontwikkeling waargenomen en de reproductieve prestatie van de eerste en tweede generaties werd door geen enkele dosis beïnvloed.

De reproductietoxiciteitsonderzoeken omvatten geen analyse van de toxicokinetiek. Separate onderzoeken hebben echter laten zien dat de blootstelling van de muizenfoetus aan metreleptine na subcutane toediening van metreleptine aan zwangere muizen laag (< 1%) was. De AUC-blootstelling van zwangere muizen was na subcutane toediening van 10 mg/kg metreleptine circa 2 tot 3 keer hoger dan waargenomen bij niet-zwangere muizen. Er werd bij zwangere muizen ook een 4- tot 5-voudige toename in de $t_{1/2}$ -waarden waargenomen in vergelijking met niet-zwangere muizen. De grotere blootstelling aan metreleptine en langere $t_{1/2}$ die bij de zwangere dieren werden waargenomen, kunnen gerelateerd zijn aan een verlaagde eliminatiecapaciteit door de binding aan oplosbare leptinereceptoren die in grotere mate werden aangetroffen bij zwangere muizen.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd met directe toediening van metreleptine aan onvolwassen dieren. In gepubliceerde onderzoeken leidde de leptinebehandeling van euleptinemische prepuberale vrouwelijke muizen echter tot een vervroegde aanvang van de puberteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine
Sucrose
Polysorbaat 20
Glutaminezuur
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na de reconstitutie met water voor injectie moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt en kan het niet voor toekomstig gebruik worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Myalepta 3 mg poeder voor oplossing voor injectie

Type-I-glazen injectieflacon (3 ml) met chloorbutylrubberen stop en een aluminium verzegeling/rode kunststof flip-offdop.

Myalepta 5,8 mg poeder voor oplossing voor injectie

Type-I-glazen injectieflacon (3 ml) met chloorbutylrubberen stop en een aluminium verzegeling/blauwe kunststof flip-offdop.

Myalepta 11,3 mg poeder voor oplossing voor injectie

Type-I-glazen injectieflacon (5 ml) met broombutylrubberen stop en een aluminium verzegeling/witte kunststof flip-offdop.

Verpakkingsgrootten van 1 of 30 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De patiënt ontvangt een doos met 1 of 30 injectieflacons met Myalepta, afhankelijk van de verpakkingsgrootte, die tot de dag van gebruik in de koelkast moeten worden bewaard.

Daarnaast ontvangt de patiënt ook het oplosmiddel voor reconstitutie (d.w.z. water voor injectie), de injectiespuiten/naalden voor reconstitutie, de injectiespuiten/naalden voor toediening, de alcoholdoekjes voor reiniging en een naaldencontainer.

Instructies voor reconstitutie

1. Haal de injectieflacon uit de koelkast en laat deze voorafgaand aan de reconstitutie gedurende 10 minuten op kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) komen.
2. Voer een visuele inspectie uit van de injectieflacon met het geneesmiddel. De cake van gelyofiliseerd poeder moet intact en wit van kleur zijn.
3. Reconstitutie:

Myalepta 3 mg poeder voor oplossing voor injectie

Gebruik een injectiespuit van 1 ml met een naald met een diameter van 21 Gauge of minder en trek 0,6 ml water voor injectie op. Reconstitueer niet met andere oplosmiddelen.

Myalepta 5,8 mg poeder voor oplossing voor injectie

Gebruik een injectiespuit van 3 ml met een naald met een diameter van 21 Gauge of minder en trek 1,1 ml water voor injectie op. Reconstitueer niet met andere oplosmiddelen.

Myalepta 11,3 mg poeder voor oplossing voor injectie

Gebruik een injectiespuit van 3 ml met een naald met een diameter van 21 Gauge of minder en trek 2,2 ml water voor injectie op. Reconstitueer niet met andere oplosmiddelen.

4. Steek de naald in de injectieflacon met het gelyofiliseerde poeder. Doe dat door het midden van de stop en richt de stroom van het oplosmiddel naar de wand van de injectieflacon om overmatig schuimen te voorkomen.

5. Verwijder de naald en injectiespuit uit de injectieflacon en **draai de inhoud zachtjes rond** om die te laten oplossen, tot de vloeistof helder is. **Niet schudden of krachtig bewegen.** Het duurt minder dan 5 minuten totdat de gereconstitueerde oplossing helder wordt. Wanneer de gereconstitueerde Myalepta-oplossing goed gemengd is, dient deze helder, kleurloos en vrij van klontjes of droog poeder, bellen of schuim te zijn. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is of als er deeltjes in zitten.
6. Na reconstitutie bevat elke ml 5 mg metreleptine.
7. Zie rubriek 4.2 voor toedieningsinstructies.

Myalepta gereconstitueerd met water voor injectie is bedoeld voor eenmalig gebruik en moet onmiddellijk worden toegediend.

Verwijdering

Ongebruikte gereconstitueerde oplossing kan niet voor later gebruik worden bewaard. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Myalepta 3 mg poeder voor oplossing voor injectie

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

Myalepta 5,8 mg poeder voor oplossing voor injectie

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

Myalepta 11,3 mg poeder voor oplossing voor injectie

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juli 2018
Datum van laatste verlenging: 31 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

31 maart 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.