

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myalepta 3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Myalepta 5,8 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Myalepta 11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Myalepta 3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 3 mg Metreleptin*.

Nach der Rekonstitution mit 0,6 ml Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 6.6) enthält jeder ml 5 mg Metreleptin.

Myalepta 5,8 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 5,8 mg Metreleptin*.

Nach der Rekonstitution mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 6.6) enthält jeder ml 5 mg Metreleptin.

Myalepta 11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 11,3 mg Metreleptin*.

Nach der Rekonstitution mit 2,2 ml Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 6.6) enthält jeder ml 5 mg Metreleptin.

* Metreleptin ist ein rekombinantes humanes Leptin-Analogon (das in *Escherichia coli*-Zellen mit rekombinanter DNA-Technik zur Bildung eines rekombinanten humanen N-Methionylleptin hergestellt wird).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

Weißer, lyophilisierter Kuchen oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Myalepta ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) eingesetzt wird:

- mit bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrence-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren
- mit bestätigter familiärer partieller LD oder erworbener partieller LD (Barraquer-Simons-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Stoffwechselstörungen hat, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Metreleptin hängt vom Körpergewicht ab, wie in Tabelle 1 angegeben.

Der verschreibende Arzt sollte die entsprechende Dosis sowohl in Milligramm als auch in Milliliter angeben, damit sichergestellt ist, dass die Patienten und Pflegepersonen zu Hause die richtige zu injizierende Dosis verstehen. Zur Vermeidung von Medikationsfehlern, einschließlich Überdosierung, sollten die folgenden Dosisberechnungen und Richtlinien zur Dosisanpassung befolgt werden. Eine Überprüfung der Selbstverabreichungstechnik des Patienten wird während der Anwendung von Myalepta alle 6 Monate empfohlen.

Zur Berechnung der Dosis sollte immer das tatsächliche Körpergewicht zu Beginn der Behandlung zugrunde gelegt werden.

Tabelle 1 Empfohlene Dosis von Metreleptin

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn	Tagesdosis bei Behandlungsbeginn (Injektionsvolumen)	Dosisanpassungen (Injektionsvolumen)	Tageshöchstdosis (Injektionsvolumen)
Männer und Frauen ≤ 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)
Männer > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) bis 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Frauen > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) bis 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Dosisanpassungen

Je nach klinischem Ansprechen (z. B. unzureichende metabolische Einstellung) oder anderen Überlegungen (z. B. Verträglichkeitsprobleme, übermäßiger Gewichtsverlust, insbesondere bei pädiatrischen Patienten) kann die Dosis verringert oder auf die in Tabelle 1 angegebene Höchstdosis erhöht werden. Die maximal verträgliche Dosis kann unter der in Tabelle 1 angegebenen Tageshöchstdosis liegen, was durch einen übermäßigen Gewichtsverlust gezeigt wird, selbst wenn das metabolische Ansprechen unvollständig ist.

Ein minimales klinisches Ansprechen ist definiert als mindestens:

- eine Verringerung des HbA1c-Werts um 0,5 % und/oder eine 25%ige Verringerung des Insulinbedarfs und/oder
- eine 15%ige Verringerung der Triglyceride (TG).

Wenn nach einer 6-monatigen Behandlung kein klinisches Ansprechen beobachtet wird, sollte der Arzt sicherstellen, dass der Patient die Verabreichungstechnik befolgt, die korrekte Dosis erhält und

sich an die Diät hält. Vor Abbruch der Behandlung sollte eine Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden.

Erhöhungen der Metreleptin-Dosis bei Erwachsenen und Kindern aufgrund eines unvollständigen klinischen Ansprechens kann nach einer Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten in Betracht gezogen werden, wodurch die Verringerung des Bedarfs an begleitend verabreichtem Insulin, oralen Antidiabetika bzw. lipidsenkenden Arzneimitteln ermöglicht wird.

Verringerungen der HbA1c-Werte und der Triglyceride können bei Kindern möglicherweise nicht beobachtet werden, da metabolische Anomalien zu Beginn der Behandlung möglicherweise nicht vorliegen. Es wird davon ausgegangen, dass die meisten Kinder eine Erhöhung der Dosis pro kg benötigen, besonders wenn sie in die Pubertät kommen. Zunehmende Anomalien bei Triglyceriden und den HbA1c-Werten können auftreten, die eine Dosiserhöhung erforderlich machen können. Dosisanpassungen bei Kindern ohne metabolische Anomalien sollten in erster Linie auf der Grundlage von Gewichtsveränderungen vorgenommen werden.

Dosiserhöhungen sollten nicht häufiger als alle 4 Wochen vorgenommen werden. Bei Gewichtsverlust kann die Dosis wöchentlich gesenkt werden.

Bei Patienten, die mit Myalepta behandelt werden und gleichzeitig Antidiabetika erhalten, besteht das Risiko einer Hypoglykämie. In den ersten Behandlungsphasen kann es erforderlich sein, dass die Insulindosis um 50 % oder mehr des Bedarfs bei Behandlungsbeginn verringert wird. Sobald sich der Insulinbedarf stabilisiert hat, können bei einigen Patienten zur Minimierung des Hypoglykämierisikos auch Dosisanpassungen bei anderen Antidiabetika erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Absetzen bei Patienten, bei denen ein Risiko für Pankreatitis besteht

Wenn Myalepta bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Pankreatitis (z. B. Pankreatitis in der Anamnese, schwere Hypertriglyceridämie) abgesetzt werden soll, wird ein Ausschleichen über einen Zeitraum von zwei Wochen in Verbindung mit einer fettarmen Diät empfohlen. Während des Ausschleichens muss der Triglyceridspiegel überwacht werden und es sollte erwogen werden, ggf. Lipidsenker anzuwenden bzw. deren Dosis anzupassen. Anzeichen bzw. Symptome, die auf eine Pankreatitis hindeuten, sollten entsprechend klinisch abgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Anwendung

Falls eine Anwendung versäumt wurde, muss diese sobald wie möglich nachgeholt werden und der normale Dosierungsplan sollte am folgenden Tag wiederaufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die klinischen Studien mit Metreleptin umfassten nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, um festzustellen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Allgemein sollte die Dosis bei älteren Patienten mit Vorsicht ausgewählt und geändert werden, auch wenn keine besondere Dosisanpassung empfohlen wird.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Metreleptin wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren mit generalisierter LD sowie bei Kindern im Alter von 0 bis 12 Jahren mit partieller LD ist nicht erwiesen. Bei Kindern mit generalisierter LD, insbesondere unter 6 Jahren, liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Medizinisches Fachpersonal sollte die Patienten und Pflegepersonen in der Rekonstitution des Arzneimittels und der richtigen subkutanen Injektionstechnik unterweisen, damit eine intramuskuläre Injektion bei Patienten mit sehr wenig subkutanem Fettgewebe vermieden wird.

Patienten und/oder Pflegepersonen sollten die erste Dosis des Arzneimittels unter Aufsicht einer qualifizierten medizinischen Fachkraft zubereiten und anwenden.

Die Injektion sollte jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt angewendet werden. Sie kann zu jeder Tageszeit ohne Rücksicht auf Mahlzeiten angewendet werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte in den Bauch, Oberschenkel oder das Oberarmgewebe injiziert werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten jeden Tag eine andere Injektionsstelle verwenden, wenn sie im gleichen Bereich injizieren. Dosen über 1 ml können als zwei Injektionen verabreicht werden (die gesamte Tagesdosis wird gleichmäßig aufgeteilt), so können mögliche Beschwerden an der Injektionsstelle aufgrund des Injektionsvolumens minimiert werden. Wenn Dosen aufgrund des Volumens aufgeteilt werden, können die Dosen nacheinander an verschiedenen Injektionsstellen angewendet werden.

Wenn kleine Dosen/Volumen verabreicht werden (z. B. bei Kindern), bleiben die Durchstechflaschen nach der Entnahme der erforderlichen Dosis fast vollständig mit Arzneimittel gefüllt. Das verbleibende rekonstituierte Arzneimittel ist nach Gebrauch zu entsorgen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und in den an die Patienten gerichteten Informationen in der Packungsbeilage (Abschnitt 7).

Tabelle 2 Berechnung der Ausgangsdosis

Gewicht und Geschlecht	Berechnung der Ausgangsdosis
Einmal tägliche Gabe für Männer und Frauen ≤ 40 kg	$\text{Gewicht (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{jeweilige tägliche Dosis des Patienten in mg}$ $\text{Gewicht (kg)} \times 0,012 \text{ ml/kg} = \text{jeweiliges Injektionsvolumen bei Behandlungsbeginn in ml}$ Beispiel: Die Behandlung eines Patienten mit einem Körpergewicht von 25 kg wird mit 0,06 mg Myalepta/kg eingeleitet. Die jeweilige Patientendosis beträgt 1,5 mg Die Behandlung eines Patienten mit einem Körpergewicht von 25 kg wird mit 0,012 ml/kg = 0,3 ml Myalepta-Injektionslösung/kg eingeleitet
Einmal tägliche Gabe für Männer > 40 kg	Jeweilige Patientendosis in mg = 2,5 mg Einmal täglich zu injizierende Dosis = 0,5 ml
Einmal tägliche Gabe für Frauen > 40 kg	Jeweilige Patientendosis in mg = 5 mg Einmal täglich zu injizierende Dosis = 1 ml

Tabelle 3 Zur Rekonstitution von Myalepta mit Wasser für Injektionszwecke benötigte Spritze

Spritze	Außendurchmesser und Länge der Nadel
<u>Myalepta 3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</u>	
1,0 ml	21 G 40 mm Nadel
<u>Myalepta 5,8 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</u>	
3,0 ml	21 G 40 mm Nadel
<u>Myalepta 11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</u>	
3,0 ml	21 G 40 mm Nadel

Tabelle 4 Zur Anwendung jeder Myalepta-Dosis benötigte Spritze

Spritze	Außendurchmesser und Länge der Nadel	Zu verabreichender Dosisbereich von Myalepta
0,3 ml U100 Insulin-Spritze	31G 8 mm-Nadel	Für Dosen von: ≤ 1,5 mg / ≤ 0,3 ml Volumen täglich
1,0 ml	30G 13 mm-Nadel	Für Dosen von: > 1,5 mg - 5 mg / 0,3 - 1,0 ml Volumen täglich
2,5 ml	30G 13 mm-Nadel	Für Dosen von: > 5 mg - 10 mg / > 1,0 ml Volumen täglich

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger sollte zur Berechnung der Dosis das tatsächliche Körpergewicht bei Behandlungsbeginn verwendet werden; bei denjenigen, die 25 kg oder weniger wiegen, kann die Anfangsdosis der Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5 Umrechnung der Dosis in Einheiten bei der 0,3-ml-U100-Insulinspritze

Gewicht des Kindes	Myalepta-Dosis	Tatsächliches Volumen der Lösung*	Gerundetes Volumen der Lösung	Zu injizierendes Volumen in Einheiten bei Verwendung der 0,3-ml-Spritze
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

*Hinweis: Die Anfangsdosis und Dosisschritte sollten auf die nächsten 0,01 ml abgerundet werden

Die einmal täglich verabreichte Dosis von Myalepta kann in Schritten wie in Tabelle 6 gezeigt bis zur Tageshöchstdosis gesteigert werden.

Tabelle 6 Berechnung der Dosisanpassung

Dosis wie folgt anpassen (falls erforderlich)	Vorgehensweise
Männer und Frauen ≤ 40 kg	<p>Gewicht (kg) x 0,02 mg/kg = Dosismengenanpassung in mg</p> <p>Das tägliche Gesamtvolumen, das injiziert werden soll, ist die Gesamtdosis in mg geteilt durch 5.</p> <p>Beispiel: Die Behandlung eines 15 kg schweren Patienten wird mit 0,06 mg Myalepta/kg eingeleitet. Die jeweilige Patientendosis beträgt 0,9 mg. Durch eine Dosissteigerung von 0,02 mg/kg erhöht sich die tägliche Dosis auf 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Das tägliche Gesamtvolumen, das injiziert werden soll, ist die Gesamtdosis in mg geteilt durch 5, in diesem Fall beträgt es $1,2 \text{ mg}/5 = 0,24 \text{ ml}$, was 24 Einheiten auf der 0,3 ml-Insulinspritze entspricht.</p> <p>Die Tageshöchstdosis bei Männern und Frauen beträgt 0,13 mg/kg oder 0,026 ml/kg Injektionsvolumen.</p>
Männer und Frauen > 40 kg	<p>Bei allen Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg würde eine Erhöhung der Tagesdosis um 1,25 mg oder 0,25 ml Injektionsvolumen erfolgen.</p> <p>Das tägliche Gesamtvolumen, das injiziert werden soll, ist die Gesamtdosis in mg geteilt durch 5.</p> <p>Beispiel: Die Behandlung eines männlichen Patienten wird mit 2,5 mg Myalepta täglich eingeleitet. Durch eine Dosissteigerung von 1,25 mg erhöht sich die tägliche Dosis auf 3,75 mg. Das tägliche Gesamtvolumen, das injiziert werden soll, beträgt $3,75 \text{ mg}/5 = 0,75 \text{ ml}$.</p> <p>Die tägliche Höchstdosis beträgt bei Männern und Frauen 10 mg bzw. 2 ml Injektionsvolumen.</p>

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Daten aus den klinischen Studien unterstützen die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit HIV-induzierter LD nicht.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es gibt Berichte über generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria oder generalisierter Ausschlag) bei Patienten, die Myalepta anwenden (s. Abschnitt 4.8). Anaphylaktische Reaktionen können unmittelbar nach der Anwendung von Myalepta auftreten. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss Myalepta sofort und dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Akute Pankreatitis im Zusammenhang mit dem Absetzen von Myalepta

Die Nichteinhaltung des Dosierungsplans oder das abrupte Absetzen von Myalepta kann zu einer Verschlechterung der Hypertriglyceridämie und einer damit zusammenhängenden Pankreatitis führen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Pankreatitis (z. B. Pankreatitis in der Anamnese, schwere Hypertriglyceridämie) (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten eine Pankreatitis unter der Behandlung mit Metreleptin auftritt, wird empfohlen, dass die Behandlung mit Metreleptin ohne Unterbrechung fortgesetzt wird, da ein plötzlicher Abbruch der Behandlung die Erkrankung verschlimmern kann. Wenn Metreleptin aus irgendeinem Grund abgesetzt werden muss, wird ein Ausschleichen der Dosis über einen Zeitraum von zwei Wochen in Verbindung mit einer fettarmen Diät empfohlen, siehe Abschnitt 4.2. Überwachen Sie während des Ausschleichens die Triglyceridspiegel und erwägen Sie bei Bedarf, die Anwendung von Lipidsenkern zu beginnen oder deren Dosis anzupassen. Anzeichen bzw. Symptome, die auf eine Pankreatitis hindeuten, sollten entsprechend klinisch abgeklärt werden.

Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin und anderen Antidiabetika

Bei Patienten, die mit Myalepta behandelt werden, besteht das Risiko einer Hypoglykämie, wenn sie mit Antidiabetika, insbesondere Insulin oder Insulinsekretagoga (z. B. Sulfonylharnstoffe) behandelt werden. In den ersten beiden Behandlungswochen können bei Insulin große Dosisreduktionen von 50 % und mehr gegenüber dem Insulinbedarf vor Behandlungsbeginn erforderlich sein. Sobald sich der Insulinbedarf stabilisiert hat, können bei einigen Patienten zur Minimierung des Hypoglykämierisikos auch Dosisanpassungen bei anderen Antidiabetika erforderlich werden.

Die Blutzuckerwerte bei Patienten mit gleichzeitiger Insulintherapie, insbesondere bei hohen Dosen, oder Insulinsekretagoga und unter Kombinationsbehandlung, sollten engmaschig überwacht werden. Patienten und Pflegepersonen sollten in der Erkennung der Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie geschult werden.

In klinischen Studien wurde eine Hypoglykämie durch die Aufnahme von Nahrung/Getränken und durch die Dosisanpassung der Antidiabetika behandelt. Bei nicht schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen kann eine entsprechende Diät bzw. Ernährungsumstellung als eine Alternative zur Dosisanpassung der Antidiabetika nach Maßgabe des behandelnden Arztes angesehen werden.

Patienten, die Insulin (oder andere subkutane Arzneimittel) und Myalepta injizieren, wird empfohlen, die Injektionsstellen täglich zu wechseln.

T-Zell-Lymphom

Fälle von T-Zell-Lymphomen (siehe Abschnitt 4.8) wurden in klinischen Studien unter der Anwendung von Metreleptin berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Arzneimittelbehandlung und der Entwicklung und/oder Progression von Lymphomen konnte nicht festgestellt werden.

Nutzen und Risiko einer Behandlung sollten bei Patienten mit erworbener generalisierter LD bzw. bei Patienten mit signifikanten hämatologischen Anomalien (einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Knochenmarkanomalien, Lymphom bzw. Lymphadenopathie) sorgfältig abgewogen werden.

Immunogenität

In klinischen Studien traten bei Patienten sehr häufig Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen Metreleptin (88 %) auf. Eine blockierende Aktivität der Reaktion zwischen Metreleptin und einem rekombinanten Leptinrezeptor wurde *in vitro* im Blut eines Großteils der Patienten beobachtet, wobei die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Metreleptin nicht eindeutig festgestellt werden konnten (siehe Abschnitt 4.8).

Obwohl dies in klinischen Studien nicht bestätigt wurde, können neutralisierende Antikörper theoretisch die Aktivität des endogenen Leptins beeinflussen.

Schwere und schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten mit schwerwiegenden und schweren Infektionen liegt die Fortsetzung der Behandlung mit Metreleptin im Ermessen des verschreibenden Arztes. Ein Zusammenhang zwischen der Bildung einer blockierenden Aktivität und schwerwiegenden und schweren Infektionen kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Autoimmunerkrankungen

Bei einigen Patienten, die mit Myalepta behandelt wurden, wurde ein Fortschreiten/Aufflammen von Autoimmunerkrankungen einschließlich schwerer Autoimmunhepatitis beobachtet, aber ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Metreleptin und dem Fortschreiten der Autoimmunerkrankung konnte nicht nachgewiesen werden. Eine genaue Überwachung der zugrunde liegenden Autoimmunerkrankungen (plötzliches Einsetzen schwerer Symptome) wird empfohlen. Der potenzielle Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Myalepta sollten bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sorgfältig abgewogen werden.

Schwangerschaft

Ungeplante Schwangerschaften können auftreten, aufgrund erneuter Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH), siehe Abschnitt 4.6.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt.

Leptin ist ein Zytokin und kann die Bildung von Cytochrom P450 (CYP450) Enzymen verändern. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Metreleptin die Exposition gegenüber CYP3A-Substraten durch Enzyminduktion verringert, kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Metreleptin verringert sein (siehe Abschnitt 4.6). Deshalb sollte während der Behandlung eine weitere nicht-hormonelle Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden. Die Wirkung von Metreleptin auf CYP450-Enzyme kann bei CYP450-Substraten mit einem eng gefassten therapeutischen Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, klinisch relevant sein. Nach Therapiebeginn oder Absetzen von Metreleptin sollte bei Patienten, die mit diesen Wirkstoffklassen behandelt werden, eine therapeutische Überwachung der Wirkung (z. B. Warfarin) oder der Arzneimittelkonzentrationen (z. B. Cyclosporin oder Theophyllin) durchgeführt und die individuelle Dosis des Wirkstoffs nach Bedarf eingestellt werden. Bei Patienten, die eine Behandlung mit Myalepta beginnen, besteht das Risiko einer Hypoglykämie, wenn sie mit Antidiabetika, insbesondere Insulin oder Insulinsekretagoga, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte empfohlen werden, während der Behandlung mit Metreleptin gegebenenfalls eine angemessene Empfängnisverhütung anzuwenden. Die gleichzeitige Verabreichung von Myalepta mit hormonellen Kontrazeptiva verringert möglicherweise die Bioverfügbarkeit der hormonellen Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Myalepta zusammen mit

hormonellen Kontrazeptiva angewendet wird, sollte den Frauen angeraten werden, eine alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode zu verwenden.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Myalepta wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Es wurden Fehlgeburten, Totgeburten und Frühgeburten bei Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft gegenüber Metreleptin exponiert waren, obwohl es derzeit keine Hinweise gibt, die einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung nahelegen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Metreleptin oder dessen Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Endogenes Leptin ist in der Muttermilch vorhanden.

Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Myalepta zu unterbrechen ist / auf die Behandlung mit Myalepta verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen Daten vor, die darauf hindeuten, dass Metreleptin die Fertilität aufgrund von Wirkungen auf das luteinisierende Hormon (LH) erhöhen kann, was zu einer ungeplanten Schwangerschaft führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Tierexperimentelle Studien zeigten keine nachteiligen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Myalepta hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da Müdigkeit und Schwindel auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt erhielten 148 Patienten mit generalisierter und partieller LD im Rahmen klinischer Studien Metreleptin.

Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurden in einer Untergruppe von Patienten mit partieller LD mit folgenden Merkmalen analysiert: 12 Jahre und älter mit einem Leptinspiegel < 12 ng/ml, $TG \geq 5,65$ mmol/l und/oder einem HbA1c-Wert von ≥ 8 %.

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten mit generalisierter LD und in der Untergruppe mit partieller LD gemeldet wurden, sind in Tabelle 7 aufgeführt. Zusätzlich werden die Nebenwirkungen von Anwendungsbeobachtungen dargestellt. Die in den klinischen Studien am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Hypoglykämie (14 %) und Gewichtsverlust (17 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit in Tabelle 7 klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Aufgrund der Anzahl von Patienten mit generalisierter und partieller LD, die im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden, können Ereignisse mit einer Häufigkeit von $< 1\%$ nicht mit Gewissheit erkannt werden.

Tabelle 7 Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten mit generalisierter LD und in der Untergruppe mit partieller LD unter Myalepta im Rahmen von klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Grippe, Pneumonie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie	Appetit vermindert	Diabetes mellitus, Hyperphagie, Insulinresistenz
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	
Herzerkrankungen			Tachykardie
Gefäßerkrankungen			Tiefe Beinvenenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Dyspnoe, Pleuraerguss
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerz, Übelkeit	Schmerzen Oberbauch, Diarrhoe Pankreatitis, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Alopezie	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle	Fettgewebe vermehrt, Blutung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Unwohlsein, periphere Schwellung
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	Neutralisierende Antikörper	Glukose im Blut anomal, Triglyzeride im Blut erhöht, arzneimittelspezifischer Antikörper nachweisbar, glykolisiertes Hämoglobin erhöht, Gewicht erhöht

* Weltweite Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute Pankreatitis im Zusammenhang mit dem Absetzen von Metreleptin

In klinischen Studien trat bei 6 Patienten (4 mit generalisierter und 2 mit partieller LD) eine behandlungsbedingte Pankreatitis auf. In der Anamnese aller Patienten gab es Pankreatitis und Hypertriglyceridämie. Es wurde vermutet, dass ein abruptes Absetzen bzw. die Nichteinhaltung der Metreleptin-Dosierung bei 2 Patienten zum Auftreten der Pankreatitis beigetragen haben. Als Ursache der Pankreatitis wurden bei diesen Patienten die Rückkehr der Hypertriglyceridämie und das damit erhöhte Pankreatitis-Risiko bei Absetzen eines wirksamen Arzneimittels gegen Hypertriglyceridämie angenommen.

Hypoglykämie

Metreleptin kann die Insulinresistenz bei Diabetikern verringern, was bei Patienten mit LD und gleichzeitig bestehendem Diabetes zu Hypoglykämien führen kann. Eine Hypoglykämie, die mit der Behandlung mit Metreleptin in Zusammenhang steht, trat bei 14,2 % der untersuchten Patienten auf. Alle Berichte über Hypoglykämien bei Patienten mit generalisierter LD und in der Untergruppe mit partieller LD waren leicht und wiesen kein Einsatzmuster auf bzw. hatten keine klinischen Folgen. Allgemein konnte die Mehrheit der Ereignisse durch die Aufnahme von Nahrungsmitteln bewältigt werden, wobei nur relativ wenige Veränderungen an der Dosierung der Antidiabetika erforderlich wurden.

T-Zell-Lymphom

Drei Fälle von T-Zell-Lymphomen wurden in klinischen Studien bei der Anwendung von Metreleptin gemeldet. Alle drei Patienten litten unter einer erworbenen generalisierten LD. Bei zwei dieser Patienten wurde während der Behandlung mit dem Arzneimittel ein peripheres T-Zell-Lymphom diagnostiziert. Beide wiesen vor Beginn der Behandlung eine Immunschwäche und signifikante hämatologische Anomalien einschließlich schwerer Knochenmarksanomalien auf. Ein anderer Fall eines anaplastischen großzelligen Lymphoms wurde bei einem pädiatrischen Patienten gemeldet, der das Arzneimittel erhalten hatte, und der vor der Behandlung keine hämatologischen Anomalien aufwies.

Immunogenität

In klinischen Studien (Studien NIH 991265/20010769 und FHA101) lag die ADA-Quote bei den Patienten mit generalisierter und mit partieller LD mit verfügbaren Daten bei 88 % (65 von 74 Patienten). Eine blockierende Aktivität der Reaktion zwischen Metreleptin und einem

rekombinanten Leptinrezeptor wurde *in vitro* im Blut eines Großteils einer ausgedehnten Patientengruppe beobachtet (98 von 102 Patienten bzw. 96 %), wobei die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Metreleptin nicht eindeutig festgestellt werden konnten.

Bei 5 Patienten mit generalisierter LD traten schwerwiegende bzw. schwere Infektionen auf, die zeitlich mit einer blockierenden Aktivität gegen Metreleptin von > 80 % einhergingen. Zu diesen Ereignissen gehörten eine schwerwiegende und schwere Appendizitis bei einem Patienten, schwerwiegende und schwere Pneumonie bei zwei Patienten, eine einzelne schwerwiegende und schwere Sepsis und nicht schwerwiegende, schwere Gingivitis bei einem Patienten und 6 Ereignisse mit schwerwiegender und schwerer Sepsis bzw. Bakteriämie sowie eine nicht schwerwiegende, schwere Ohrinfektion bei einem Patienten. Eine schwerwiegende und schwere Blinddarmentzündung ging zeitlich mit einer blockierenden Aktivität gegen Metreleptin bei einem Patienten mit partieller LD, der nicht zur Untergruppe mit partieller LD gehörte, einher. Obwohl in einem zeitlichen Zusammenhang stehend, kann auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenzlage eine direkte Beziehung zur Metreleptin-Behandlung weder eindeutig bestätigt noch in Abrede gestellt werden. LD-Patienten mit blockierender Aktivität gegen Metreleptin und gleichzeitigen Infektionen sprachen auf eine Standardbehandlung an (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 3,4 % der Patienten mit LD, die mit Metreleptin behandelt wurden, gemeldet. Alle Ereignisse, die im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten mit LD gemeldet wurden, waren von ihrem Schweregrad her leicht oder mäßig und keines führte zu einem Abbruch der Behandlung. Die meisten Ereignisse traten während der ersten 1 – 2 Monate nach Beginn der Behandlung auf.

Kinder und Jugendliche

In zwei abgeschlossenen klinischen Studien (NIH 991265/20010769 und FHA101) wurden 52 Patienten im Kindesalter (4 in der Untergruppe mit partieller LD und 48 mit generalisierter LD) eingeschlossen und erhielten Metreleptin. Bei Kindern unter 2 Jahren liegen nur begrenzte klinische Daten für Patienten mit generalisierter LD vor, ebenso wie für Patienten unter 12 Jahren mit partieller LD.

Insgesamt sind die Sicherheit und Verträglichkeit von Metreleptin bei Kindern und Erwachsenen ähnlich.

Bei Patienten mit generalisierter LD war das Auftreten von Nebenwirkungen unabhängig vom Alter vergleichbar. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 2 Patienten berichtet, nämlich Verschlechterung der Hypertonie und anaplastisches großzelliges Lymphom.

Bei Patienten mit partieller LD ist die Beurteilung nach Altersgruppen aufgrund der geringen Stichprobengröße begrenzt. Es wurden keine Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten in der Untergruppe mit partieller LD gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einem Fall nach der Markteinführung erhielt ein Säugling 8 Monate lang eine 10-fache Überdosis von Metreleptin. In diesem Fall ging die lang anhaltende Überdosierung mit einer schweren Anorexie einher, die zu Vitamin- und Zinkmangel, Eisenmangelanämie, Proteinkalorienmangelernährung und einer zu geringen Gewichtszunahme führte, was nach einer unterstützenden Behandlung und Dosisanpassung abklang.

Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin überwacht werden und eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Aminosäuren und Derivate, ATC-Code: A16AA07

Wirkmechanismus

Metreleptin ahmt die physiologischen Wirkungen von Leptin nach, indem es sich an den menschlichen Leptinrezeptor, der zu den Rezeptoren der Zytokinfamilie Klasse I, die den JAK/STAT-Signalweg nutzen, gehört, bindet und diesen aktiviert.

Es wurden nur die metabolischen Effekte von Metreleptin untersucht. Auswirkungen auf die Verteilung von Unterhautfett sind nicht zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Metreleptin wurde in einer offenen einarmigen Studie (Studie NIH 991265/20010769) bei Patienten mit angeborener oder erworbener generalisierter LD oder familiärer oder erworbener partieller LD untersucht. Patienten konnten aufgenommen werden, wenn sie älter als 6 Monate waren, einen Leptinspiegel von < 12 ng/ml und mindestens eine der folgenden drei metabolischen Anomalien aufwiesen:

- Diabetes mellitus oder
- Nüchterninsulinkonzentration > 30 μ U/ml oder
- Nüchtern-Triglyceridkonzentration $> 2,26$ mmol/l oder postprandial erhöhte Triglyceride $> 5,65$ mmol/l

Die beiden primären Wirksamkeitsendpunkte in dieser Studie wurden wie folgt definiert:

- die tatsächliche Änderung von HbA1c gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten und
- die prozentuale Veränderung des Serumtriglyceridwerts im nüchternen Zustand gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten

Die Studie NIH 991265/20010769 wurde über 14 Jahre durchgeführt, wobei die primären Wirksamkeitsbewertungen sowohl bei Patienten mit generalisierter LD als auch bei Patienten mit partieller LD nach einer 12-monatigen Behandlung durchgeführt wurden. Während der NIH-Studie wurden mehrere Dosierungsschemata untersucht, was zu der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Dosierung führte.

Begleitende antidiabetische und lipidsenkende Dosierungsschemata wurden während der Studie nicht konstant gehalten, wobei sich in den Analysen keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Patienten, bei denen keine Erhöhungen oder Ergänzungen ihrer antidiabetischen oder lipidsenkenden Behandlungen vorgenommen wurden, und der gesamten Studienpopulation, ergaben.

Generalisierte LD

45 (68 %) der 66 untersuchten Patienten mit generalisierter LD hatten eine angeborene generalisierte LD und 21 (32 %) eine erworbene generalisierte LD. Insgesamt waren 51 (77 %) Patienten weiblich, 31 (47 %) waren kaukasoid, 11 (17 %) lateinamerikanisch und 16 (24 %) negrid. Das mediane Alter zu Studienbeginn betrug 15 Jahre (Bereich: 1-68 Jahre), wobei 45 (68 %) Patienten unter 18 Jahre alt waren. Die mediane Leptinkonzentration im Nüchternzustand betrug zu Beginn 1,0 ng/ml bei Männern (Bereich: 0,3-3,3 ng/ml) und 1,1 ng/ml bei Frauen (Bereich: 0,2-5,3 ng/ml), Messung mit der RIA Testmethode von LINCO.

Die mediane Dauer der Behandlung mit Metreleptin betrug 4,2 Jahre (Bereich: 3,4 Monate-13,8 Jahre). Das Arzneimittel wurde entweder einmal täglich oder zweimal täglich (in zwei gleichen Dosen) subkutan injiziert. Die gewichtete durchschnittliche Tagesdosis (d. h. die durchschnittliche Dosis unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer bei unterschiedlichen Dosen) betrug für die 48 Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg 2,6 mg bei Männern und 5,2 mg bei Frauen im ersten Behandlungsjahr und 3,7 mg bei Männern und 6,5 mg bei Frauen über den gesamten Studienzeitraum. Für die 18 Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als oder genau 40 kg betrug die gewichtete durchschnittliche Tagesdosis 2,0 mg bei Männern und 2,3 mg bei Frauen im ersten Behandlungsjahr und 2,5 mg bei Männern und 3,2 mg bei Frauen über den gesamten Studienzeitraum.

Tabelle 8 Primäre Ergebnisse der offenen einarmigen Studie (NIH 991265/20010769) an auswertbaren Patienten mit generalisierter LD, die mit Metreleptin behandelt wurden, nach 12 Monaten

Parameter	n	Ausgangswert	Änderung gegenüber Ausgangswert nach 12 Monaten
HbA1c (%)	59		
Mittelwert (SA)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
P			< 0,001
Nüchtern-Triglyceride (mmol/l)	58		
Mittelwert (SA)		14,7 (25,6)	-32,1 % (71,28)
P			0,001

SA = Standardabweichung

Unter den 45 Patienten mit generalisierter LD, die einen HbA1c-Ausgangswert von 7 % oder mehr aufwiesen und deren Daten nach 12 Monaten verfügbar waren, betrug der mittlere (SA) HbA1c-Ausgangswert 9,6 % (1,63) und die mittlere HbA1c-Senkung lag nach 12 Monaten bei 2,8 %. Unter den 24 Patienten mit generalisierter LD, die einen Ausgangswert der Triglyceride von 5,65 mmol/l oder mehr aufwiesen und deren Daten nach 12 Monaten verfügbar waren, betrug der mittlere (SA) Triglyceridausgangswert 31,7 mmol/l (33,68) und der mittlere prozentuale Rückgang des Triglyceridwerts lag nach 12 Monaten bei 72 %.

16 (41 %) der 39 Patienten mit generalisierter LD, die zu Beginn der Studie Insulin erhielten, konnten die Insulinbehandlung nach Beginn der Behandlung mit Metreleptin vollständig beenden. Die meisten dieser Patienten (13 von 16) konnten die Insulinbehandlung innerhalb des ersten Jahres ihrer Metreleptinbehandlung beenden. 7 (22 %) der 32 Patienten mit generalisierter LD, die zu Beginn der Studie orale Antidiabetika erhalten hatten, konnten deren Einnahme beenden. Insgesamt 8 (24 %) der 34 Patienten mit generalisierter LD, die zu Studienbeginn lipidsenkende Arzneimittel erhielten, beendeten deren Einnahme während der Behandlung mit Metreleptin.

Es gab Hinweise auf eine Verbesserung der Nieren- und Leberfunktion bei Patienten mit generalisierter LD, die mit Metreleptin behandelt wurden. Bei den 24 Patienten, deren Nierenwerte

verfügbar waren, betrug die mittlere Veränderung der Proteinausscheidungsrate im Vergleich zum Ausgangswert (1.675,7 mg/24 h) nach 12 Monaten -906,1 mg/24 h. Bei den 43 Patienten, deren Leberwerte verfügbar waren, hatte sich nach 12 Monaten der Mittelwert der Alaninaminotransferase im Vergleich zum Ausgangswert (112,5 U/l) um -53,1 U/l verändert und der der Aspartataminotransferase im Vergleich zum Ausgangswert (75,3 U/l) um -23,8 U/l.

Untergruppe mit partieller LD

Eine Untergruppe von Patienten mit partieller LD mit den Ausgangswerten TG \geq 5,65 mmol/l und/oder HbA1c \geq 6,5 % wurde betrachtet. 27 (87 %) der 31 ausgewerteten Patienten aus der Untergruppe mit partieller LD hatten eine familiäre partielle LD und 4 (13 %) eine erworbene partielle LD. Insgesamt waren 30 (97 %) Patienten weiblich, 26 (84 %) waren kaukasoid, 2 (7 %) lateinamerikanisch und 0 negrid. Das mediane Alter zu Studienbeginn betrug 38 Jahre (Bereich: 15-64 Jahre), wobei 5 (16 %) Patienten unter 18 Jahre alt waren. Die mediane Leptinkonzentration im Nüchternzustand betrug bei Studienbeginn 5,9 ng/ml (1,6-16,9), Messung mit der RIA Testmethode von LINCO.

Die mediane Dauer der Behandlung mit Metreleptin betrug 2,4 Jahre (Bereich: 6,7 Monate -14,0 Jahre). Das Arzneimittel wurde entweder einmal täglich oder zweimal täglich (in zwei gleichen Dosen) subkutan injiziert. Die gewichtete durchschnittliche Tagesdosis (d. h. die durchschnittliche Dosis unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer bei unterschiedlichen Dosen) betrug für alle 31 Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg 7,0 mg im ersten Behandlungsjahr und 8,4 mg über den gesamten Studienzeitraum.

Tabelle 9 Primäre Ergebnisse der Studie (NIH 991265/20010769) der auswertbaren Patienten in der Untergruppe mit partieller LD, die mit Metreleptin behandelt wurden, nach 12 Monaten

Parameter	n	Ausgangswert	Änderung gegenüber Ausgangswert nach 12 Monaten
HbA1c (%)	27		
Mittelwert (SA)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Nüchtern-Triglyceride (mmol/l)	27		
Mittelwert (SA)		15,7 (26,42)	-37,4 % (30,81)
P			< 0,001

SA = Standardabweichung

Unter den 15 Patienten in der Untergruppe mit partieller LD, die einen Triglyceridausgangswert von 5,65 mmol/l oder mehr aufwiesen und deren Daten nach 12 Monaten verfügbar waren, betrug der mittlere (SA) Triglyceridwert bei Studienbeginn 27,6 mmol/l (32,88) und der mittlere prozentuale Rückgang des Triglycerid-Werts lag nach 12 Monaten bei 53,7 %.

Unter den 18 Patienten in der Untergruppe mit partieller LD, die einen HbA1c-Ausgangswert von 8 % oder mehr aufwiesen und deren Daten nach 12 Monaten verfügbar waren, betrug der mittlere (SA) HbA1c-Ausgangswert 9,9 % (1,59) und der mittlere Rückgang des HbA1c-Werts nach 12 Monaten 1,3 %.

Kinder und Jugendliche

In der Gruppe mit generalisierter LD war die Anzahl der Patienten nach Altersgruppen wie folgt verteilt: 5 Patienten < 6 Jahren (einschließlich eines einzelnen Patienten < 2 Jahren), 12 Patienten \geq 6 bis < 12 Jahren und 28 Patienten \geq 12 bis < 18 Jahren; in der Untergruppe mit partieller LD gab es keine Patienten < 12 Jahren und 4 Patienten \geq 12 bis < 18 Jahren.

In der Gruppe mit generalisierter LD wurden in allen Altersgruppen \geq 6 Jahren ein mittlerer Rückgang des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert festgestellt; die mittleren Rückgänge bis zum Ablauf von 12 Monaten/letzter Beobachtungswert (Last-Observation Carried-Forward-Methode (LOCF)) waren in den beiden älteren Altersgruppen ähnlich (-1,1 % und -2,6 %). Die mittlere Veränderung bei den 5 Patienten < 6 Jahren betrug 0,2 %. Diese Unterschiede zwischen den Altersgruppen hängen wahrscheinlich mit den Unterschieden im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn zusammen, der bei Patienten < 6 Jahren (5,7 %) im Normbereich lag und bei Patienten \geq 6 bis < 12 Jahren (6,4 %) niedriger war als in der Gruppe mit höherem Alter (9,7 %). Die mittlere Abnahme bei den Triglyceriden in der Gruppe mit generalisierter LD vom Ausgangspunkt bis zum Ablauf von 12 Monaten/LOCF wurde in allen Altersgruppen festgestellt, wobei die größeren mittleren Veränderungen in der älteren Altersgruppe (-42,9 %) im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen (-10,5 % und -14,1 %) beobachtet wurden.

Unter den 4 Patienten in der Untergruppe mit partieller LD zwischen 12 und 18 Jahren betrug die mittlere Veränderung bis zum Ablauf von 12 Monaten/LOCF bei HbA1c -0,7 % und bei den Triglyceriden -55,1 %.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Myalepta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Lipodystrophie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es liegen nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie vor, deshalb wurde keine formale Dosis-Wirkungs-Analyse durchgeführt.

Resorption

Die Spitzenkonzentration von Serumleptin (endogenes Leptin und Metreleptin) (C_{max}) trat bei gesunden erwachsenen Probanden ungefähr 4,0 Stunden nach der subkutanen Injektion von Einzeldosen im Bereich von 0,1 bis 0,3 mg/kg ein. In einer unterstützenden Studie an LD-Patienten betrug die mediane T_{max} nach einmaliger Verabreichung von Metreleptin 4 Stunden (Bereich: 2 bis 6 Stunden; N = 5).

Verteilung

In Studien an gesunden erwachsenen Probanden betrug das Verteilungsvolumen von Leptin nach intravenöser Anwendung von Metreleptin (endogenes Leptin und Metreleptin) ungefähr das 4- bis 5-Fache des Plasmavolumens; die Volumina (Mittelwert \pm Standardabweichung) betrugen 370 ± 184 ml/kg, 398 ± 92 ml/kg und 463 ± 116 ml/kg für Dosen mit 0,3, 1,0 bzw. 3,0 mg/kg/Tag.

Biotransformation

Es wurden keine formalen Stoffwechseluntersuchungen durchgeführt.

Elimination

Die nicht-klinischen Daten deuten darauf hin, dass die Eliminierung von Metreleptin hauptsächlich über die Ausscheidung durch die Nieren stattfindet, ohne dass es einen offensichtlichen Beitrag des systemischen Metabolismus oder Abbau gibt. Nach der Injektion einzelner subkutaner Dosen von 0,01 bis 0,3 mg Metreleptin/kg bei gesunden erwachsenen Probanden betrug die Halbwertszeit 3,8 bis 4,7 Stunden. Nach intravenöser Anwendung wurde an gesunden Probanden gezeigt, dass die Metreleptin-Clearance 79,6 ml/kg/h beträgt. Die Metreleptin-Clearance scheint bei Vorhandensein von ADAs verzögert abzulaufen. Bei höheren ADA-Werten wird eine größere Akkumulation beobachtet. Dosisanpassungen sollten je nach klinischem Ansprechen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Die nichtklinischen Daten deuten darauf hin, dass die Eliminierung von Metreleptin hauptsächlich über die Ausscheidung durch die Nieren stattfindet, ohne dass es einen offensichtlichen Beitrag des systemischen Metabolismus oder Abbau gibt. Deshalb kann die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert sein.

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Body-Mass-Index

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien zur Bewertung der Auswirkungen von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft oder Body-Mass-Index auf die Pharmakokinetik von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren über die durch ein Übermaß der zu erwartenden pharmakodynamischen Reaktionen wie Appetitlosigkeit und Verlust an Körpergewicht hinaus, erkennen.

Es wurden keine Zweijahres-Kanzerogenitätsstudien an Nagern durchgeführt. Metreleptin weist kein genotoxisches Potential auf und es wurden keine proliferativen oder präneoplastischen Läsionen bei Mäusen oder Hunden nach einer Behandlung über bis zu 6 Monaten beobachtet.

An Mäusen durchgeführte Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine nachteiligen Auswirkungen auf die Paarung, Fertilität oder embryofetale Entwicklung bis zur maximal untersuchten Dosis, die ungefähr dem 15-Fachen der maximal empfohlenen klinischen Dosis, bezogen auf die Körperoberfläche eines 60 kg schweren Patienten, entsprach.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Mäusen verursachte Metreleptin bei allen untersuchten Dosierungen eine verlängerte Trächtigkeit und Dystokie, beginnend bei ungefähr der Dosis, die der maximal empfohlenen klinischen Dosis bezogen auf die Körperoberfläche eines 60 kg schweren Patienten entsprach. Eine verlängerte Trächtigkeit führte zum Tod einiger Weibchen während der Geburt und zu einem geringeren Überleben der Nachkommen in der Zeit unmittelbar nach der Geburt. Es wird davon ausgegangen, dass diese Befunde indirekt mit der Pharmakologie von Metreleptin zusammenhängen, die zu einer Unterernährung der behandelten Tiere führte und

möglicherweise auch zu einer hemmenden Wirkung auf spontane und Oxytocin-induzierte Kontraktionen, wie dies an Streifen von humanem Myometrium beobachtet wurde, die Leptin ausgesetzt waren. Ein vermindertes mütterliches Körpergewicht wurde von Beginn der Trächtigkeit und über die gesamte Laktationsperiode bei allen Dosen beobachtet und führte zu einem verringerten Gewicht der Nachkommen bei der Geburt, das bis ins Erwachsenenalter anhielt. Es wurden jedoch keine Entwicklungsstörungen beobachtet und die Fortpflanzungsfähigkeit der ersten oder zweiten Generationen war bei keiner Dosis beeinträchtigt.

Im Rahmen der Studien zur Reproduktionstoxizität wurden keine toxikokinetischen Analysen durchgeführt. Allerdings zeigten separate Studien, dass die Metreleptin-Exposition des Mausfötus nach subkutaner Metreleptin-Injektion an trächtigen Mäusen gering war ($< 1\%$). Die systemische Exposition (AUC; area under the concentration time curve) gegenüber Metreleptin lag bei trächtigen Mäusen nach der subkutanen Injektion von 10 mg Metreleptin/kg ungefähr 2-bis 3-mal über der nicht-trächtiger Mäuse. Ein 4-5-facher Anstieg der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) wurde bei trächtigen Mäusen im Vergleich zu nicht-trächtigen Mäusen ebenfalls beobachtet. Die bei trächtigen Tieren beobachtete größere Metreleptin-Exposition und längere $t_{1/2}$ kann mit einer verringerten Ausscheidungskapazität durch Bindung an lösliche Leptinrezeptoren zusammenhängen, die bei trächtigen Mäusen in höheren Konzentrationen festgestellt wurde.

Es wurden keine Studien durchgeführt, bei denen Metreleptin direkt an Jungtiere verabreicht wurde. In publizierten Studien hat die Behandlung von euleptinämischen präpubertären weiblichen Mäusen mit Leptin allerdings zu einem früheren Einsetzen der Pubertät geführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin
Saccharose
Polysorbat 20
Glutaminsäure
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke muss das Arzneimittel sofort verwendet werden und darf nicht für eine zukünftige Verwendung aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Myalepta 3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Durchstechflasche aus Glas vom Typ I (3 ml) mit einem Stopfen aus Chlorobutylgummi und einer Aluminium-Bördelkappe/einer abnehmbaren roten Kunststoffschutzkappe.

Myalepta 5,8 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Durchstechflasche aus Glas vom Typ I (3 ml) mit einem Stopfen aus Chlorobutylgummi und einer Aluminium-Bördelkappe/einer abnehmbaren blauen Kunststoffschutzkappe.

Myalepta 11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Durchstechflasche aus Glas vom Typ I (5 ml) mit einem Stopfen aus Chlorobutylgummi und einer Aluminium-Bördelkappe/einer abnehmbaren weißen Kunststoffschutzkappe.

Packungsgrößen mit 1 oder 30 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient erhält je nach Packungsgröße einen Umkarton mit 1 oder 30 Durchstechflasche(n) mit Myalepta, die bis zum Tag der Verwendung im Kühlschrank gelagert werden müssen.

Der Patient erhält außerdem separat das Lösungsmittel zur Rekonstitution (d. h. Wasser für Injektionszwecke), die Spritzen/Nadeln zur Rekonstitution, die Spritzen/Nadeln zur Anwendung, die Alkoholreinigungstupfer und ein durchstichsicheres Behältnis.

Anleitung zur Rekonstitution

1. Die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank nehmen und die Durchstechflasche vor der Rekonstitution 10 Minuten auf Raumtemperatur (20 °C-25 °C) erwärmen lassen.
2. Eine Sichtprüfung der Durchstechflasche mit dem Arzneimittel durchführen. Der Kuchen aus dem lyophilisierten Pulver sollte intakt sein und eine weiße Farbe haben.
3. Rekonstitution:

Myalepta 3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

0,6 ml Wasser für Injektionszwecke mit einer 1 ml Spritze mit einer Nadel mit einem Durchmesser von 21 G oder weniger aufziehen. Nicht mit anderen Verdünnungsmitteln rekonstituieren.

Myalepta 5,8 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1,1 ml Wasser für Injektionszwecke mit einer 3 ml-Spritze mit einer Nadel mit einem Durchmesser von 21 G oder weniger aufziehen. Nicht mit anderen Verdünnungsmitteln rekonstituieren.

Myalepta 11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2,2 ml Wasser für Injektionszwecke mit einer 3 ml-Spritze mit einer Nadel mit einem Durchmesser von 21 G oder weniger aufziehen. Nicht mit anderen Verdünnungsmitteln rekonstituieren.

4. Die Nadel in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver durch die Mitte des Stopfens einführen und den Lösungsmittelstrom zur Vermeidung übermäßigen Schäumens gegen die Wand der Durchstechflasche richten.

5. Die Nadel und die Spritze aus der Durchstechflasche ziehen und den Inhalt **vorsichtig schwenken**, bis die Flüssigkeit klar ist. **Nicht schütteln oder kräftig aufrühren**. Bis die rekonstituierte Lösung klar wird, vergehen weniger als 5 Minuten. Bei ordnungsgemäßer Mischung sollte die rekonstituierte Myalepta-Lösung klar und farblos sein und auch keine Klumpen, trockenes Pulver, Blasen oder Schaum enthalten. Die Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder wenn Schwebstoffe enthalten sind.
6. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 5 mg Metreleptin.
7. Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

Mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiertes Myalepta ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und sollte sofort verwendet werden.

Entsorgung

Nicht verwendete rekonstituierte Lösung darf nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Myalepta 3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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

Myalepta 5,8 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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

Myalepta 11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Juli 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.