

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myalepta 3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Myalepta 5,8 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Myalepta 11,3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Myalepta 3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 3 mg metreleptiiniä\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi 0,6 millilitralla injektionesteisiin käytettävää vettä (ks. kohta 6.6), yksi millilitra sisältää 5 mg metreleptiiniä.

Myalepta 5,8 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 5,8 mg metreleptiiniä\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi 1,1 millilitralla injektionesteisiin käytettävää vettä (ks. kohta 6.6), yksi millilitra sisältää 5 mg metreleptiiniä.

Myalepta 11,3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 11,3 mg metreleptiiniä\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi 2,2 millilitralla injektionesteisiin käytettävää vettä (ks. kohta 6.6), yksi millilitra sisältää 5 mg metreleptiiniä.

\*Metreleptiini on rekombinantti ihmisen leptiiniainalogi (tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -soluissa, jolloin muodostuu rekombinanttia metionyyli-humaanileptiiniä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Valkoinen, kylmäkuivattu kakku tai kuiva-aine.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Myalepta on tarkoitettu käytettäväksi lipodystrofiapotilaille korvaushoitona ruokavaliohoidon lisänä leptiinin puutoksen komplikaatioiden hoitoon:

- aikuisilla ja 2 vuotta täyttäneillä lapsilla, joilla on vahvistettu synnynnäinen yleistynyt lipodystrofia (Berardinelli–Seipin oireyhtymä) tai hankinnainen yleistynyt lipodystrofia (Lawrencen oireyhtymä)

- aikuisilla ja 12 vuotta täyttäneillä lapsilla, joilla on vahvistettu familiaalinen partiaalinen lipodystrofia tai hankinnainen partiaalinen lipodystrofia (Barraquer–Simonsin oireyhtymä), kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saavutettu asianmukaista metabolista tasapainoa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa ja sitä seuraa lääkäri, jolla on kokemusta aineenvaihduntahäiriöiden toteamisesta ja hoidosta.

### Annostus

Metreleptiinin suositusvuorokausiannos perustuu painoon ja esitetään Taulukko 1.

Jotta potilaat ja omaishoitajat ymmärtävät varmasti tarkan pistettävän annoksen, lääkkeen määrääjän on merkittävä lääkemääräykseen sekä asianmukainen annos milligrammoina että sen tilavuus millilitroina. Lääkitysvirheiden kuten yliannostuksen välttämiseksi on noudatettava jäljempänä esitettäviä annoslaskentaohjeita ja annoksen muuttamisohjeita. On suositeltavaa tarkistaa potilaan pistostekniikka 6 kuukauden välein Myalepta-hoidon aikana.

Annoslaskennan on aina perustuttava potilaan todelliseen painoon hoidon aloitusajankohtana.

**Taulukko 1 Metreleptiinin suositusannos**

Lähtöpaino	Aloituseros/vrk (pistettävä tilavuus)	Annosmuutokset (pistettävä tilavuus)	Enimmäis- vuorokausiannos (pistettävä tilavuus)
Mies- ja naispuoliset, paino ≤ 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)
Miespuoliset, > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) – 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Naispuoliset, > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) – 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

### *Annosmuutokset*

Annosta voidaan pienentää tai suurentaa enintään Taulukko 1 mainittavaan enimmäisannokseen asti kliinisen vasteen mukaan (esim. riittämätön metabolinen tasapaino) tai muiden syiden perusteella (esim. siedettävyysohjelmat, liiallinen painon lasku etenkin lapsipotilailla). Suurin siedetty annos voi olla Taulukko 1 mainittavaa enimmäisvuorokausiannosta pienempi, mikä ilmenee liiallisena painon laskuna, vaikka metabolinen vaste on epätäydellinen.

Määritelmällisesti kliininen vähimmäisvaste saavutetaan, jos vähintään:

- HbA<sub>1c</sub>-arvo laskee 0,5 % ja/tai insuliinin tarve pienenee 25 % ja/tai
- triglyseridiarvo pienenee 15 %

Jos kliinistä vastetta ei todeta 6 hoitokuukauden jälkeen, lääkärin tulee tarkistaa, että pistostekniikka on oikea ja potilas käyttää oikeaa annosta ja noudattaa ruokavaliotaan. Annoksen suurentamista on harkittava ennen hoidon lopettamista.

Metreleptiinin annoksen suurentamista voidaan harkita aikuisilla ja lapsilla, joiden kliininen vaste on riittämätön vähintään 6 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen, jotta samanaikaista insuliinihoitoa, peroraalista diabeteslääkitystä ja/tai lipidilääkitystä voidaan vähentää.

Lapsilla HbA<sub>1c</sub>- ja triglyseridiarvojen laskua ei välttämättä todeta, sillä lapsilla ei välttämättä ole aineenvaihdunnan poikkeavuuksia hoidon alussa. Oletettavasti useimpien lasten annosta kilogrammaa kohti on suurennettava etenkin puberteetin alkaessa. Triglyseridi- ja HbA<sub>1c</sub>-arvojen poikkeavuudet

voivat lisääntyä, mikä voi edellyttää annoksen suurentamista. Jos lapsella ei ole aineenvaihdunnan poikkeavuuksia, annosmuutokset tehdään ensisijaisesti painon muutosten mukaan.

Annosta ei saa suurentaa useammin kuin 4 viikon välein. Annosta voidaan pienentää painon laskun perusteella viikoittain.

Myalepta-valmistetta ja diabeteslääkkeitä käyttävillä potilailla voi esiintyä hypoglykemiaa. Hoidon alkuvaiheessa insuliiniannosta on mahdollisesti pienennettävä merkittävästi, 50 % lähtötilanteen annoksesta tai enemmän. Kun insuliinin tarve on vakiintunut, joillakin potilailla on mahdollisesti muutettava myös muiden diabeteslääkkeiden annosta hypoglykemiariskin minimoimiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### *Hoidon lopettaminen haimatulehduksen riskiryhmään kuuluvilla*

Jos potilaalla on haimatulehduksen riskitekijöitä (esim. haimatulehdusanamneesi, vaikea triglyseridemia) ja Myalepta-hoito lopetetaan, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen 2 viikon kuluessa ja noudattaa samalla vähärasvaista ruokavaliota. Annoksen pienentämisen aikana seurataan triglyseridiarvoja ja harkitaan lipidilääkkeiden käytön aloittamista tai niiden annoksen muuttamista tarvittaessa. Jos haimatulehdukseen viittaavia oireita ja/tai löydöksiä esiintyy, asianmukainen kliininen arviointi on tarpeen (ks. kohta 4.4).

#### *Annoksen unohtuminen*

Jos annos unohtuu, se tulee antaa heti kun asia huomataan. Seuraavana päivänä palataan normaaliin antoaikatauluun.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Kliinisiin metrepleptiinitutkimuksiin osallistui niin vähän 65 vuotta täyttäneitä potilaita, ettei pystytä määrittämään, eroaako heidän hoitovasteensa nuorempien potilaiden vasteesta. Yleisesti ottaen annoksen valinta ja annosmuutokset edellyttävät varovaisuutta iäkkäiden potilaiden kohdalla, mutta annosmuutoksia koskevaa spesifistä suositusta ei ole.

##### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Metrepleptiiniä ei ole tutkittu potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei voida antaa.

##### *Pediatriset potilaat*

Metrepleptiinin turvallisuutta ja tehoa 0–2 vuoden ikäisten, yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavien lasten ja 0–12 vuoden ikäisten, osittain lipodystrofiaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavien lasten, etenkin alle 6-vuotiaiden lasten, hoidosta on hyvin niukasti tietoja.

#### Antotapa

Ihon alle.

Terveydenhuollon ammattilaisten on opetettava potilaille ja omaishoitajille valmisteen käyttöönvalmistustapa ja neuvottava heille asianmukainen tekniikka valmisteen injisointiin ihon alle. Näin pyritään välttämään valmisteen pistäminen lihakseen tilanteessa, jossa ihonalaista rasvakudosta on hyvin niukasti.

Potilaiden ja/tai omaishoitajien on valmisteltava ja annettava ensimmäinen annos pätevän terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Pistos annetaan samaan aikaan joka päivä. Se voidaan antaa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa ja ateriaista riippumatta.

Käyttövalmis liuos pistetään vatsan, reiden tai olkavarren kudokseen. On suositeltavaa käyttää joka päivä eri pistoskohtaa, jos pistokset annetaan samalle alueelle. Yli 1 ml:n annokset voidaan antaa kahtena injektiona (kokonaisvuorokausiannos jaetaan kahteen yhtä suureen osaan). Näin minimoidaan pistettävästä tilavuudesta johtuva mahdollinen epämiellyttävä tunne pistoskohdassa. Kun lääkemäärä jaetaan tilavuuden vuoksi kahteen annokseen, annokset voidaan antaa peräkkäin eri pistoskohtiin.

Määrättyjen annosten/tilavuuksien ollessa pieniä (esim. lasten hoidossa), injektiopullot ovat edelleen lähes täynnä valmistetta, kun niistä on vedetty tarvittava annos. Yli jäänyt käyttövalmis valmiste on hävitettävä käytön jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkauselosteen potilaille suunnatuista tiedoista (kohta 7) ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### Taulukko 2 Aloitusannoksen laskeminen

Paino ja sukupuoli	Aloitusannoksen laskeminen
Mies- ja naispuoliset, paino ≤ 40 kg, annos kerran vuorokaudessa	$\text{Paino (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{potilaan aloitusannos vuorokaudessa, mg}$ $\text{Paino (kg)} \times 0,012 \text{ ml/kg} = \text{potilaan vuorokaudessa pistämisen aloitusannoksen tilavuus, ml}$  Esimerkki: 25 kg painava potilas aloittaa hoidon Myalepta-annoksella 0,06 mg/kg. Kyseisen potilaan annos = 1,5 mg 25 kg painava potilas aloittaa hoidon pistämällä 0,012 ml/kg = 0,3 ml Myalepta-injektionestettä.
Miespuoliset, paino > 40 kg, annos kerran vuorokaudessa	Kerran vuorokaudessa otettava annos (mg) = 2,5 mg Kerran vuorokaudessa pistettävä tilavuus = 0,5 ml
Naiset, paino > 40 kg, annos kerran vuorokaudessa	Kerran vuorokaudessa otettava annos (mg) = 5 mg Kerran vuorokaudessa pistettävä tilavuus = 1 ml

### Taulukko 3 Ruisku Myaleptan käyttöönvalmistukseen injektionesteisiin käytettävällä vedellä

Ruisku	Neulan koko (G) ja pituus
<u>Myalepta 3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten</u>	
1,0 ml	21 G 40 mm neula
<u>Myalepta 5,8 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten</u>	
3,0 ml	21 G 40 mm neula
<u>Myalepta 11,3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten</u>	
3,0 ml	21 G 40 mm neula

### Taulukko 4 Eri Myalepta-annosten antoon käytettävät ruiskut

Ruisku	Neulan koko (G) ja pituus	Annettava Myalepta-annosalue
0,3 ml / 100 yks. insuliiniruisku	31 G 8 mm neula	Kun annos on ≤ 1,5 mg / tilavuus ≤ 0,3 ml vuorokaudessa
1,0 ml	30 G 13 mm neula	Kun annos on > 1,5 mg – 5 mg / tilavuus 0,3–1,0 ml vuorokaudessa
2,5 ml	30 G 13 mm neula	Kun annos on > 5 mg – 10 mg / tilavuus > 1,0 ml vuorokaudessa

Jos potilas painaa alle 40 kg, annos lasketaan hoidon aloitushetken todellisen painon perusteella; jos potilas painaa enintään 25 kg, ks. aloitusannos Taulukko 5.

**Taulukko 5 Muuntotaulukko 0,3 ml / 100 yks. insuliiniruiskua käytettäessä**

Lapsen paino	Myalepta-annos	Todellinen liuosmäärä*	Pyöristetty liuosmäärä	”Mittayksikköä” 0,3 ml:n injektioruiskussa
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

\*Huom. Aloitusannos ja annoslisäykset on pyöristettävä lähimpään 0,01 millilitraan

Kerran vuorokaudessa annettavaa Myalepta-annosta voidaan suurentaa Taulukko 6 mukaisin annoslisäyksin aina enimmäisvuorokausiannokseen asti.

**Taulukko 6 Annosmuutosten laskenta**

<b>Annosta muutetaan seuraavasti (tarvittaessa)</b>	<b>Toimintaohje</b>
Mies- ja naispuoliset, paino ≤ 40 kg	<p>Paino (kg) x 0,02 mg/kg = annosmuutos, mg</p> <p>Vuorokaudessa pistettävä kokonaistilavuus on kokonaisannos (mg) jaettuna 5:llä.</p> <p>Esimerkki: 15 kg painava potilas aloittaa Myalepta-hoidon annoksella 0,06 mg/kg. Potilaan annos = 0,9 mg. Kun annosta suurennetaan 0,02 mg/kg kerralla, vuorokausiannos suurenee tasolle 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Vuorokaudessa pistettävä kokonaistilavuus on kokonaisannos (mg) jaettuna 5:llä eli tässä tapauksessa <math>1,2 \text{ mg}/5 = 0,24 \text{ ml}</math>, mikä vastaa 24 yksikköä 0,3 ml:n insuliiniruiskussa.</p> <p>Enimmäisvuorokausiannos miehillä ja naisilla on 0,13 mg/kg, jolloin pistettävä tilavuus on 0,026 ml/kg.</p>
Sekä miehet että naiset, paino > 40 kg	<p>Jos potilas painaa yli 40 kg, vuorokausiannosta suurennetaan 1,25 mg kerrallaan, jolloin pistettävä tilavuus suurenee 0,25 ml kerrallaan.</p> <p>Vuorokaudessa pistettävä kokonaistilavuus on kokonaisannos (mg) jaettuna 5:llä.</p> <p>Esimerkki: Miespotilas aloittaa Myalepta-hoidon annoksella 2,5 mg/vrk. Kun annosta suurennetaan 1,25 mg kerralla, suurennettu vuorokausiannos on 3,75 mg. Vuorokaudessa pistettävä kokonaistilavuus on <math>3,75 \text{ mg}/5 = 0,75 \text{ ml}</math>.</p> <p>Enimmäisvuorokausiannos miehillä ja naisilla on 10 mg, jolloin pistettävä tilavuus on 2 ml.</p>

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliinisten tutkimusten tiedot eivät tue käsitystä, että valmiste olisi turvallinen ja tehokas potilailla, joilla on HIV-infektioon liittyvää lipodystrofiaa.

#### Yliherkkyysreaktiot

Yleistynyttä yliherkkyttä (esim. anafylaksi, nokkosihottuma tai yleistynyt ihottuma) on raportoitu (ks. kohta 4.8). Anafylaktisia reaktioita voi kehittyä välittömästi valmisteen annon jälkeen. Jos potilaalle kehittyy anafylaktinen reaktio tai muu vakava allerginen reaktio, valmisteen anto on lopetettava välittömästi ja pysyvästi ja asianmukainen hoito on aloitettava.

#### Myalepta-hoidon lopettamiseen liittyvä akuutti haimatulehdus

Huono Myalepta-hoitomyöntyvyys tai Myaleptan äkillinen lopetus voi johtaa hypertriglyseridemian pahenemiseen ja tähän liittyvään haimatulehdukseen etenkin, jos potilaalla on haimatulehduksen riskitekijöitä (esim. haimatulehdusanamneesi, vaikea hypertriglyseridemia) (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy haimatulehdus metreleptiinihoidon aikana, on suositeltavaa jatkaa metreleptiinihoitoa ilman taukoja, sillä hoidon äkillinen lopettaminen voi pahentaa tilannetta. Jos metreleptiinihoito

on lopetettava jostakin syystä, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen 2 viikon kuluessa ja noudattaa samalla vähärasvaista ruokavaliota, ks. kohta 4.2. Annoksen pienentämisen aikana triglyseridiarvoja seurataan ja harkitaan lipidilääkkeiden käytön aloittamista tai niiden annoksen muuttamista tarvittaessa. Jos haimatulehdukseen viittaavia oireita ja/tai löydöksiä esiintyy, asianmukainen kliininen arviointi on tarpeen.

### Hypoglykemia samanaikaisen insuliinihoidon tai muun diabeteslääkityksen yhteydessä

Myalepta-valmistetta ja diabeteslääkkeitä käyttävillä potilailla on hypoglykemian riski etenkin, jos potilas käyttää insuliinia tai insuliinieritystä lisääviä valmisteita (esim. sulfonyyliureat). Ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana voi olla aiheellista pienentää insuliiniannosta merkittävästi, 50 % lähtötilanteen annoksesta tai enemmän. Kun insuliinin tarve on vakiintunut, joidenkin potilaiden kohdalla on mahdollisesti muutettava myös muiden diabeteslääkkeiden annosta hypoglykemiariskin minimoimiseksi.

Veren glukoosipitoisuutta on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaisesti insuliinia (etenkin suurina annoksina) tai insuliinieritystä lisääviä valmisteita ja yhdistelmähoitoa. Potilaita ja omaishoitajia on kehoitettava pitämään silmällä hypoglykemian oireita ja löydöksiä.

Kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemia on hoidettu ruoalla/juomalla ja muuttamalla diabeteslääkkeen annosta. Ei-vaikeiden hypoglykemiatahtumien yhteydessä voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan hallita tilannetta ruuan avulla diabeteslääkkeiden annosmuutosten sijaan.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti insuliinihoitoa (tai muuta ihon alle annettavaa lääkevalmistetta) ja Myaleptaa, on suositeltavaa vaihdella pistoskohtia.

### T-solulymfoomat

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu T-solulymfoomatapauksia (ks. kohta 4.8) metreleptiinihoidon aikana. Valmisteen käytön ja lymfooman kehittymisen ja/tai etenemisen välillä ei ole todettu syy-yhteyttä.

Hoidon hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkoin, jos potilaalla on hankinnainen yleistynyt lipodystrofia ja/tai merkittäviä hematologisia poikkeavuuksia (mm. leukopenia, neutropenia, luuytimen poikkeavuudet, lymfooma ja/tai lymfadenopatia).

### Immunogeenisuus

Saatavilla olevien tietojen perusteella potilaille muodostui kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti (88 %) vasta-aineita metreleptiinille. Metreleptiinin ja rekombinantin leptiinireseptorin välistä reaktiota salpaava vaikutus on todettu useimpien potilaiden veressä *in vitro*, mutta sen vaikutusta metreleptiinin tehoon ei pystytty selvittämään täysin (ks. kohta 4.8).

Vaikka asiaa ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, neutraloivat vasta-aineet voivat teoriassa vaikuttaa endogeenisen leptiinin vaikutukseen.

### Vakavat ja vaikeat infektiot

Jos potilaalla on vakavia ja vaikeita infektioita, metreleptiinihoidon jatkaminen tapahtuu lääkkeen määrääjän harkinnan mukaan. Mahdollisuutta, että metreleptiiniä salpaavan vaikutuksen kehittymisellä on yhteys vakaviin ja vaikeisiin infektioihin, ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

### Autoimmuunisairaudet

Autoimmuunisairauksien etenemistä/pahenemisvaiheita, mm. vaikeaa autoimmuunihepatiittia, on todettu joillakin Myalepta-hoitoa saaneilla potilailla. Syy-yhteyttä metreleptiinihoidon ja autoimmuunitaudin etenemisen välillä ei kuitenkaan ole vahvistettu. On suositeltavaa seurata

potilaiden vointia tiiviisti autoimmuuniperussairauden pahenemisvaiheiden (äkillisesti ja vaikeina alkavien oireiden) varalta. Myalepta-hoidon mahdollisia hyötyjä ja riskejä on punnittava tarkoin, jos potilaalla on autoimmuunisairaus.

### Raskaus

Lutropiinin (luteinisoiva hormoni, LH) erityksen korjautumisen vuoksi suunnittemattomat raskaudet ovat mahdollisia, ks. kohta 4.6.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisellä.

Leptiini on sytokiini ja voi vaikuttaa sytokiini P450 -entsyymien (CYP450-entsyymien) muodostukseen. Mahdollisuutta, että metreleptiini voi pienentää altistusta CYP3A:n substraateille entsyymi-induktion vuoksi, ei voida sulkea pois. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho voi siis heikentyä, jos niitä annetaan samanaikaisesti metreleptiinin kanssa (ks. kohta 4.6). Hoidon aikana on harkittava ei-hormonaalisen lisäehkäisyn käyttöä. Metreleptiinin vaikutuksella CYP450-entsyymeihin voi olla kliinistä merkitystä, jos potilas käyttää CYP450-substraattia, jonka terapeuttinen leveys on kapea ja jonka annosta muutetaan yksilöllisesti. Jos tällaisia lääkkeitä käyttävä potilas aloittaa tai lopettaa metreleptiinihoidon, on seurattava hoidon tehoa (esim. varfariini) tai lääkepitoisuuksia (esim. siklosporiini tai teofylliini) ja muutettava tarvittaessa kyseisen lääkkeen yksilöllistä annosta. Myalepta-hoidon aloitukseen liittyy hypoglykemian riski, jos potilas käyttää diabeteslääkkeitä, etenkin insuliinia tai insuliinin eritystä lisääviä lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään metreleptiinihoidon aikana asianmukaista ehkäisyä (mikäli ehkäisy on tarpeen). Myalepta-valmisteen samanaikainen käyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa voi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden biologista hyötysuutta (ks. kohta 4.5). Jos Myalepta-valmistetta käytetään hormonaalisen ehkäisyvalmisteen kanssa, naisia on neuvottava käyttämään lisänä jotakin ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää.

### Raskaus

Myalepta-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Metreleptiinille raskausaikana altistuneilla naisilla on ilmoitettu keskenmenoja, sikiökuolemia ja ennenaikaisia synnytyksiä, mutta toistaiseksi ei ole näyttöä, joka viittaisi syy-seuraussuhteeseen hoidon kanssa. Eläinkokeissa on havaittu jonkin verran näyttöä lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö metreleptiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintamaidossa esiintyy endogeenista leptiiniä.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Myalepta-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Jotkin tiedot viittaavat siihen, että metreleptiinin vaikutus LH-pitoisuuksiin voi parantaa hedelmällisyyttä ja johtaa suunnittelemattomiin raskauksiin (ks. kohta 4.4).

Eläinkokeissa ei todettu urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuneita haittoja (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Myalepta-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn uupumuksen ja huimauksen vuoksi.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 148 potilasta, joilla oli yleistynyt tai partiaalinen lipodystrofia, sai metreleptiiniä.

Turvallisuus- ja tehotiedot analysoitiin partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, jonka ominaisuudet olivat seuraavat: ikä vähintään 12 vuotta sekä leptiinipitoisuus < 12 ng/ml, triglyseridipitoisuus  $\geq 5,65$  mmol/l ja/tai HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8$  %.

Yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavilla potilailla ja tässä partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 7. Lisäksi esitetään markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat hypoglykemia (14 %) ja painon lasku (17 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luokitellaan Taulukko 7 MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ , < 1/10), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000), hyvin harvinainen (< 1/10\ 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kliinisissä tutkimuksissa yleistyneen ja partiaalisen lipodystrofian vuoksi hoidettujen potilaiden määrän vuoksi on mahdotonta selvittää varmuudella, minkä tapahtumien esiintymistiheys on < 1 %.

#### **Taulukko 7 Myalepta-hoidon yhteydessä > 1 potilaalla ilmoitetut haittavaikutukset yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavilla potilailla ja partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Esiintymistiheys tuntematon*</b>
Infektiot			Influenssa, keuhkokuume
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia	Ruokahalun heikentyminen	Diabetes, hyperfagia, insuliiniresistenssi
Hermosto		Päänsärky	
Sydän			Takykardia
Verisuonisto			Syvä laskimotukos
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Yskä, hengenahdistus, pleuraeffuusio

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Esiintymistiheys tuntematon*
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, pahoinvointi	Ylävatsakipu, ripuli, haimatulehdus, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος		Hiustenlähtö	Kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu, lihaskipu
Sukupuolielimet ja rinnat		Menorragia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus, pistoskohdan mustelma, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan reaktio	Rasvakudoksen lisääntyminen, pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan kipu, pistoskohdan kutina, pistoskohdan turvotus, yleinen sairaudentunne, ääreisosien turvotus
Tutkimukset	Painon lasku	Neutraloivat vasta-aineet	Poikkeava veren glukoosipitoisuus, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, lääkevasta-aineiden esiintyminen, suurentunut glykosyloituneen hemoglobiinin pitoisuus, painon nousu

\* Markkinoille tulon jälkeiset maailmanlaajuiset tiedot

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Metreleptiinihoidon lopettamiseen liittyvä akuutti haimatulehdus*

Kliinisissä tutkimuksissa 6 potilaalle (4 potilasta, joilla yleistynyt lipodystrofia, ja 2 potilasta, joilla partiaalinen lipodystrofia) kehittyi hoidon aikana haimatulehdus. Kaikilla potilailla oli anamneesissa haimatulehdus ja hypertriglyseridemia. Metreleptiinihoidon äkillisen lopettamisen ja/tai huonon hoito-myöntyvyyden epäiltiin vaikuttaneen haimatulehduksen kehittymiseen 2 potilaalla. Näiden potilaiden kohdalla haimatulehduksen oletettu mekanismi oli hypertriglyseridemian uusiutuminen ja tästä johtuva haimatulehdusriskin suureneminen tilanteessa, jossa hypertriglyseridemian tehokas hoito oli lopetettu.

##### *Hypoglykemia*

Metreleptiini voi vähentää insuliiniresistenssiä diabetespotilailla ja aiheuttaa siten hypoglykemiaa potilailla, joilla on lipodystrofia ja samanaikaisesti diabetes. Tutkituista potilaista 14,2 %:lla esiintyi hypoglykemiaa, jonka katsottiin liittyvän metreleptiinihoitoon. Kaikki yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavilla ja partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä ilmoitetut hypoglykemia-otaukset olivat lieviä; niiden alkuun ei liittynyt tiettyä kaavaa eivätkä ne aiheuttaneet jälkitiloja. Yleisesti valtaosa tapahtumista pystyttiin hoitamaan syömällä, ja diabeteslääkkeiden annosta muutettiin vain suhteellisen harvoin.

##### *T-solulymfoomat*

Metreleptiinihoidon aikana on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa kolme T-solulymfoomatapausta. Kaikilla kolmella potilaalla oli hankinnainen yleistynyt lipodystrofia. Kahdella näistä potilaista todettiin perifeerinen T-solulymfooma lääkevalmisteen käytön aikana. Molemmilla oli immuunivajavuutta ja merkittäviä hematologisia poikkeavuuksia, mm. vaikeita luuydinpoikkeavuuksia, ennen hoidon alkua. Lääkevalmistetta saaneella lapsipotilaalla, jolla ei ollut hematologisia poikkeavuuksia ennen hoitoa, ilmoitettiin erillisenä tapauksena anaplastinen suurisoluiainen lymfooma.

### *Immunogeenisuus*

Kliinisissä tutkimuksissa (tutkimukset NIH 991265/20010769 ja FHA101) lääkevasta-aineita esiintyi 88 %:lla tutkituista yleistynyttä tai partiaalista lipodystrofiaa sairastavista potilaista, joiden tietoja oli saatavilla (65 potilaalla 74:stä). Metreleptiinin ja rekombinantin leptiinireseptorin välistä reaktiota salpaava vaikutus on todettu laajemman potilasjoukon useimpien potilaiden veressä *in vitro* (98 potilaalla 102:sta eli 96 %:lla), mutta sen vaikutusta metreleptiinin tehoon ei pystytty selvittämään täysin.

Vakavia ja/tai vaikeita infektioita, joilla oli ajallinen yhteys yli 80-prosenttiseen metreleptiiniä salpaavaan vaikutukseen, todettiin 5 potilaalla, joilla oli yleistynyt lipodystrofia. Tapahtumiin kuului 1 tapahtuma, jossa 1 potilaalla oli vakava ja vaikea umpilisäketulehdus; 2 tapahtumaa, joissa potilailla oli vakava ja vaikea keuhkokuume; 1 tapahtuma, jossa 1 potilaalla oli vakava ja vaikea sepsis ja ei-vakava vaikea ientulehdus; ja 6 vakavaa ja vaikeaa sepsis- tai bakteremiatapahtumaa ja 1 ei-vakava, vaikea korvatulehdustapahtuma 1 potilaalla. Yhdellä vaikealla ja vakavalla umpilisäketulehduksella oli ajallinen yhteys metreleptiiniä salpaavaan vaikutukseen. Kyseessä oli potilas, jolla oli partiaalinen lipodystrofia mutta joka ei kuulunut partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmään. Ajallisesta yhteydestä huolimatta välitöntä yhteyttä metreleptiinihoitoon ei pystytä yksiselitteisesti vahvistamaan eikä sulkemaan pois saatavilla olevan näytön perusteella. Lipodystrofiapotilaat, joilla oli metreleptiiniä salpaavaa vaikutusta ja samanaikaisia infektioita, reagoivat tavanomaiseen hoitoon (ks. kohta 4.4).

### *Pistoskohdan reaktiot*

Pistoskohdan reaktioita ilmoitettiin 3,4 %:lla metreleptiinihoitoa saaneista lipodystrofiapotilaista. Kaikki kliinisissä tutkimuksissa lipodystrofiapotilailla ilmoitetut tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita, eikä yksikään niistä johtanut hoidon lopettamiseen. Useimmat tapahtumat ilmenivät 1-2 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

### Pediatriset potilaat

Kahteen valmistuneeseen kliiniseen tutkimukseen (NIH 991265/20010769 ja FHA101) osallistui 52 lapsipotilasta (4 potilasta, jotka kuuluivat partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmään, ja 48 potilasta, joilla yleistynyt lipodystrofia) ja he kaikki altistuivat metreleptiinille. Alle 2 vuoden ikäisistä, yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavista lapsista ja alle 12 vuoden ikäisistä partiaalista lipodystrofiaa sairastavista lapsista on niukasti kliinistä tietoa.

Metreleptiinin turvallisuus ja siedettävyyden ovat yleisesti ottaen samankaltaiset lapsilla ja aikuisilla.

Yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavilla haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa iästä riippumatta. Vakavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 2 potilaalla; kyseessä olivat paheneva hypertensio ja anaplastinen suurisoluihin lymfooma.

Partiaalista lipodystrofiaa sairastavien pieni otoskoko rajoitti eri ikäryhmien vertailua. Partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmän lapsipotilailla ei ilmoitettu mitään haittavaikutuksia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yhdessä markkinoille tulon jälkeisessä tapauksessa imeväisikäinen lapsi altistui 10-kertaiselle yliannokselle metreleptiiniä 8 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa pitkittyneeseen yliannostukseen liittyi vaikeaa ruokahaluttomuutta, joka aiheutti vitamiini- ja sinkkipuutoksia, raudanpuuteanemiaa, proteiini- ja kalorivajaaravitsemusta ja huonoa painon nousua. Tilanne korjautui elintoimintoja tukevalla hoidolla ja annoksen muuttamisella.

Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkoin haittavaikutusten oireiden tai löydösten varalta, ja tukihoido on aloitettava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, aminohapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A16AA07

#### Vaikutusmekanismi

Metreleptiini jäljittelee leptiinin fysiologisia vaikutuksia sitoutumalla ihmisen leptiinireseptoriin ja aktivoimalla sitä. Leptiinireseptori kuuluu luokan I sytokiinireseptorien perheeseen, jonka signaalointi tapahtuu JAK/STAT-transduktioreitin kautta.

Vain metreleptiinin metabolisia vaikutuksia on tutkittu. Valmisteen ei odoteta vaikuttavan ihonalaisen rasvakudoksen jakautumiseen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Metreleptiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (tutkimus NIH 991265/20010769) potilailla, joilla oli synnynnäinen tai hankinnainen yleistynyt lipodystrofia tai familiaalinen tai hankinnainen partiaalinen lipodystrofia. Potilaat soveltuivat tutkimukseen, jos heidän ikänsä oli > 6 kk, leptiinipitoisuus oli < 12 ng/ml ja heillä oli vähintään yksi seuraavista kolmesta metabolisesta poikkeavuudesta:

- Diabetes, tai
- Paastoinsuliinipitoisuus > 30  $\mu$ U/ml, tai
- Paastotriglyseridipitoisuus > 2,26 mmol/l tai aterian jälkeen kohonnut triglyseridipitoisuus > 5,65 mmol/l

Tämän tutkimuksen rinnakkaiset ensisijaiset tehon päätapahtumat määriteltiin seuraavasti:

- HbA<sub>1c</sub>-arvon todellinen muutos lähtötilanteesta 12 kk kohdalla ja
- Seerumin paastotriglyseridipitoisuuden prosentuaalinen muutos 12 kk kohdalla

Tutkimus NIH 991265/20010769 toteutettiin 14 vuoden aikana, ja ensisijaiset tehon arvioinnit tehtiin 12 hoitokuukauden jälkeen sekä yleistynyttä lipodystrofiaa että partiaalista lipodystrofiaa sairastaneilla. NIH-tutkimuksessa arvioitiin eksploratiivisesti useita annosteluohjelmia, ja tulosten perusteella laadittiin kohdassa 4.2 kuvatut annostussuositukset.

Samanaikaisen diabeteslääkityksen ja lipidilääkityksen annoksia ei pidetty tutkimuksen aikana vakiona. Analyyseissä ei kuitenkaan todettu merkitseviä tehoeroja, kun potilaita, joiden diabetes- tai lipidilääkityksen annosta ei suurennettu ja joille ei aloitettu uutta diabetes- tai lipidilääkitystä, verrattiin koko tutkimuspopulaatioon.

#### *Yleistynyt lipodystrofia*

Mukaan otettiin 66 potilasta, joilla oli yleistynyt lipodystrofia. Heistä 45:llä (68 %) oli synnynnäinen yleistynyt lipodystrofia ja 21:llä (32 %) hankinnainen yleistynyt lipodystrofia. Potilaista 51 (77 %) oli naispuolisia, 31 (47 %) valkoihoisia, 11 (17 %) latinalaisamerikkalaisia ja 16 (24 %) mustia. Mediaani-ikä lähtötilanteessa oli 15 v (vaihteluväli 1–68 v), ja 45 (68 %) potilaista oli alle 18-vuotiaita. Leptiinin paastopitoisuuden mediaani lähtötilanteessa oli miespuolisilla 1,0 ng/ml (vaihteluväli 0,3–3,3 ng/ml) ja naispuolisilla 1,1 ng/ml (vaihteluväli 0,2–5,3 ng/ml) LINCO RIA -testillä arvioituna.

Metreleptiinihoidon mediaanikesto oli 4,2 v (vaihteluväli 3,4 kk–13,8 v). Lääkevalmiste annettiin ihon alle joko kerran vuorokaudessa tai kahdesti vuorokaudessa (kahtena yhtä suurena annoksena). 48 potilaan paino oli lähtötilanteessa yli 40 kg. Tässä potilasryhmässä painotettu vuorokauden keskiannos (eli keskiannos, jossa otettiin huomioon hoidon kesto eri annoksilla) oli miespuolisilla 2,6 mg ja naispuolisilla 5,2 mg ensimmäisenä hoitovuonna, ja miespuolisilla 3,7 mg ja naispuolisilla 6,5 mg koko tutkimusjakson aikana. 18 potilaan paino oli lähtötilanteessa enintään 40 kg. Heillä painotettu vuorokauden keskiannos oli miespuolisilla 2,0 mg ja naispuolisilla 2,3 mg ensimmäisenä hoitovuonna, ja miespuolisilla 2,5 mg ja naispuolisilla 3,2 mg koko tutkimusjakson aikana.

**Taulukko 8 Ensisijaisen tulosmuuttujan tulokset 12 kuukauden kohdalla avoimessa, yksihaaraisessa tutkimuksessa (NIH 991265/20010769) metreleptiinihoidetuilla arviointikelpoisilla potilailla, joilla oli yleistynyt lipodystrofia**

Parametri	n	Lähtötilanne	Muutos lähtötilanteesta 12 kk kohdalle
HbA <sub>1c</sub> (%)	59		
Keskiarvo (SD)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
P			< 0,001
Paastotriglyseridiarvo (mmol/l)	58		
Keskiarvo (SD)		14,7 (25,6)	-32,1 % (71,28)
P			0,001

SD = keskihajonta

Potilaita, joilla oli yleistynyt lipodystrofia ja joiden HbA<sub>1c</sub>-lähtöarvo oli vähintään 7 % ja joista oli saatavilla 12 kuukauden tietoja, oli yhteensä 45. Tässä potilasryhmässä lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvon keskiarvo (SD) oli 9,6 % (1,63) ja HbA<sub>1c</sub>-arvon keskialenema 12 kk kohdalla 2,8 %. Potilaita, joilla oli yleistynyt lipodystrofia ja joiden triglyseridipitoisuuden lähtöarvo oli vähintään 5,65 mmol/l ja joista oli saatavilla 12 kuukauden tietoja, oli yhteensä 24. Tässä potilasryhmässä lähtötilanteen triglyseridipitoisuuden keskiarvo (SD) oli 31,7 mmol/l (33,68) ja triglyseridipitoisuuden prosentuaalinen keskialenema 12 kk kohdalla oli 72 %.

Niistä 39 potilaasta, joilla oli yleistynyt lipodystrofia ja jotka saivat lähtötilanteessa insuliinia, 16 (41 %) pystyi lopettamaan insuliinihoidon kokonaan aloitettuaan metreleptiinihoidon. Useimmat näistä potilaista (13/16) pystyivät lopettamaan insuliinihoidon ensimmäisen metreleptiinihoitovuotensa aikana. Niistä 32 potilaasta, joilla oli yleistynyt lipodystrofia ja jotka käyttivät lähtötilanteessa peroraalista diabeteslääkitystä, 7 (22 %) pystyi lopettamaan tämän lääkeyksityksen. Yhteensä 8 (24 %) niistä 34 potilaasta, joilla oli yleistynyt lipodystrofia ja jotka käyttivät lähtötilanteessa lipidilääkkeitä, lopetti niiden käytön metreleptiinihoidon aikana.

Yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavilla todettiin munuais- ja maksatoiminnan kohenemistä metreleptiinihoidon aikana. Niillä 24 potilaalla, joista oli saatavilla munuaistoimintaa koskevia tietoja, proteiinin erittymisnopeuden keskimuutos lähtötilanteesta (1 675,7 mg/24 h) oli 12 kk kohdalla -906,1 mg/24 h. Niillä 43 potilaalla, joista oli saatavilla maksan toimintaa koskevia tietoja, alaniiniaminotransferaasiarvon keskimuutos lähtötilanteesta (112,5 U/l) oli 12 kk kohdalla -53,1 U/l, ja aspartaattiaminotransferaasiarvon muutos lähtötilanteesta (75,3 U/l) -23,8 U/l.

#### *Partiaalista lipodystrofiaa sairastavien alaryhmä*

Partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden joukosta analysoitiin alaryhmä, jossa lähtötilanteen triglyseridipitoisuus oli  $\geq 5,65$  mmol/l ja/tai HbA<sub>1c</sub>-arvo oli  $\geq 6,5$  %. Partiaalisen lipodystrofian alaryhmään kuului 31 arvioitua potilasta, joista 27:lla (87 %) oli familiaalinen partiaalinen lipodystrofia ja 4:llä (13 %) hankinnainen partiaalinen lipodystrofia. Potilaista 30 (97 %) oli naispuolisia, 26 (84 %) valkoihoisia, 2 (7 %) latinalaisamerikkalaisia ja 0 mustia. Mediaani-ikä

lähtötilanteessa oli 38 v (vaihteluväli 15–64 v), ja 5 (16 %) potilaista oli alle 18-vuotiaita. Leptiinin paastopitoisuuden mediaani lähtötilanteessa oli 5,9 ng/ml (1,6–16,9) LINCO RIA -testillä arvioituna.

Metreleptiinihoidon mediaanikesto oli 2,4 v (vaihteluväli 6,7 kk–14,0 v). Lääkevalmiste annettiin ihon alle joko kerran vuorokaudessa tai kahdesti vuorokaudessa (kahtena yhtä suurena annoksena). Painotettu vuorokauden keskiannos (eli keskiannos, jossa otettiin huomioon hoidon kesto eri annoksilla) kaikilla 31 potilaalla, joiden lähtötilanteen paino oli yli 40 kg, oli 7,0 mg ensimmäisenä hoitovuonna ja 8,4 mg koko tutkimusjakson aikana.

**Taulukko 9 Ensisijaisen tulosmuuttujan tulokset 12 kuukauden kohdalla tutkimuksessa (NIH 991265/20010769) partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmän metreleptiinihoidetuilla arviointikelpoisilla potilailla**

Parametri	n	Lähtötilanne	Muutos lähtötilanteesta 12 kk kohdalle
HbA <sub>1c</sub> (%)	27		
Keskiarvo (SD)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Paastotriglyseridiarvo (mmol/l)	27		
Keskiarvo (SD)		15,7 (26,42)	-37,4 % (30,81)
P			< 0,001

SD = keskihajonta

Potilaita, jotka kuuluivat partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmään ja joiden triglyseridipitoisuuden lähtöarvo oli vähintään 5,65 mmol/l ja joista oli saatavilla 12 kuukauden tietoja, oli yhteensä 15. Tässä potilasryhmässä lähtötilanteen triglyseridipitoisuuden keskiarvo (SD) oli 27,6 mmol/l (32,88) ja triglyseridipitoisuuden prosentuaalinen keskialenema 12 kk kohdalla oli 53,7 %.

Potilaita, jotka kuuluivat partiaalista lipodystrofiaa sairastavien potilaiden alaryhmään ja joiden HbA<sub>1c</sub>-lähtöarvo oli vähintään 8 % ja joista oli saatavilla 12 kuukauden tietoja, oli yhteensä 18. Tässä potilasryhmässä lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvon keskiarvo (SD) oli 9,9 % (1,59) ja HbA<sub>1c</sub>-arvon keskialenema 12 kk kohdalla 1,3 %.

Pediatriset potilaat

Yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavien ryhmässä potilasmäärät ikäryhmittäin olivat seuraavat: 5 potilasta oli < 6 vuoden ikäisiä (myös yksi < 2 vuoden ikäinen potilas), 12 potilasta oli ≥ 6 – < 12 vuoden ikäisiä ja 28 potilasta oli ≥ 12 – < 18 vuoden ikäisiä. Partiaalisen lipodystrofian alaryhmässä ei ollut yhtään < 12 vuoden ikäistä potilasta, mutta mukana oli 4 potilasta, joiden ikä oli ≥ 12 – < 18 vuotta.

Yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavien ryhmässä todettiin HbA<sub>1c</sub>-arvon keskialenemaa lähtötilanteesta kaikissa ikäryhmissä ≥ 6 vuoden ikäisistä; arvojen keskialenema 12 kuukauteen / tuoreimpaan havaintoon (last observation carried forward, LOCF) oli samaa luokkaa kahdessa vanhemmassa ikäryhmissä (-1,1 % ja -2,6 %). 5 potilaalla, joiden ikä oli < 6 vuotta, keskimuutos oli 0,2 %. Nämä ikäryhmien väliset erot liittyvät todennäköisesti lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-keskiarvojen eroihin. Lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-keskiarvo oli < 6 vuoden ikäisillä normaalialueella (5,7 %) ja ≥ 6 – < 12 vuoden ikäisillä pienempi (6,4 %) kuin vanhemmassa ikäryhmässä (9,7 %). Yleistynyttä lipodystrofiaa sairastavien ryhmässä todettiin triglyseridipitoisuuden keskialenemaa lähtötilanteesta kuukauteen 12 / tuoreimpaan havaintoon (LOCF) kaikissa ikäryhmissä, ja tämä keskialenema oli vanhemmassa ikäryhmässä suurempi (-42,9 %) kuin nuoremmassa ikäryhmissä (-10,5 % ja -14,1 %).

Partiaalista lipodystrofiaa sairastavien alaryhmän 4 potilaalla, joiden ikä oli 12–18 vuotta, HbA<sub>1c</sub>-arvon keskimuutos kuukauteen 12 / tuoreimpaan havaintoon (LOCF) oli -0,7 % ja triglyseridiarvon keskimuutos vastaavasti -55,1 %.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Myaleptan käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa lipodystrofian hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Metreleptiinin farmakokinetiikasta lipodystrofiapotilailla on niukasti tietoa, joten muodollista altistus-vasteanalyysiä ei ole tehty.

### Imeytyminen

Leptiinin (endogeenisen leptiinin ja metreleptiinin) huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutettiin noin 4,0 tunnin kuluttua 0,1–0,3 mg/kg kerta-annosten annosta terveiden aikuisten tutkittavien ihon alle. Lipodystrofiapotilailla toteutetussa supportiivisessa tutkimuksessa  $T_{max}$ -mediaani oli 4 tuntia (vaihteluväli 2–6 tuntia; N = 5) metreleptiinikerta-annoksen annon jälkeen.

### Jakautuminen

Terveillä aikuisilla tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa metreleptiiniä annettiin laskimoon, leptiinin (endogeenisen leptiinin ja metreleptiinin) jakautumistilavuus oli noin 4–5 kertaa plasmatilavuus; tilavuudet (keskiarvo ± SD) olivat 0,3 mg/kg/vrk annoksia käytettäessä  $370 \pm 184$  ml/kg, 1,0 mg/kg/vrk annoksia käytettäessä  $398 \pm 92$  ml/kg ja 3,0 mg/kg/vrk annoksia käytettäessä  $463 \pm 116$  ml/kg.

### Biotransformaatio

Muodollisia metaboliatutkimuksia ei ole tehty.

### Eliminaatio

Ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että metreleptiinin tärkein eliminaatioreitti on erittyminen munuaisten kautta. Metreleptiini ei nähtävästi eliminoidu systeemisen metabolian eikä hajoamisen kautta. Kun metreleptiiniä annettiin 0,01–0,3 mg/kg kerta-annoksina terveiden aikuisten tutkittavien ihon alle, sen puoliintumisaika oli 3,8–4,7 h. Laskimoon annetun metreleptiinin puhdistuma oli terveillä vapaaehtoisilla 79,6 ml/kg/h. Metreleptiinin puhdistuma näyttää hidastuvan, jos potilaalla on lääkevasta-aineita. Suuremmilla lääkevasta-ainepitoisuuksilla todetaan suurempaa kumuloitumista. Annosmuutosten on perustuttava kliiniseen vasteeseen (ks. kohta 4.4).

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tehty muodollisia farmakokinetiikan tutkimuksia.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tehty muodollisia farmakokinetiikan tutkimuksia. Ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että metreleptiinin tärkein eliminaatioreitti on erittyminen munuaisten kautta.

Metreleptiini ei nähtävästi eliminoidu systeemisen metabolian eikä hajoamisen kautta. Farmakokinetiikka saattaa siis muuttua munuaisten vajaatoimintapotilailla.

*Ikä, sukupuoli, etninen tausta, painoindeksi*

Iän, sukupuolen, etnisen taustan tai painoindeksin vaikutuksesta metreleptiinin farmakokinetiikkaan ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia lipodystrofiapotilailla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muihin riskeihin kuin niihin, joita odotettujen farmakodynaamisten vasteiden korostumiseen liittyy (esim. ruokahaluttomuus ja painon lasku).

Kaksivuotisia karsinogeenisuustutkimuksia jyrksijöillä ei ole tehty. Metreleptiinin ei ole todettu olevan genotoksinen, eikä hiirellä tai koiralla havaittu proliferatiivisia tai preneoplastisia muutoksia jopa 6 kk kestäneen hoidon jälkeen.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa hiirillä ei todettu paritteluun, hedelmällisyyteen eikä alkion- tai sikiönkehitykseen kohdistuvia haittoja edes suurimmalla testatulla annoksella, joka oli noin 15-kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen suositusannokseen perustuen 60 kg painavan potilaan kehon pinta-alaan.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa hiirillä metreleptiini johti tiineyden pitkittymiseen ja synnytyshäiriöihin kaikilla tutkituilla annoksilla. Annosalue alkoi annoksesta, joka vastasi suunnilleen suurinta kliinistä suositusannosta perustuen 60 kg painavan potilaan kehon pinta-alaan. Tiineyden pitkittymisen seurauksena jotkin naaraat kuolivat synnytykseen ja poikasten elossaoloprosentit huononivat heti syntymän jälkeen. Löydösten katsotaan liittyvän epäsuorasti metreleptiinin farmakologiseen vaikutukseen, jonka seurauksena hoidettujen eläinten ravitsemus jää puutteelliseksi. On myös mahdollista, että metreleptiini estää spontaania ja oksitosiinilla käynnistettyä supistustoimintaa. Tätä ilmiötä on todettu, kun ihmisen myometriumdoksen liuskoja on altistettu leptiinille. Emon painon laskua todettiin tiineysajasta alkaen koko imetysvaiheen ajan kaikilla annoksilla, minkä seurauksena poikasten paino oli pienempi syntymähetkestä aikuisikään asti. Kehityshäiriöitä ei kuitenkaan todettu, eikä mikään annos vaikuttanut ensimmäisen eikä toisen jälkeläissukupolven lisääntymiskykyyn.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole tehty toksikokineettistä analyysiä. Erillisissä tutkimuksissa kuitenkin todettiin, että hiirisikiöiden altistus metreleptiinille oli vähäistä (< 1 %), kun metreleptiiniä annettiin tiineiden hiirten ihon alle. Tiineen hiiren AUC-altistus oli noin 2–3 kertaa suurempi kuin ei-tiineen hiiren, kun metreleptiiniä annettiin 10 mg/kg ihon alle. Lisäksi todettiin, että  $t_{1/2}$ -arvot olivat tiineillä hiirillä 4–5-kertaisesti suuremmat kuin ei-tiineillä hiirillä. Tiineillä eläimillä todettu suurempi metreleptiinialtistus ja pidempi  $t_{1/2}$ -aika voivat johtua eliminaation huonontumisesta lääkkeen sitoutuessa liukoiseen leptiinireseptoriin, jota esiintyi runsaammin tiineillä hiirillä.

Missään tutkimuksessa ei ole annettu metreleptiiniä suoraan nuorille eläimille. Julkaistuissa tutkimuksissa leptiinin anto euleptineemisille prepubertaalisille naarashiirille aikaisti puberteetin käynnistymistä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Glysiini  
Sakkarooosi  
Polysorbaatti 20  
Glutamiinihappo

Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

## 6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon injektioneiteisiin käytettävällä vedellä, se on käytettävä välittömästi eikä sitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

### Myalepta 3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Tyyppin I lasista valmistettu injektioipullo (3 ml), jossa klorobutyylimikmitulppa ja alumiinisineti / punainen, muovinen repäisykorkki.

### Myalepta 5,8 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Tyyppin I lasista valmistettu injektioipullo (3 ml), jossa klorobutyylimikmitulppa ja alumiinisineti / sininen, muovinen repäisykorkki.

### Myalepta 11,3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Tyyppin I lasista valmistettu injektioipullo (5 ml), jossa bromobutyylimikmitulppa ja alumiinisineti / valkoinen, muovinen repäisykorkki.

Pakkauskoot 1 ja 30 injektioipulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potilas saa kotelon, jossa on pakkauskoosta riippuen 1 tai 30 injektioipulloa Myalepta-valmistetta. Lääke on säilytettävä jääkaapissa käyttöpäivään asti.

Potilas saa myös erikseen käyttöönvalmistukseen käytettävää liuotinta (eli injektioneiteisiin käytettävää vettä), ruiskuja/neuloja käyttöönvalmistusta varten, ruiskuja/neuloja valmisteen antoa varten, alkoholipyyhkeitä puhdistukseen ja terävän jätteen säiliön.

### Käyttöönvalmistusohjeet

1. Ota injektioipullo jääkaapista ja anna sen lämmetä 10 minuutin ajan, jotta se on huoneenlämpöistä (20 °C–25 °C) ennen käyttöönvalmistusta.
2. Tarkasta lääkevalmistetta sisältävä injektioipullo silmämääräisesti. Kylmäkuivatun kuiva-ainekakun tulee olla ehjä ja valkoinen.

### 3. Käyttöönvalmistus:

#### Myalepta 3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Vedä 0,6 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä 1 ml:n ruiskulla, jossa on 21 G tai ohuempi neula. Käyttöönvalmistuksessa ei saa käyttää muita laimentimia.

#### Myalepta 5,8 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Vedä 1,1 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä 3 ml:n ruiskulla, jossa on 21 G tai ohuempi neula. Käyttöönvalmistuksessa ei saa käyttää muita laimentimia.

#### Myalepta 11,3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Vedä 2,2 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä 3 ml:n ruiskulla, jossa on 21 G tai ohuempi neula. Käyttöönvalmistuksessa ei saa käyttää muita laimentimia.

4. Vie neula kylmäkuivattua kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon tulpan keskiosan läpi ja suuntaa liuotinsuihku injektiopullon seinämää kohti, jotta vaahtoa ei muodostu liikaa.
5. Vedä neula ja ruisku pois injektiopullosta ja valmista lääke käyttövalmiiksi **pyörittelemällä sisältöä varovasti**, kunnes neste on kirkasta. **Ei saa ravistaa eikä sekoittaa voimakkaasti.** Käyttövalmis liuos kirkastuu alle 5 minuutissa. Asianmukaisesti sekoitettu käyttövalmis Myalepta-liuos on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä ole paakkuja, kuivaa kuiva-ainetta, kuplia eikä vaahtoa. Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai siinä on värivirheitä tai hiukkasia.
6. Käyttöönvalmistuksen jälkeen yksi millilitra sisältää 5 mg metreleptiiniä.
7. Anto-ohjeet, ks. kohta 4.2.

Injektioneiteisiin käytettävällä vedellä käyttöönvalmistettu Myalepta-valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, ja se on annettava heti.

#### Hävittäminen

Käyttämätöntä käyttövalmista liuosta ei voi säilyttää myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

#### Myalepta 3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

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

#### Myalepta 5,8 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

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

Myalepta 11,3 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

EU/1/18/1276/001

EU/1/18/1276/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. heinäkuuta 2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31. maaliskuuta 2023

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2024-07-29

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.