

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myalepta 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning  
Myalepta 5,8 mg pulver til injektionsvæske, opløsning  
Myalepta 11,3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Myalepta 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 3 mg metreleptin\*.

Efter rekonstitution med 0,6 ml vand til injektionsvæsker (se pkt. 6.6), indeholder én ml 5 mg metreleptin.

### Myalepta 5,8 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 5,8 mg metreleptin\*.

Efter rekonstitution med 1,1 ml vand til injektionsvæsker (se pkt. 6.6), indeholder én ml 5 mg metreleptin.

### Myalepta 11,3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 11,3 mg metreleptin\*.

Efter rekonstitution med 2,2 ml vand til injektionsvæsker (se pkt. 6.6), indeholder én ml 5 mg metreleptin.

\*Metreleptin er en rekombinant human leptin-analog (fremstillet i Escherichia coli-celler vha. rekombinant DNA-teknologi for at danne rekombinant methionyl-human leptin).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Hvidt lyofiliseret pulver, som kan være sammenklumpet.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Myalepta er indiceret som supplement til diæt som substitutionsterapi til behandling af komplikationerne ved leptinmangel hos patienter med lipodystrofi:

- med bekræftet kongenit generaliseret lipodystrofi (Berardinelli-Seips syndrom) eller erhvervet generaliseret lipodystrofi (Lawrences syndrom), hos voksne og børn i alderen 2 år og derover

- med bekræftet familiær partiel lipodystrofi eller erhvervet partiel lipodystrofi (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og børn i alderen 12 år og derover, som ikke har kunnet opnå tilstrækkelig metabolisk kontrol med standardbehandling.

## 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres og monitoreres af sundhedspersoner med erfaring i diagnosticering og behandling af stofskifteforstyrrelser.

### Dosering

Den anbefalede daglige dosis metreleptin er baseret på legemsvægt som angivet i Tabel 1.

For at sikre, at patienter og plejepersoner forstår den korrekte dosis til injektion, skal den ordinerende læge ordinere den passende dosis i både milligram og volumen i milliliter. For at undgå medicineringsfejl, herunder overdoser, skal retningslinjerne for dosisberegning og dosisjustering nedenfor følges. Det anbefales at gennemgå patientens selv-administrationsteknik hver 6. måned under behandling med Myalepta.

Den faktiske legemsvægt ved initiering af behandlingen skal altid bruges ved beregning af dosis.

**Tabel 1 Anbefalet dosis af metreleptin**

Vægt ved <i>baseline</i>	Daglig startdosis (injektionsvolumen)	Dosisjusteringer (injektionsvolumen)	Maksimal daglig dosis (injektionsvolumen)
Mænd og kvinder ≤ 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)
Mænd > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) til 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Kvinder > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) til 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

### *Dosisjusteringer*

På baggrund af det kliniske respons (f.eks. utilstrækkelig metabolisk kontrol) eller andre overvejelser (f.eks. problemer med tolerabilitet, overdrevent vægttab især hos pædiatriske patienter) kan dosis nedsættes eller øges til den maksimale dosis anført i Tabel 1. Den maksimalt tolererede dosis kan være mindre end den maksimale daglige dosis anført i Tabel 1, hvilket viser sig ved overdrevent vægttab, også selvom det metaboliske respons er ufuldstændigt.

En mindste klinisk respons defineres som mindst:

- 0,5 % reduktion i HbA1c og/eller 25 % reduktion i insulinbehov og/eller
- 15 % reduktion i triglycerider.

Hvis der ikke ses klinisk respons efter 6 måneders behandling, skal lægen sikre, at patienten bruger den rette administrationsteknik, får den korrekte dosis og overholder sin diæt. En dosisøgning skal overvejes, inden behandlingen stoppes.

Øgninger af metreleptindosis hos voksne og børn baseret på ufuldstændigt klinisk respons kan overvejes efter mindst 6 måneders behandling, hvilket giver mulighed for at nedsætte dosis af samtidig insulin, antidiabetika og lipidsænkende lægemidler.

Der ses muligvis ikke reduktion i HbA1c og triglycerider hos børn, da metaboliske abnormiteter muligvis ikke er til stede i starten af behandlingen. Det forventes, at de fleste børn vil kræve stigende doser pr. kg, især når de når puberteten. Der kan ses et øget antal abnormiteter vedrørende

triglycerider og HBA1c, som kan kræve en dosisøgning. Dosisjustering hos børn uden metaboliske abnormiteter bør primært foretages i forbindelse med vægtændring.

Dosis bør ikke øges oftere end hver 4. uge. Dosis kan nedsættes ugentligt baseret på vægttab.

Der er risiko for hypoglykæmi hos patienter i behandling med Myalepta, som er i diabetesbehandling. Der kan være behov for store dosisreduktioner på 50 % eller mere af insulinbehov ved *baseline* i de indledende faser af behandlingen. Når insulinbehovet er stabiliseret, kan der også være behov for at justere dosis af anden diabetesbehandling hos visse patienter for at minimere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### *Seponering hos patienter med risiko for pancreatitis*

Ved seponering af Myalepta hos patienter med risikofaktorer for pancreatitis (f.eks. anamnese med pancreatitis, svær hypertriglyceridæmi) anbefales det at nedtrappe dosis over en to-ugers periode sammen med en fedtfattig diæt. Under nedtrapningen skal triglyceridniveauerne monitoreres, og det skal overvejes at initiere eller justere dosis af lipidsænkende lægemidler efter behov. Tegn og symptomer på pancreatitis bør give anledning til passende klinisk vurdering (se pkt. 4.4).

#### *Manglende dosis*

Hvis patienten glemmer en dosis, skal den administreres, så snart forglemmelsen opdages, og det normale doseringsskema skal genoptages dagen efter.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Kliniske forsøg med metreleptin omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 og derover til at fastlægge, om deres respons er anderledes end yngre patienters. Generelt skal valg og ændring af dosis til ældre patienter foretages med forsigtighed, men der kan ikke anbefales en bestemt dosisjustering.

##### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

Metreleptin er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosis.

##### *Pædiatrisk population*

Metreleptins sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 2 år med generaliseret lipodystrofi samt hos børn i alderen 0 til 12 år med partiel lipodystrofi er ikke klarlagt. Der foreligger stærkt begrænsede data om børn, især yngre end 6 år, med generaliseret lipodystrofi.

#### Administration

Subkutan anvendelse.

Sundhedspersoner skal instruere patienter og plejepersoner i rekonstitution af produktet og korrekt teknik til subkutan injektion for at undgå intramuskulær injektion hos patienter med minimalt subkutant fedtvæv.

Patienter og/eller plejepersoner skal klargøre og administrere den første dosis af lægemidlet under tilsyn af en kvalificeret sundhedsperson.

Injektionen skal administreres på samme tidspunkt hver dag. Den kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt på dagen og er ikke afhængig af måltider.

Den rekonstituerede opløsning skal injiceres i væv i abdomen, låret eller overarmen. Det anbefales, at patienten anvender et nyt injektionssted hver dag ved injektion i den samme region. Doser på mere end 1 ml kan administreres som to injektioner (den totale daglige dosis opdelt i to lige store doser) for

at minimere risikoen for ubehag på injektionsstedet på grund af injektionsvolumenet. Når dosen opdeles på grund af volumen, kan doserne administreres efter hinanden på forskellige injektionssteder.

Ved ordination af små doser/volumener (f.eks. til børn) vil hætteglasset være næsten helt fuldt, når den nødvendige dosis er udtaget. Resterende rekonstitueret produkt skal kasseres efter brug.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og oplysningerne til patienter i indlægssedlen (punkt 7).

**Tabel 2 Beregning af startdosis**

Vægt og køn	Beregning af startdosis
Dosis en gang dagligt for mænd og kvinder ≤ 40 kg	$Vægt (kg) \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{Den enkelte patients daglige startdosis i mg}$ $Vægt (kg) \times 0,012 \text{ ml/kg} = \text{Den enkelte patients daglige startvolumen til injektion i ml}$  Eksempel: En patient, der vejer 25 kg, får indledningsvis 0,06 mg/kg Myalepta. Den enkelte patients dosis = 1,5 mg En patient, der vejer 25 kg, får indledningsvis 0,012 ml/kg = 0,3 ml Myalepta-opløsning til injektion
Dosis en gang dagligt for mænd > 40 kg	Den enkelte patients dosis en gang dagligt i mg = 2,5 mg Mængde til injektion en gang dagligt = 0,5 ml
Dosis en gang dagligt for kvinder > 40 kg	Den enkelte patients dosis en gang dagligt i mg = 5 mg Mængde til injektion en gang dagligt = 1 ml

**Tabel 3 Påkrævet sprøjte til rekonstitution af Myalepta med vand til injektionsvæsker**

Sprøjte	Kanylestørrelse og -længde
<u>Myalepta 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning</u> 1,0 ml	21 gauge 40 mm kanyle
<u>Myalepta 5,8 mg pulver til injektionsvæske, opløsning</u> 3,0 ml	21 gauge 40 mm kanyle
<u>Myalepta 11,3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning</u> 3,0 ml	21 gauge 40 mm kanyle

**Tabel 4 Påkrævet administrationsprøjte efter Myalepta-dosis**

Sprøjte	Kanylestørrelse og -længde	Interval af Myalepta-dosis til administration
0,3 ml U100 insulinsprøjte	31 gauge 8 mm kanyle	Til doser på: ≤ 1,5 mg/≤ 0,3 ml volumen dagligt
1,0 ml	30 gauge 13 mm kanyle	Til doser på: > 1,5 mg – 5 mg/0,3 – 1,0 ml volumen dagligt
2,5 ml	30 gauge 13 mm kanyle	Til doser på: > 5 mg – 10 mg/> 1,0 ml volumen dagligt

Til patienter, som vejer under 40 kg, skal den faktiske legemsvægt ved indledning af behandlingen anvendes til at beregne dosis. For patienter, som vejer 25 kg eller derunder, henvises til Tabel 5 for oplysninger om startdosis.

**Tabel 5 Omregningstabel for 0,3 ml U100 insulinsprøjten**

<b>Barnets vægt</b>	<b>Myalepta-dosis</b>	<b>Faktisk mængde opløsning*</b>	<b>Afrundet mængde opløsning</b>	<b>"Enheds"-målevolumen i 0,3 ml sprøjte til injektion</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

\*Bemærk: Den indledende dosis og dosisøgninger skal rundes ned til nærmeste 0,01 ml

Doser af Myalepta, der administreres en gang dagligt, kan øges i trin, som vist i Tabel 6, til den maksimale daglige dosis.

**Tabel 6 Beregning af dosisjusteringer**

<b>Juster dosis som følger (hvis det er nødvendigt)</b>	<b>Handling</b>
Mænd og kvinder ≤ 40 kg	<p>Vægt (kg) x 0,02 mg/kg = mængde af dosisjustering i mg</p> <p>Det samlede daglige volumen til injektion er den samlede dosis i mg divideret med 5.</p> <p>Eksempel: En patient, der vejer 15 kg, får indledningsvis 0,06 mg/kg Myalepta. Den enkelte patients dosis = 0,9 mg. En dosisøgning på 0,02 mg/kg øger den daglige dosis til 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Det samlede daglige volumen til injektion er den samlede dosis i mg divideret med 5, som i dette tilfælde er 1,2 mg/5 = 0,24 ml, hvilket svarer til 24 enheder på 0,3 ml-insulinsprøjten.</p> <p>Den maksimale daglige dosis for mænd og kvinder er 0,13 mg/kg eller 0,026 ml/kg injektionsvolumen.</p>
Både mænd og kvinder > 40 kg	<p>For alle patienter, som vejer mere end 40 kg, vil en trinvis øgning af den daglige dosis være 1,25 mg eller 0,25 ml injektionsvolumen.</p> <p>Det samlede daglige volumen til injektion er den samlede dosis i mg divideret med 5.</p> <p>Eksempel: En mandlig patient får indledningsvis 2,5 mg Myalepta dagligt. En dosisøgning på 1,25 mg øger den daglige dosis til 3,75 mg. Det samlede volumen til injektion dagligt er 3,75 mg/5 = 0,75 ml.</p> <p>Den maksimale daglige dosis for mænd og kvinder er 10 mg eller 2 ml injektionsvolumen.</p>

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Data fra kliniske forsøg understøtter ikke sikkerhed og virkning hos patienter med hiv-relateret lipodystrofi.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret generaliseret overfølsomhed (f.eks. anafylaksi, urticaria eller generaliseret udslæt) hos patienter i behandling med Myalepta (se pkt. 4.8). Anafylaktiske reaktioner kan opstå umiddelbart efter administration af lægemidlet. Hvis der forekommer en anafylaktisk reaktion eller en anden alvorlig allergisk reaktion, skal administration straks seponeres permanent, og passende behandling iværksættes.

#### Akut pancreatitis forbundet med seponering af Myalepta

Manglende compliance eller pludselig seponering af Myalepta kan føre til forværring af hypertriglyceridæmi og dermed forbundet pancreatitis, særlig hos patienter med risikofaktorer for pancreatitis (f.eks. anamnese med pancreatitis, svær hypertriglyceridæmi) (se pkt. 4.8). Hvis en patient udvikler pancreatitis under behandling med metreleptin, tilrådes det at fortsætte behandlingen med metreleptin uden afbrydelser, da en pludselig afbrydelse af behandlingen kan forværre tilstanden. Hvis

behandlingen med metreleptin skal afbrydes, uanset årsag, anbefales det at nedtrappe dosen over en periode på to uger ledsaget af en fedtfattig diæt. Se pkt. 4.2. Under nedtrapningen skal triglyceridniveauet monitoreres, og det skal overvejes at initiere eller justere dosis af lipidsænkende lægemidler efter behov. Tegn og symptomer på pancreatitis bør give anledning til passende klinisk vurdering.

#### Hypoglykæmi med samtidig brug af insulin og andre antidiabetika

Der er risiko for hypoglykæmi hos patienter i behandling med Myalepta, som får antidiabetika, særligt insulin eller midler, der stimulerer insulinsekretion (f.eks. sulfonylurinstoffer). Der kan være behov for store dosisreduktioner på 50 % eller mere af insulinbehov ved *baseline* i de første 2 uger af behandlingen. Når insulinbehovet er stabiliseret, kan der også være behov for at justere dosis af andre antidiabetika hos visse patienter for at minimere risikoen for hypoglykæmi.

Blodsukkeret skal monitoreres nøje hos patienter, der samtidig er i behandling med insulin, især ved høje doser, eller midler, der stimulerer insulinsekretion, samt kombinationsbehandling. Patienter og plejepersoner skal instrueres i at være opmærksomme på tegn og symptomer på hypoglykæmi.

I kliniske studier er hypoglykæmi blevet behandlet med indtagelse af mad eller drikke samt ved at modificere dosen af antidiabetikummet. I tilfælde af hypoglykæmiske hændelser af ikke-alvorlig art kan styring af fødeindtag overvejes som alternativ til dosisjustering af antidiabetikummet efter den behandlende læges vurdering.

Patienter, som får insulin (eller andre subkutane lægemidler) samtidig med Myalepta, anbefales at bruge forskellige injektionssteder.

#### T-cellelymfom

Der er rapporteret tilfælde af T-cellelymfom (se pkt. 4.8) under brug af metreleptin i kliniske studier. Der er ikke fastlagt en årsagssammenhæng mellem behandling med lægemidlet og udvikling og/eller progression af lymfom.

Fordele og risici ved behandlingen skal overvejes nøje hos patienter med erhvervet generaliseret lipodystrofi og/eller hos patienter med signifikante hæmatologiske abnormiteter (herunder leukopeni, neutropeni, knoglemarvsabnormiteter, lymfom og/eller lymfadenopati).

#### Immunogenicitet

I kliniske forsøg forekom antistoffer (ADA, *antidrug antibodies*) mod metreleptin meget hyppigt (88 %) hos patienterne. Der er observeret en blokerende aktivitet i reaktionen mellem metreleptin og en rekombinant leptinreceptor *in vitro* i blod fra de fleste patienter, men påvirkningen af metreleptins virkning kunne ikke klart fastslås (se pkt. 4.8).

Det er ikke bekræftet i kliniske forsøg, men neutraliserende antistoffer kan i teorien påvirke aktiviteten af endogen leptin.

#### Alvorlige og svære infektioner

Hos patienter med alvorlige og svære infektioner bør beslutningen om at fortsætte med metreleptin tages af den ordinerende læge. En forbindelse mellem udviklingen i blokering af metreleptin og alvorlige og svære infektioner kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

#### Autoimmune sygdomme

Der er observeret progression/opblussen af autoimmune sygdomme, herunder svær autoimmun hepatitis, hos visse patienter, der fik behandling med Myalepta, men der er ikke fastlagt en årsagssammenhæng mellem behandling med metreleptin og progression af autoimmune sygdomme.



Tæt overvågning af opblussen af underliggende autoimmun sygdom (pludselig og svær debut af symptomer) anbefales. De potentielle fordele og risici ved behandling med Myalepta skal overvejes nøje hos patienter med autoimmune sygdomme.

### Graviditet

Ikke planlagte graviditeter kan forekomme som følge af genoprettelse af udskillelsen af luteiniserende hormon (LH). Se pkt. 4.6.

### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier på mennesker.

Leptin er et cytokin og kan potentielt ændre dannelsen af cytochrom P450-enzymet (CYP450). Da det ikke kan udelukkes, at metreleptin kan reducere eksponering for substrater af CYP3A via enzyminduktion, kan virkningen af hormonale kontrceptiva være reduceret ved samtidig administration med metreleptin (se pkt. 4.6). Derfor skal det overvejes at bruge en ekstra ikke-hormonel kontrceptionsmetode under behandlingen. Virkningen af metreleptin på CYP450-enzymet kan være klinisk relevant for CYP450-substrater med smalt terapeutisk indeks, hvor dosis justeres individuelt. Efter initiering eller seponering af metreleptin hos patienter, som behandles med denne type midler, bør der iværksættes monitorering for virkning (f.eks. warfarin) eller lægemiddelkoncentration (f.eks. ciclosporin eller theophyllin), og den enkelte patients dosis skal justeres efter behov. Ved påbegyndelse af behandling med Myalepta er der risiko for hypoglykæmi hos patienter i behandling med antidiabetika, særligt insulin eller midler, der stimulerer insulinsekretion (se pkt. 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontrception under behandlingen med metreleptin, hvis det er nødvendigt. Samtidig administration af Myalepta og hormonelle kontrceptiva kan nedsætte biotilgængeligheden af de hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.5). Kvinder skal rådes til at anvende en alternativ ikke-hormonel kontrceptionsmetode ved brug af Myalepta sammen med hormonelle kontrceptiva.

### Graviditet

Myalepta bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontrception. Der er rapporteret om abort, dødfødsel og for tidlig fødsel hos kvinder, som har været eksponeret for metreleptin under graviditeten. Der er dog på dette tidspunkt ingen evidens, der tyder på en årsagssammenhæng med behandlingen. Dyreforsøg har påvist nogen evidens for reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

### Amning

Det er ukendt, om metreleptin/metabolitter udskilles i human mælk. Endogen leptin findes i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Myalepta skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Der er data, der tyder på, at metreleptin kan øge fertiliteten som følge af virkningen på luteiniserende hormon, og dermed er der risiko for ikke planlagt graviditet (se pkt. 4.4).

Dyrestudier har ikke vist negative virkninger på mænds eller kvinders fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Myalepta påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af træthed og svimmelhed.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

I alt 148 patienter med generaliseret og partiel lipodystrofi fik metreleptin under kliniske studier.

Data om sikkerhed og virkning blev analyseret i en undergruppe af patienter med partiel lipodystrofi med følgende karakteristika: 12 år eller ældre med leptinniveauer  $< 12$  ng/ml, triglycerider  $\geq 5,65$  mmol/l og/eller HbA1c  $\geq 8$  %.

De bivirkninger, der blev rapporteret for patienter med generaliseret lipodystrofi og denne undergruppe af partiel lipodystrofi, er anført i Tabel 7. Desuden er bivirkninger fra kilder efter markedsføringen også medtaget. De hyppigst forekommende bivirkninger fra de kliniske studier var hypoglykæmi (14 %) og vægttab (17 %).

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til MedDRA-systemorganklasse og absolut hyppighed i 7. Hyppighederne defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). På grund af antallet af patienter med generaliseret og partiel lipodystrofi behandlet i kliniske forsøg er det ikke muligt med sikkerhed at påvise hændelser, som forekommer med en hyppighed på  $< 1$  %.

**Tabel 7 Bivirkninger rapporteret med Myalepta hos > 1 patient under kliniske studier med patienter med generaliseret lipodystrofi og undergruppen med partiel lipodystrofi samt erfaringer efter markedsføring**

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Hyppighed ikke kendt*
Infektioner og parasitære sygdomme			Influenza, pneumoni
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi	Nedsat appetit	Diabetes mellitus, hyperfagi, insulinresistens
Nervesystemet		Hovedpine	
Hjerte			Takykardi
Vaskulære sygdomme			Dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum			Hoste, dyspnø, pleuræeffusion

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Hyppighed ikke kendt*
Mave-tarm-kanalen		Abdominal smerter, kvalme	Smerter i øvre abdomen, diarré, pancreatitis, opkastning
Hud og subkutane væv		Alopeci	Pruritus, udslæt, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv			Artralgi, myalgi
Det reproduktive system og mammae		Menoragi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, blå mærker på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet	Øget mængde fedtvæv, blødning på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, utilpashed, perifer hævelse
Undersøgelser	Vægttab	Neutraliserende antistoffer	Unormale blodsukkerværdier, forhøjede blodtriglycerider, tilstedeværelse af lægemiddelspecifikt antistof, forhøjet glykosyleret hæmoglobin, vægtøgning

\*Globale erfaringer efter markedsføring

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Akut pancreatitis forbundet med seponering af metreleptin*

I kliniske studier oplevede 6 patienter (4 med generaliseret lipodystrofi og 2 med partiel lipodystrofi) behandlingsrelateret pancreatitis. Alle patienter havde en anamnese med pancreatitis og hypertriglyceridæmi. Pludselig afbrydelse af og/eller manglende compliance med dosering af metreleptin blev mistænkt for at have bidraget til forekomsten af pancreatitis hos 2 patienter. Årsagen til pancreatitis hos disse patienter blev antaget at være tilbagevenden af hypertriglyceridæmi med deraf følgende forhøjet risiko for pancreatitis i forbindelse med seponering af virkningsfuld behandling af hypertriglyceridæmi.

#### *Hypoglykæmi*

Metreleptin kan nedsætte diabetespatienters insulinresistens, hvilket fører til hypoglykæmi hos patienter med lipodystrofi og samtidig diabetes. Hypoglykæmi vurderet som relateret til metreleptinbehandling forekom hos 14,2 % af studiepatienterne. Alle rapporteringer af hypoglykæmi hos patienter med generaliseret lipodystrofi og i undergruppen af patienter med partiel lipodystrofi var lette, og der var intet mønster i debut eller kliniske følgesygdomme. Generelt kunne størstedelen af hændelserne behandles med fødeindtag og kun relativt få modifikationer af antidiabetikadosis.

#### *T-cellelymfom*

Der er rapporteret tre tilfælde af T-cellelymfom under brug af metreleptin i kliniske studier. Alle tre patienter havde erhvervet generaliseret lipodystrofi. To af disse patienter fik diagnosen perifert T-cellelymfom, mens de var i behandling med lægemidlet. Begge havde immundefektsygdom og signifikante hæmatologiske abnormiteter, herunder svære knoglemarvsabnormiteter, inden påbegyndelse af behandlingen. Der blev rapporteret et separat tilfælde af anaplastisk storcellelymfom hos en pædiatrisk patient, der fik lægemidlet, som ikke havde hæmatologiske abnormiteter inden behandlingen.

### *Immunogenicitet*

I kliniske forsøg (studierne NIH 991265/20010769 og FHA101) var forekomsten af antistoffer mod lægemidlet hos de undersøgte patienter med generaliseret lipodystrofi og partiel lipodystrofi og med tilgængelige data 88 % (65 ud af 74 patienter). Der er observeret en blokerende aktivitet i reaktionen mellem metreleptin og en rekombinant leptinreceptor *in vitro* i blod fra de fleste af et udvidet sæt patienter (98 ud af 102 patienter eller 96 %), men påvirkningen af metreleptins virkning er ikke klarlagt.

Alvorlige og/eller svære infektioner, som midlertidigt blev forbundet med > 80 % blokerende aktivitet mod metreleptin, forekom hos 5 patienter med generaliseret lipodystrofi. Disse hændelser omfattede 1 episode med alvorlig og svær appendicitis hos 1 patient, 2 episoder med alvorlig og svær pneumoni, en enkelt episode med alvorlig og svær sepsis og ikke-alvorlig svær gingivitis hos 1 patient samt 6 episoder med alvorlig og svær sepsis eller bakteriæmi og 1 episode med ikke-alvorlig svær øreinfektion hos 1 patient. Én alvorlig og svær infektion (appendicitis) blev midlertidigt forbundet med blokerende aktivitet mod metreleptin hos en patient med partiel lipodystrofi, som ikke var i undergruppen af patienter med partiel lipodystrofi. Der var et tidsmæssigt sammenfald, men en direkte sammenhæng med behandling med metreleptin kan ikke entydigt be- eller afkræftes ud fra den evidens, der er tilgængelig på nuværende tidspunkt. Lipodystrofi-patienter med blokerende aktivitet mod metreleptin og samtidige infektioner responderede på standardbehandling (se pkt. 4.4).

### *Reaktioner på injektionsstedet*

Reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret for 3,4 % af patienter med lipodystrofi behandlet med metreleptin. Alle hændelser, der er rapporteret i kliniske studier med patienter med lipodystrofi, har været af sværhedsgraden let eller moderat, og ingen har medført seponering af behandlingen. De fleste hændelser forekom i løbet af de første 1-2 måneder efter initiering af behandlingen.

### Pædiatrisk population

52 pædiatriske patienter (4 i undergruppen af patienter med partiel lipodystrofi og 48 med generaliseret lipodystrofi) deltog og blev eksponeret for metreleptin i to fuldførte kliniske studier (NIH 991265/20010769 og FHA101). Der findes begrænsede kliniske data vedrørende børn under 2 år med generaliseret lipodystrofi og børn under 12 år med partiel lipodystrofi.

Samlet set er metreleptins sikkerhed og tolerabilitet den samme for børn og voksne.

Hos patienter med generaliseret lipodystrofi var den samlede forekomst af bivirkninger den samme uanset alder. Der blev rapporteret alvorlige bivirkninger hos 2 patienter, forværring af hypertension og anaplastisk storcellelymfom.

Hos patienter med partiel lipodystrofi er vurderingen på tværs af aldersgrupper begrænset som følge af det lille antal patienter. Der blev ikke rapporteret bivirkninger hos pædiatriske patienter i undergruppen af patienter med partiel lipodystrofi.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

I ét tilfælde efter markedsføring blev et spædbarn eksponeret for en 10 gange overdosis af metreleptin i 8 måneder. I dette tilfælde var den langvarige overdosis forbundet med svær anoreksi, som medførte

vitamin- og zinkmangel, jernmangelanæmi, protein- og energiunderernæring samt ringe vægtøgning, hvilket blev afhjulpet efter passende behandling og dosisjustering.

I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende behandling iværksættes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, aminosyrer og derivater, ATC-kode: A16AA07

#### Virkningsmekanisme

Metreleptin efterligner leptins fysiologiske virkninger ved at binde sig til og aktivere human leptinreceptor, som tilhører klasse I-cytokinfamilien af receptorer, der signalerer gennem JAK/STAT-transduktionsvejen.

Kun metreleptins metaboliske virkninger er blevet undersøgt. Der forventes ingen virkning på fordelingen af subkutat fedt.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Metreleptinbehandlingens virkning og sikkerhed blev evalueret i et åbent, enkeltarmet studie (Studie NIH 991265/20010769) med patienter med kongenit eller erhvervet generaliseret lipodystrofi eller familiær eller erhvervet partiel lipodystrofi. Patienterne kunne deltage i studiet, hvis de var > 6 måneder gamle, havde leptinniveauer < 12 ng/ml og havde mindst 1 af følgende 3 metaboliske abnormiteter:

- Tilstedeværelse af diabetes mellitus
- Fasteinsulinkoncentration > 30 µE/ml
- Fastetriglyceridkoncentration > 2,26 mmol/l eller postprandialt forhøjede triglycerider > 5,65 mmol/l.

De co-primære effektendepunkter i dette studie var defineret som:

- Faktisk ændring fra *baseline* i HbA1c ved måned 12 og
- Procentvis ændring fra *baseline* i fasteserumtriglycerider ved måned 12

Studiet NIH 991265/20010769 blev gennemført over 14 år, og de primære effektvurderinger blev målt ved både generaliseret lipodystrofi og partiel lipodystrofi efter 12 måneders behandling. Flere doseringsregimener blev undersøgt i løbet af NIH-studiet, og dette danner baggrund for doseringsanbefalingerne i pkt. 4.2.

Samtidige antidiabetika- og lipidsænkende dosisregimener var ikke konstante under studiet, men analyser viste ingen signifikant forskel i effekt mellem patienter, som ikke fik øget eller udvidet deres antidiabetika- eller lipidsænkende behandlinger, kontra den samlede studiepopulation.

#### *Generaliseret lipodystrofi*

Af de 66 deltagende patienter med generaliseret lipodystrofi havde 45 (68 %) kongenit generaliseret lipodystrofi, og 21 (32 %) havde erhvervet generaliseret lipodystrofi. I alt var 51 (77 %) patienter kvinder, 31 (47 %) var kaukasiere, 11 (17 %) var af latinamerikansk oprindelse, og 16 (24 %) var sorte. Den mediane alder ved *baseline* var 15 år (interval: 1–68 år), og 45 (68 %) patienter var under 18 år. Den mediane faste-leptinkoncentration ved *baseline* var 1,0 ng/ml hos mænd (interval: 0,3–3,3 ng/ml) og 1,1 ng/ml hos kvinder (interval: 0,2–5,3 ng/ml) vha. LINCO RIA-testmetoden.

Den mediane varighed af metreleptinbehandling var 4,2 år (interval: 3,4 måneder–13,8 år). Lægemidlet blev administreret subkutant enten en gang dagligt eller to gange dagligt (i to lige store doser). Den vægtede gennemsnitlige daglige dosis (dvs. den gennemsnitlige dosis under hensyntagen til varigheden af behandling med forskellige doser) for de 48 patienter med en legemsvægt ved *baseline* på over 40 kg var 2,6 mg for mænd og 5,2 mg for kvinder i det første års behandling, og 3,7 mg for mænd og 6,5 mg for kvinder i hele studieperioden. For de 18 patienter med en legemsvægt ved *baseline* på under eller lig 40 kg var den vægtede gennemsnitlige daglige dosis 2,0 mg for mænd og 2,3 mg for kvinder i det første års behandling, og 2,5 mg for mænd og 3,2 mg for kvinder i hele studieperioden.

**Tabel 8 Primære resultater i et åbent, enkeltarmet studie (NIH 991265/20010769) med evaluerbare patienter med generaliseret lipodystrofi behandlet med metreleptin efter 12 måneder**

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

SD = standardafvigelse

Blandt de 45 patienter med generaliseret lipodystrofi, som havde et HbA1c-niveau ved *baseline* på 7 % eller højere og tilgængelige data ved måned 12, var middelværdien (SD) for HbA1c ved *baseline* 9,6 % (1,63), og middelreduktionen i HbA1c ved måned 12 var 2,8 %. Af de 24 patienter med generaliseret lipodystrofi, som havde et triglyceridniveau ved *baseline* på 5,65 mmol/l eller højere og tilgængelige data ved måned 12, var middelværdien (SD) for triglycerider ved *baseline* 31,7 mmol/l (33,68), og middelprocentreduktionen i triglycerider ved måned 12 var 72 %.

Blandt de 39 patienter med generaliseret lipodystrofi, som fik insulin ved *baseline*, kunne 16 (41 %) seponere brug af insulin helt efter påbegyndelse af metreleptin. De fleste af disse patienter (13 ud af 16) kunne stoppe brug af insulin inden for det første år med metreleptin. Af de 32 patienter med generaliseret lipodystrofi, som fik orale antidiabetika ved *baseline*, kunne 7 (22 %) seponere brugen af dem. I alt 8 (24 %) af de 34 patienter med generaliseret lipodystrofi, som fik lipidsænkende behandling ved *baseline*, seponerede brugen af dette under behandlingen med metreleptin.

Der var evidens for forbedring af nyre- og leverfunktion hos patienter med generaliseret lipodystrofi, som fik behandling med metreleptin. Hos 24 patienter med tilgængelige nyredata var middelændringen i proteinudskilleleshastighed ved måned 12 i forhold til *baseline* (1.675,7 mg/24 t) -906,1 mg/24 t. Hos 43 patienter med tilgængelige leverdata var middelændringen i alaninaminotransferase ved måned 12 i forhold til *baseline* (112,5 E/l) -53,1 E/l, og aspartataminotransferase i forhold til *baseline* (75,3 E/l) -23,8 E/l.

#### *Undergruppen med partiel lipodystrofi*

Der blev analyseret en undergruppe af patienter med partiel lipodystrofi, som havde triglycerider  $\geq 5,65$  mmol/l og/eller HbA1c  $\geq 6,5$  % ved *baseline*. Blandt de 31 evaluerede patienter i undergruppen med partiel lipodystrofi havde 27 (87 %) familiær partiel lipodystrofi, og 4 (13 %) havde erhvervet partiel lipodystrofi. I alt var 30 (97 %) patienter kvinder, 26 (84 %) var kauasiere, 2 (7 %) var af latinamerikansk oprindelse, og 0 var sorte. Den mediane alder ved *baseline* var 38 år (interval: 15-64 år), og 5 (16 %) patienter var under 18 år. Den mediane fastekoncentration af leptin ved *baseline* var 5,9 ng/ml (1,6-16,9) vha. LINCO RIA-testmetoden.

Den mediane varighed af metreleptinbehandling var 2,4 år (interval: 6,7 måneder-14,0 år). Lægemidlet blev administreret subkutant enten en gang dagligt eller to gange dagligt (i to lige store doser). Den vægtede gennemsnitlige daglige dosis (dvs. den gennemsnitlige dosis under hensyntagen til varigheden af behandling med forskellige doser) for alle 31 patienter med en legemsvægt ved *baseline* på over 40 kg var 7,0 mg i det første års behandling, og 8,4 mg i hele studieperioden.

**Tabel 9 Primære resultater i studiet (NIH 991265/20010769) for evaluerbare patienter i undergruppen med partiel lipodystrofi behandlet med metreleptin efter 12 måneder**

Parameter	n	Baseline	Ændring fra <i>baseline</i> ved måned 12
HbA1c (%)	27		
Gennemsnit (SD)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Faste-triglycerider (mmol/l)	27		
Gennemsnit (SD)		15,7 (26,42)	-37,4 % (30,81)
P			< 0,001

SD = standardafvigelse

Blandt de 15 patienter i undergruppen med partiel lipodystrofi, som havde et triglyceridniveau ved *baseline* på 5,65 mmol/l eller højere og tilgængelige data ved måned 12, var middelværdien (SD) for triglycerider ved *baseline* 27,6 mmol/l (32,88), og middelprocentreduktionen i triglycerider ved måned 12 var 53,7 %.

Blandt de 18 patienter i undergruppen med partiel lipodystrofi, som havde et HbA1c-niveau ved *baseline* på 8 % eller højere og tilgængelige data ved måned 12, var middelværdien (SD) for HbA1c ved *baseline* 9,9 % (1,59), og middelreduktionen i HbA1c ved måned 12 var 1,3 %.

#### Pædiatrisk population

I gruppen med generaliseret lipodystrofi var antallet af patienter efter aldersgruppe som følger: 5 patienter < 6 år (herunder en enkelt patient < 2 år), 12 patienter ≥ 6 til < 12 år og 28 patienter ≥ 12 til < 18 år; i undergruppen med partiel lipodystrofi var der ingen patienter < 12 år og 4 patienter ≥ 12 til < 18 år.

I gruppen med generaliseret lipodystrofi blev der registreret middelfald i forhold til *baseline* i HbA1c for alle aldersgrupper ≥ 6 år; middelfaldene til måned 12/sidste observation ekstrapoleret (LOCF) var ensartede i de to ældste aldersgrupper (-1,1 % og -2,6 %). Middelændringen blandt de 5 patienter < 6 år var 0,2 %. Disse forskelle på tværs af aldersgrupper er sandsynligvis relateret til forskelle i middel-HbA1c ved *baseline*, som var i normalområdet for patienter < 6 år (5,7 %) og lavere for patienter ≥ 6 til < 12 år (6,4 %) sammenlignet med den ældre aldersgruppe (9,7 %). Middelfald fra *baseline* til måned 12/LOCF i triglycerider for gruppen med generaliseret lipodystrofi blev registreret for alle aldersgrupper med større middelændringer observeret i den ældre aldersgruppe (-42,9 %) sammenlignet med de yngre aldersgrupper (-10,5 % og -14,1 %).

For de 4 patienter i undergruppen med partiel lipodystrofi mellem 12 og 18 år var middelændringen til måned 12/LOCF for HbA1c -0,7 % og -55,1 % for triglycerider.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Myalepta i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af lipodystrofi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der findes begrænsede data om metreleptins farmakokinetik hos patienter med lipodystrofi, og derfor er der ikke udført en formel analyse af eksponering/respons.

### Absorption

Den højeste koncentration af serumleptin (endogen leptin og metreleptin) ( $C_{\max}$ ) forekom ca. 4,0 timer efter subkutan administration af enkelte doser i intervallet 0,1 til 0,3 mg/kg hos raske voksne forsøgspersoner. I et understøttende forsøg med lipodystrofi-patienter var median  $T_{\max}$  4 timer (interval: 2 til 6 timer;  $n = 5$ ) efter administration af en enkelt dosis metreleptin.

### Fordeling

I studier med raske voksne forsøgspersoner var leptins fordelingsvolumen (endogen leptin og metreleptin) efter intravenøs administration af metreleptin ca. 4 til 5 gange plasmavolumenet; volumenerne (middel  $\pm$  SD) var henholdsvis  $370 \pm 184$  ml/kg,  $398 \pm 92$  ml/kg og  $463 \pm 116$  ml/kg for doser på 0,3; 1,0 og 3,0 mg/kg/dag.

### Biotransformation

Der er ikke udført formelle metabolismestudier.

### Elimination

Prækliniske data indikerer, at renal clearance er metreleptins vigtigste eliminationsvej, og der er tilsyneladende intet bidrag fra systemisk metabolisme eller nedbrydning. Efter enkelte subkutane doser på 0,01 til 0,3 mg/kg metreleptin administreret til raske voksne forsøgspersoner var halveringstiden 3,8 til 4,7 timer. Efter i.v. administration viste metreleptins clearance sig at være 79,6 ml/kg/t hos raske frivillige. Metreleptins clearance lader til at være forsinket ved tilstedeværelse af ADA'er. Der observeres en højere akkumulering ved højere ADA-niveauer. Dosisjusteringer skal foretages på baggrund af klinisk respons (se pkt. 4.4).

### Farmakokinetik hos særlige populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske studier med patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske studier med patienter med nedsat nyrefunktion. Prækliniske data indikerer, at renal clearance er metreleptins vigtigste eliminationsvej, og der er tilsyneladende intet bidrag fra systemisk metabolisme eller nedbrydning. Derfor vil farmakokinetikken muligvis være ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

#### *Alder, køn, race, kropsmasseindeks*

Der er ikke udført specifikke kliniske studier til vurdering af betydningen af alder, køn, race eller kropsmasseindeks på metreleptins farmakokinetik hos patienter med lipodystrofi.



### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet viser non-kliniske data ingen risici udover dem, der tilskrives et overskud af de forventede farmakodynamiske responser, som for eksempel manglende appetit og vægttab.

Der er ikke udført toårige karcinogenicitetsstudier hos gnavere. Metreleptin udviser intet potentiale for genotoksicitet, og der blev ikke observeret nogen proliferative eller præneoplastiske læsioner hos mus eller hunde efter behandling i op til 6 måneder.

Studier af reproduktionstoksicitet udført med mus har ikke vist nogen bivirkninger i forbindelse med parring, fertilitet eller embryo-føtal udvikling op til den maksimalt testede dosis, ca. 15 gange den maksimale anbefalede kliniske dosis, baseret på et legemsoverfladeareal for en patient, som vejer 60 kg.

I et studie af præ- og postnatal udvikling i mus medførte metreleptin forlænget gestation og dystoki ved alle testede doser, startende med en dosis, som er omtrent identisk med den maksimale anbefalede kliniske dosis, baseret på et legemsoverfladeareal for en patient, som vejer 60 kg. Forlænget gestation førte til dødsfald for nogle hunner under partus og lavere overlevelsesrater for afkom i den umiddelbare postnatale periode. Disse fund anses for at være indirekte relateret til metreleptins farmakologi, som resulterer i underernæring af behandlede dyr og muligvis også som følge af en inhibitorisk virkning på spontane og oxytocin-inducerede kontraktioner, som det er blevet observeret med stykker af humant myometrium eksponeret for leptin. Lavere maternel legemsvægt blev observeret fra gestation til laktation ved alle doser og førte til reduceret vægt hos afkommet ved fødslen, som fortsatte indtil voksenalderen. Der blev dog ikke observeret nogen udviklingsmæssige abnormiteter, og første og anden generations reproduktionsevne var ikke berørt ved nogen dosis.

Studier af reproduktionstoksicitet omfattede ikke toksikokinetiske analyser. Separate studier har dog vist, at eksponering af museføtus for metreleptin var lav (< 1 %) efter subkutan administration af metreleptin til drægtige mus. AUC-eksponering for drægtige mus var ca. 2 til 3 gange større end observeret hos ikke-drægtige mus efter subkutan administration af 10 mg/kg metreleptin. Der blev også observeret en stigning på 4 til 5 gange i  $t_{1/2}$ -værdierne for drægtige mus sammenlignet med ikke-drægtige mus. Den større metreleptineksponering og længere  $t_{1/2}$ , der blev observeret hos drægtige dyr, kan være relateret til en reduceret eliminationsevne, som skyldes binding til opløselig leptin-receptor, som drægtige mus har højere niveauer af.

Der er ikke udført studier med direkte administration af metreleptin til ungdyr. I publicerede studier førte behandling med leptin af præpubertale hunnmus med et normalt niveau af leptiner til en tidligere pubertet.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Glycin  
Saccharose  
Polysorbat 20  
Glutaminsyre  
Natriumhydroxid (til justering af pH)

### 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### 6.3 Opbevaringstid

4 år.

Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker skal lægemidlet anvendes med det samme og må ikke gemmes til senere brug.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

#### Myalepta 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hætteglas af type I glas (3 ml) med en gummiprop af chlorbutyl og en aluminiumsforsegling/et rødt flip-off-låg af plast.

#### Myalepta 5,8 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hætteglas af type I glas (3 ml) med en gummiprop af chlorbutyl og en aluminiumsforsegling/et blå flip-off-låg af plast.

#### Myalepta 11,3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hætteglas af type I glas (5 ml) med en gummiprop af brombutyl og en aluminiumsforsegling/et hvidt flip-off-låg af plast.

Pakningsstørrelser med 1 eller 30 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Patienten får en karton med 1 eller 30 hætteglas Myalepta, afhængigt af pakningsstørrelsen, og den skal opbevares i køleskab indtil den dag, den skal bruges.

Patienten får også separat opløsningen til rekonstitution (dvs. vand til injektionsvæsker), sprøjter/kanyler til rekonstitution og administration, spritservietter til afrensning samt en kanylebøtte.

#### Instruktioner for rekonstitution

1. Tag hætteglasset ud af køleskabet, og lad det stå ude i 10 minutter, indtil det har stuetemperatur (20 °C–25 °C), inden rekonstitution.
2. Kontroller hætteglasset med lægemidlet visuelt. Det kompakte lyofiliserede pulver skal være intakt og hvidt.
3. Rekonstitution:

#### Myalepta 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Brug en 1 ml-sprøjte med en 21-gauge kanyle eller en kanyle med en mindre diameter til at trække 0,6 ml vand til injektionsvæsker op. Brug ikke andre fortyndingsmidler til rekonstitution.

#### Myalepta 5,8 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Brug en 3 ml-sprøjte med en 21-gauge kanylen eller en kanylen med en mindre diameter til at trække 1,1 ml vand til injektionsvæsker op. Brug ikke andre fortyndingsmidler til rekonstitution.

#### Myalepta 11,3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Brug en 3 ml-sprøjte med en 21-gauge kanylen eller en kanylen med en mindre diameter til at trække 2,2 ml vand til injektionsvæsker op. Brug ikke andre fortyndingsmidler til rekonstitution.

4. Sæt kanylen i hætteglasset med det lyofiliserede pulver gennem midten af proppen, og ret strålen af opløsning mod hætteglassets væg for at undgå for stor skumdannelse.
5. Fjern kanylen og sprøjten fra hætteglasset, og **sving forsigtigt** indholdet rundt for at rekonstituere, indtil væsken er klar. **Undlad at omryste eller bevæge hætteglasset kraftigt.** Den rekonstituerede opløsning bliver klar på under 5 minutter. Når den rekonstituerede Myalepta-opløsning er blandet korrekt, er den klar, farveløs og fri for klumper eller tørt pulver, bobler og skum. Anvend ikke opløsningen, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis der er partikler i.
6. Efter rekonstitution indeholder én ml 5 mg metreleptin.
7. For instruktioner om administration henvises til pkt. 4.2.

Myalepta, der er rekonstitueret med vand til injektionsvæsker, er til engangsbrug og skal administreres med det samme.

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt rekonstitueret opløsning må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irland

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

#### Myalepta 3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

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

#### Myalepta 5,8 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

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

#### Myalepta 11,3 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. juli 2018

Dato for seneste fornyelse: 31. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

marts 2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.