

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myalepta 3 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Myalepta 5,8 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Myalepta 11,3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Myalepta 3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 3 mg metreleptin*.

Efter beredning med 0,6 ml vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 6.6) innehåller varje ml 5 mg metreleptin.

Myalepta 5,8 mg pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 5,8 mg metreleptin*.

Efter beredning med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 6.6) innehåller varje ml 5 mg metreleptin.

Myalepta 11,3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 11,3 mg metreleptin*.

Efter beredning med 2,2 ml vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 6.6) innehåller varje ml 5 mg metreleptin.

*Metreleptin är en rekombinant human leptinanalogue (framställs i Escherichia coli-celler med rekombinant DNA-teknik för att bilda rekombinant metionyl-humanleptin).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Vit frystorkad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myalepta är avsett som komplement till diet som ersättningsbehandling för att behandla komplikationer av leptinbrist hos patienter med lipodystrofi:

- med bekräftad medfödd generaliserad lipodystrofi (Berardinelli-Seips syndrom) eller förvärvad generaliserad lipodystrofi (Lawrence syndrom) hos vuxna och barn i åldern 2 år och äldre

- med bekräftad familjär partiell lipodystrofi eller förvärvad partiell lipodystrofi (Barraquer-Simons syndrom) hos vuxna och barn i åldern 12 år och äldre som inte uppnått tillräcklig metabol kontroll på standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska inledas och följas upp av en läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av metabola sjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade dagliga dosen metreleptin baseras på kroppsvikt enligt tabell 1.

För att säkerställa att patienter och vårdare förstår vilken dos som ska injiceras ska förskrivaren förskriva den lämpliga dosen i både milligram och volymen i milliliter. För att undvika felmedicinering inklusive överdosering ska riktlinjerna för dosberäkning och dosjustering nedan följas. Kontroll av patientens självinjektionsteknik rekommenderas var 6:e månad under användningen av Myalepta.

Dosen ska alltid beräknas utgående från patientens faktiska kroppsvikt vid behandlingsstart.

Tabell 1 Rekommenderad metreleptindos

Utgångsvikt	Startdos/dag (injektionsvolym)	Dosjusteringar (injektionsvolym)	Maximal dos/dag (injektionsvolym)
Manliga och kvinnliga patienter ≤ 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)
manliga patienter > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) till 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
kvinnliga patienter > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) till 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Dosjusteringar

Baserat på kliniskt svar (t.ex. otillräcklig metabol kontroll) eller andra faktorer (t.ex. toleransproblem, överdriven viktnedgång särskilt hos pediatrika patienter) kan dosen minskas eller ökas till den maximala dosen som anges i tabell 1. Den maximala tolererade dosen kan vara lägre än den maximala dagliga dosen som anges i tabell 1, vilket kan visa sig genom alltför stor viktnedgång, trots att det metabola svaret är ofullständigt.

Minimalt kliniskt svar definieras som minst:

- 0,5 % minskning av HbA_{1c} och/eller 25 % minskning av insulinbehovet och/eller
- 15 % minskning av triglycerider

Om kliniskt svar inte ses efter 6 månaders behandling ska läkaren säkerställa att patienten följer injektionstekniken, får rätt dos och följer sin diet. En dosökning före utsättande av behandlingen ska övervägas.

Dosökningar av metreleptin till vuxna och barn baserat på ofullständigt kliniskt svar kan övervägas efter minst 6 månaders behandling, vilket ger utrymme för att minska samtidig behandling med insulin, antidiabetika och/eller lipidsänkande läkemedel.

Minskningar av HbA_{1c} och triglycerider ses kanske inte hos barn, eftersom metabola avvikelser kanske inte föreligger i början av behandlingen. De flesta barn förväntas behöva dosökning per kg, särskilt när

de uppnår puberteten. Ökande avvikelser av triglycerider och HbA_{1c} som kan kräva en dosökning kan ses. Dosjusteringar hos barn utan metabola avvikelser ska primärt baseras på viktförändring.

Dosökningar ska inte göras oftare än var 4:e vecka. Dosminskningar på basis av viktnskning kan göras veckovis.

Det finns risk för hypoglykemi hos Myalepta-behandlade patienter som får diabetesbehandling. Stora dosminskningar på 50 % eller mer av basinsulin kan behövas i början av behandlingen. När insulinbehovet har stabiliserats, kan dosjusteringar av andra diabetesbehandlingar också behövas hos vissa patienter för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Utsättning hos patienter med risk för bukspottkörtelinflammation

När Myalepta sätts ut hos patienter med riskfaktorer för bukspottkörtelinflammation (t.ex. bukspottkörtelinflammation i anamnesen, svår hypertriglyceridemi), rekommenderas nedtrappning av dosen under en tvåveckorsperiod tillsammans med en lågfettdiet. Under nedtrappningen ska triglyceridnivåerna följas upp och insättande eller dosjustering av lipidsänkande läkemedel övervägas vid behov. Tecken och/eller symtom som överensstämmer med bukspottkörtelinflammation ska föranleda en lämplig klinisk utvärdering (se avsnitt 4.4).

Missad dos

Om en patient missar en dos ska dosen ges så snart det upptäcks att dosen uteblivit och det normala doseringsschemat ska återupptas nästa dag.

Särskilda populationer

Äldre

Kliniska studier med metreleptin omfattade inte ett tillräckligt antal patienter i åldern 65 år och äldre för att fastställa om de svarar på ett annat sätt än yngre patienter. I allmänhet ska dosbestämning och -justering för äldre patienter ske med försiktighet trots att ingen specifik dosjustering rekommenderas.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Metreleptin har inte undersökts hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för metreleptin för barn i åldern 0–2 år med generaliserad lipodystrofi och barn i åldern 0–12 år med partiell lipodystrofi har inte fastställts. Endast mycket begränsade data finns tillgängliga vad gäller barn med generaliserad lipodystrofi, särskilt för barn under 6 år.

Administreringssätt

Subkutan användning.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska lära patienter och vårdare bereda läkemedlet och använda korrekt subkutan injektionsteknik för att undvika intramuskulär injektion hos patienter med minimal subkutan fettvävnad.

Patienter och/eller vårdare ska bereda och injicera den första dosen av läkemedlet under övervakning av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

Injektionen ska ges vid samma tid varje dag. Den kan ges vilken tid som helst på dygnet oberoende av måltider.

Den beredda lösningen ska injiceras i buken, låret eller överarmen. Det rekommenderas att patienter byter injektionsställe varje dag när de injicerar i samma område. Doser som överskrider 1 ml kan ges som två injektioner (den totala dygnsdosen uppdelad i två lika stora doser) för att minimera eventuellt

obehag vid injektionsstället på grund av injektionens volym. När doser delas på grund av volymen kan doserna ges efter varandra på olika injektionsställen.

När små doser/volymer ordineras (till exempel till barn) kommer injektionsflaskan fortfarande att vara nästan fylld med läkemedel när dosen har dragits upp. Rester av den färdigberedda produkten ska kasseras efter användningen.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 och i informationen för patienter i bipacksedeln (avsnitt 7).

Tabell 2 Beräkning av startdos

Vikt och kön	Beräkning av startdos
För manliga och kvinnliga patienter ≤ 40 kg dos en gång dagligen	$\text{Vikt (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{Patientens startdos/dag i mg}$ $\text{Vikt (kg)} \times 0,012 \text{ ml/kg} = \text{Injektionsvolym för patientens startdos/dag i ml}$ Exempel: Patient som väger 25 kg börjar med 0,06 mg/kg Myalepta. Individuell dos = 1,5 mg Patient som väger 25 kg börjar med 0,012 ml/kg = 0,3 ml Myalepta-injektionslösning.
För manliga patienter > 40 kg dos en gång dagligen	Patientens dos en gång dagligen i mg = 2,5 mg Injektionsvolym en gång dagligen = 0,5 ml
För kvinnliga patienter > 40 kg dos en gång dagligen	Patientens dos en gång dagligen i mg = 5 mg Injektionsvolym en gång dagligen = 1 ml

Tabell 3 Spruta som behövs för beredning av Myalepta med vatten för injektionsvätskor

Spruta	Nålens storlek (G) och längd
<u>Myalepta 3 mg pulver till injektionsvätska, lösning</u>	
1,0 ml	21 G 40 mm nål
<u>Myalepta 5,8 mg pulver till injektionsvätska, lösning</u>	
3,0 ml	21 G 40 mm nål
<u>Myalepta 11,3 mg pulver till injektionsvätska, lösning</u>	
3,0 ml	21 G 40 mm nål

Tabell 4 Injektionsspruta som behövs för varje Myalepta-dos

Spruta	Nålens storlek (G) och längd	Dosintervall av Myalepta som ska injiceras
0,3 ml/100 E insulinspruta	31 G 8 mm nål	För doser på: ≤ 1,5 mg/≤ 0,3 ml volym dagligen
1,0 ml	30 G 13 mm nål	För doser på: > 1,5–5 mg/0,3–1,0 ml volym dagligen
3,0 ml	30 G 13 mm nål	För doser på: > 5–10 mg/> 1,0 ml volym dagligen

För patienter som väger < 40 kg ska den faktiska kroppsvikten vid behandlingsstart användas för att beräkna dosen; för patienter som väger ≤ 25 kg, se tabell 5 för startdosen.

Tabell 5 Konversionstabell för 0,3 ml/100 E insulinspruta

Barnets vikt	Dos av Myalepta	Faktisk mängd lösning*	Avrundad mängd lösning	Enhetsmåttvolym i 0,3 ml injektionsspruta
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

*Obs: Startdos och dosinkrement ska avrundas nedåt till närmaste 0,01 ml.

Dosering av Myalepta en gång dagligen kan ökas stegvis enligt Tabell 6 upp till maximal daglig dos.

Tabell 6 Beräkning av dosjustering

Justera dosen enligt följande (vid behov)	Åtgärd
Manliga och kvinnliga patienter ≤ 40 kg	Vikt (kg) x 0,02 mg/kg = dosjustering i mg Total daglig injektionsvolym är total dos i mg delat med 5. Exempel: En patient som väger 15 kg börjar med 0,06 mg/kg Myalepta. Individuell dos = 0,9 mg. Ett dosinkrement på 0,02 mg/kg ökar den dagliga dosen till 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Total daglig injektionsvolym är total dos i mg delat med 5, i detta fall $1,2 \text{ mg} / 5 = 0,24 \text{ ml}$, vilket motsvarar 24 enheter i 0,3 ml insulinsprutan. Den maximala dagliga dosen hos manliga och kvinnliga patienter är 0,13 mg/kg, eller en injektionsvolym på 0,026 ml/kg.

Justera dosen enligt följande (vid behov)	Åtgärd
Både manliga och kvinnliga patienter > 40 kg	För alla patienter som väger mer än 40 kg är en inkrementell justeringsökning av den dagliga dosen 1,25 mg (injektionsvolymen ökar med 0,25 ml). Total daglig injektionsvolym är total dos i mg delat med 5. Exempel: En manlig patient börjar med 2,5 mg Myalepta dagligen. Ett dosinkrement på 1,25 mg ökar den dagliga dosen till 3,75 mg. Total daglig injektionsvolym är $3,75 \text{ mg} / 5 = 0,75 \text{ ml}$. Den maximala dagliga dosen hos manliga och kvinnliga patienter är 10 mg, eller en injektionsvolym på 2 ml.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Data från kliniska studier stödjer inte effekt och säkerhet hos patienter med HIV-relaterad lipodystrofi.

Överkänslighetsreaktioner

Det har förekommit rapporter om generaliserad överkänslighet (t.ex. anafylaxi, nässelutslag eller generaliserade utslag) hos patienter som använt Myalepta (se avsnitt 4.8). Anafylaktiska reaktioner kan uppkomma genast efter administrering av läkemedlet. Om en anafylaktisk reaktion eller någon annan allvarlig allergisk reaktion uppkommer ska administreringen genast avslutas permanent och lämplig behandling inledas.

Akut bukspottkörtelinflammation i samband med utsättande av Myalepta

Bristfällig följsamhet eller plötsligt utsättande av Myalepta kan leda till förvärrad hypertriglyceridemi och relaterad bukspottkörtelinflammation, särskilt hos patienter med riskfaktorer för bukspottkörtelinflammation (t.ex. bukspottkörtelinflammation i anamnesen, svår hypertriglyceridemi) (se avsnitt 4.8). Om en patient utvecklar bukspottkörtelinflammation under behandlingen med metreleptin, rekommenderas att metreleptinbehandlingen fortsätter utan avbrott, eftersom plötsligt utsättande av behandlingen kan förvärra tillståndet. Om behandlingen med metreleptin av någon anledning måste sättas ut, rekommenderas nedtrappning av dosen under en tvåveckorsperiod tillsammans med en lågfettdiet, se avsnitt 4.2. Under nedtrappningen ska triglyceridnivåerna följas upp och insättning eller dosjustering av lipidsänkande läkemedel övervägas vid behov. Tecken och/eller symtom som överensstämmer med bukspottkörtelinflammation ska föranleda en lämplig klinisk utvärdering.

Hypoglykemi vid samtidig användning av insulin och andra diabetesläkemedel

Det finns en risk för hypoglykemi hos Myalepta-behandlade patienter som använder diabetesläkemedel, särskilt insulin eller insulinsekretionsstimulerare (t.ex. sulfonylurea). Stora dosminskningar på 50 % eller mer av basinsulin kan behövas under de första 2 veckorna av behandlingen. När insulinbehovet har stabiliserats, kan dosjusteringar av andra diabetesbehandlingar också behövas hos vissa patienter för att minska risken för hypoglykemi.

Blodsockret ska följas upp noga hos patienter som samtidigt behandlas med insulin, särskilt dem som använder höga doser, eller insulinsekretionsstimulerare och kombinationsbehandling. Patienter och vårdare ska uppmanas vara uppmärksamma på tecken och symtom på hypoglykemi.

I kliniska studier har hypoglykemi hanterats genom intag av mat/dryck och ändring av dosen av diabetesläkemedel. Vid hypoglykemiska händelser som inte är svåra kan hantering genom matintag övervägas som ett alternativ till dosjustering av diabetesläkemedel enligt den behandlande läkarens bedömning.

Växling av injektionsställen rekommenderas hos patienter som behandlas med insulin (eller andra subkutana läkemedel) och Myalepta samtidigt.

T-cellslymfom

Fall av T-cellslymfom (se avsnitt 4.8) har rapporterats vid användning av metreleptin i kliniska studier. Ett orsakssamband mellan läkemedelsbehandlingen och utvecklingen och/eller framskridandet av lymfom har inte fastställts.

Nyttan och riskerna med behandlingen ska övervägas noga hos patienter med förvärvad generaliserad lipodystrofi och/eller hos patienter med signifikanta hematologiska avvikelser (t.ex. leukopeni, neutropeni, benmärgsavvikelser, lymfom och/eller lymfadenopati).

Immunogenicitet

I kliniska studier förekom läkemedelsantikroppar mot metreleptin i mycket vanliga fall (88 %) hos patienterna. En blockerande effekt på reaktionen mellan metreleptin och en rekombinant leptinreceptor har observerats *in vitro* i blodet hos majoriteten av patienterna, men hur detta påverkade effekten av metreleptin kunde inte klart fastställas (se avsnitt 4.8).

Även om det inte bekräftats i kliniska studier skulle neutraliserande antikroppsaktivitet i teorin kunna påverka aktiviteten hos endogent leptin.

Allvarliga och svåra infektioner

Hos patienter med allvarliga och svåra infektioner är det upp till forskrivaren att bedöma om behandlingen med metreleptin ska fortsätta. Ett samband mellan utveckling av en blockering av metreleptin och allvarliga och svåra infektioner kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Autoimmuna sjukdomar

Progression eller skov av autoimmuna sjukdomar, såsom allvarlig autoimmun hepatit, har observerats hos en del patienter som behandlats med Myalepta, men något orsakssamband mellan metreleptinbehandling och progression av autoimmuna sjukdomar har inte fastställts. Noggrann övervakning avseende skov (plötsliga och allvarliga symtom) av underliggande autoimmuna sjukdomar rekommenderas. Den potentiella nyttan och riskerna med Myalepta-behandlingen ska noggrant övervägas för patienter med autoimmuna sjukdomar.

Graviditet

Oplanerade graviditeter kan förekomma på grund av återställande av frisättning av luteiniserande hormon (LH), se avsnitt 4.6.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människor.

Leptin är en cytokin och kan påverka bildningen av cytokrom P450 (CYP450)-enzymer. Eftersom det inte kan uteslutas att metreleptin kan minska exponeringen för CYP3A-substrat via enzyminduktion, kan effekten av hormonella preventivmedel vara nedsatt vid samtidig administrering av metreleptin (se avsnitt 4.6). Därför ska användning av ett extra icke-hormonellt preventivmedel övervägas under behandlingen. Effekten av metreleptin på CYP450-enzymer kan vara kliniskt relevant för CYP450-substrat med smalt terapeutiskt fönster, när dosen justeras individuellt. Vid insättande eller utsättande av metreleptin hos patienter som behandlas med denna typ av läkemedel bör effekten (för t.ex. warfarin) eller läkemedelskoncentrationen (för t.ex. ciklosporin eller teofyllin) följas upp och den individuella dosen av läkemedlet justeras vid behov. När behandling med Myalepta inleds finns det en risk för hypoglykemi hos patienter som använder diabetesläkemedel, särskilt insulin eller insulinsekretionsstimulerare (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska uppmanas att vid behov använda en lämplig preventivmetod under behandlingen med metreleptin. Samtidig användning av Myalepta och hormonella preventivmedel kan minska biotillgängligheten av de hormonella preventivmedlen (se avsnitt 4.5). Kvinnor ska rådats att använda en alternativ icke-hormonell preventivmetod när Myalepta används med hormonella preventivmedel.

Graviditet

Myalepta rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Missfall, dödfödsel och för tidig födsel har rapporterats hos kvinnor som exponerats för metreleptin under graviditeten, men i nuläget finns inga bevis som skulle tyda på ett orsakssamband med behandlingen. Djurstudier har visat en del bevis på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om metreleptin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Endogent leptin förekommer i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Myalepta efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns data som tyder på att metreleptin kan öka fertiliteten på grund av effekter på luteiniserande hormon, vilket kan leda till oplanerad graviditet (se avsnitt 4.4).

Djurstudier visade inga skadliga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Myalepta har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av trötthet och yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 148 patienter med generaliserad och partiell lipodystrofi fick metreleptin under kliniska studier.

Säkerhets- och effektdata analyserades i en undergrupp patienter med partiell lipodystrofi och följande karaktäristika: 12 år eller äldre och leptinnivåer på < 12 ng/ml, TG ≥ 5,65 mmol/l och/eller HbA1c ≥ 8 %.

Biverkningarna som rapporterades hos patienter med generaliserad lipodystrofi och i undergruppen patienter med partiell lipodystrofi listas i tabell 7. Dessutom presenteras också biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen. De vanligaste biverkningarna i kliniska studier var hypoglykemi (14 %) och viktminskning (17 %).

Biverkningstabell

Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA-organsystem och absolut frekvens i tabell 7. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). På grund av antalet patienter med generaliserad och partiell lipodystrofi som behandlats i kliniska studier är det inte möjligt att med säkerhet upptäcka biverkningar som förekommer med en frekvens på < 1 %.

Tabell 7 Biverkningar som rapporterats med Myalepta hos > 1 patient under kliniska studier hos patienter med generaliserad lipodystrofi och i undergruppen patienter med partiell lipodystrofi samt erfarenheter efter marknadsintroduktion

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer			Influensa, lunginflammation
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi	Minskad aptit	Diabetes, hyperfagi, insulinresistens
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Hjärtat			Takykardi
Blodkärl			Djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hosta, andnöd, pleurautgjutning
Magtarmkanalen		Buksmäta, illamående	Smärta i övre delen av buken, diarré, bukspottkörtelinflammation, kräkningar
Hud och subkutan vävnad		Håravfall	Klåda, utslag, nässelutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ledvärk, muskelvärk
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Menorragi	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, blåmärke vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället	Ökad fettvävnad, blödning vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, sjukdomskänsla, perifer svullnad
Undersökningar	Viktninskning	Neutraliserande antikroppar	Avvikande blodsocker, ökade triglyceridvärden i blodet, förekomst av läkemedelsantikroppar, ökat glykolyserat hemoglobin, viktökning

*Global erfarenhet efter marknadsintroduktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Akut bukspottkörtelinflammation i samband med utsättande av metreleptin

I kliniska studier fick 6 patienter (4 med generaliserad lipodystrofi och 2 med partiell lipodystrofi) behandlingsutlöst bukspottkörtelinflammation. Alla patienter hade bukspottkörtelinflammation i anamnesen och hypertriglyceridemi. Plötsligt utsättande och/eller bristfällig följsamhet av metreleptindoseringen misstänktes ha bidragit till uppkomsten av bukspottkörtelinflammation hos 2 patienter. Mekanismen för bukspottkörtelinflammation hos dessa patienter antogs vara återfall av hypertriglyceridemi and därmed ökad risk för bukspottkörtelinflammation i samband med utsättande av effektiv behandling av hypertriglyceridemi.

Hypoglykemi

Metreleptin kan minska insulinresistens hos patienter med diabetes, vilket leder till hypoglykemi hos patienter med lipodystrofi och samtidig diabetes. Hypoglykemi som ansågs stå i samband med metreleptinbehandling uppkom hos 14,2 % av de studerade patienterna. Alla rapporter om hypoglykemi hos patienter med generaliserad lipodystrofi och i undergruppen patienter med partiell lipodystrofi har varit lindriga utan debutmönster eller kliniska följsjukdomar. I allmänhet kunde majoriteten av händelserna hanteras med matintag och endast relativt få ändringar av diabetesläkemedelsdosen förekom.

T-cellslymfom

Tre fall av T-cellslymfom har rapporterats vid användning av metreleptin i kliniska studier. Alla tre patienter hade förvärvat generaliserad lipodystrofi. Två av dessa patienter diagnostiserades med perifert T-cellslymfom medan de använde läkemedlet. Båda hade immunbrist och signifikanta hematologiska avvikelser, bl.a. svåra benmärgsavvikelser, innan behandlingen inleddes. Ett separat fall av anaplastiskt storcellslymfom rapporterades hos en pediatrik patient som använde läkemedlet och inte hade hematologiska avvikelser före behandlingen.

Immunogenicitet

I kliniska studier (studierna NIH 991265/20010769 och FHA101) undersöktes frekvensen av antikroppar mot läkemedel hos patienter med generaliserad lipodystrofi eller partiell lipodystrofi och konstaterades baserat på tillgängliga data vara 88 % (65 av 74 patienter). En blockerande aktivitet av reaktionen mellan metreleptin och en rekombinant leptinreceptor har observerats *in vitro* i blodet hos majoriteten av patienterna i en utökad patientgrupp (98 av 102 patienter eller 96 %), men hur detta påverkade effekten av metreleptin kunde inte klart fastställas.

Allvarliga och/eller svåra infektioner som tidsmässigt kunde kopplas till > 80 % blockering av metreleptin förekom hos 5 patienter med generaliserad lipodystrofi. Dessa händelser omfattade 1 fall av allvarlig och svår blindtarmsinflammation hos 1 patient, 2 fall av allvarlig och svår lunginflammation, ett enda fall av allvarlig och svår blodförgiftning och icke-allvarlig svår

tandköttinflammation hos 1 patient och 6 fall av allvarlig och svår blodförgiftning eller bakteremi och 1 fall av icke-allvarlig svår öroninfektion hos 1 patient. En allvarlig och svår blindtarmsinflammation hade ett tidsmässigt samband med blockering av metreleptin hos en patient med partiell lipodystrofi som inte ingick i undergruppen patienter med partiell lipodystrofi. Även om det fanns ett tidsmässigt samband kan man med föreliggande belägg inte otvetydigt varken bekräfta eller avfärda något direkt samband med metreleptinbehandlingen. Lipodystrofi-patienter med blockering av metreleptin och samtidigt infektioner svarade på standardbehandling (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället rapporterades hos 3,4 % av patienterna med lipodystrofi som behandlades med metreleptin. Alla fall som rapporterats i kliniska studier hos patienter med lipodystrofi har varit lindriga till medelsvåra och inga fall har lett till utsättande av behandlingen. De flesta fallen förekom under de första 1–2 månaderna efter inledning av behandlingen.

Pediatrik population

I två slutförda kliniska studier (NIH 991265/20010769 and FHA101) deltog 52 pediatrika patienter (4 i undergruppen patienter med partiell lipodystrofi och 48 med generaliserad lipodystrofi) som exponerades för metreleptin. Begränsade kliniska data finns för barn under 2 år med generaliserad lipodystrofi och under 12 år med partiell lipodystrofi.

I allmänhet är säkerheten och effekten av metreleptin liknande hos barn och vuxna.

Bland patienter med generaliserad lipodystrofi var den totala förekomsten av biverkningar liknande oberoende av ålder. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 2 patienter: förvärrad hypertoni och anaplastiskt storcellslymfom.

Bland patienter med partiell lipodystrofi är bedömning i olika åldersgrupper begränsad på grund av det låga antalet patienter. Inga biverkningar rapporterades hos pediatrika patienter i undergruppen patienter med partiell lipodystrofi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Finland

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I ett fall efter marknadsintroduktionen exponerades ett spädbarn för en 10-faldig överdos av metreleptin i 8 månader. I detta fall förknippades långvarig överdosering med svår aptitlöshet som orsakade vitamin- och zinkbrist, järnbristanemi, proteinkalorinäringsbrist och dålig viktökning, vilket gick över efter stödjande behandling och dosjustering.

Vid överdosering ska patienter följas upp noga för tecken eller symtom på biverkningar och stödjande behandling ska inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, aminosyror och derivat, ATC-kod: A16AA07

Verkningsmekanism

Metreleptin imiterar de fysiologiska effekterna av leptin genom att binda till och aktivera den humana leptinreceptorn som hör till klass I-cytokingruppen av receptorer som signalerar via JAK/STAT-transduktionsvägen.

Endast de metabola effekterna av metreleptin har studerats. Inga effekter på distributionen av subkutant fett förväntas.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av behandling med metreleptin utvärderades i en öppen enarmsstudie (studie NIH 991265/20010769) hos patienter med medfödd eller förvärvad generaliserad lipodystrofi eller familjär eller förvärvad partiell lipodystrofi. Patienter kunde tas med i studien om de var > 6 månader, hade ett leptinvärde på < 12 ng/ml och hade minst 1 av följande 3 metabola avvikelser:

- Förekomst av diabetes, eller
- Fasteinsulinkoncentration > 30 µU/ml, eller
- Fastetriglyceridkoncentration > 2,26 mmol/l eller postprandiellt förhöjda triglycerider > 5,65 mmol/l

De samprimära effektmåten i denna studie definierades som:

- Faktisk förändring från utgångsläget av HbA1c vid månad 12, och
- Procentuell förändring från utgångsläget av fastetriglycerider i serum vid månad 12

Studien NIH 991265/20010769 genomfördes under 14 år, och de primära effektbedömningarna gjordes hos både patienter med generaliserad lipodystrofi och patienter med partiell lipodystrofi efter 12 månaders behandling. Flera doseringsregimer undersöktes under NIH-studien, vilket resulterade i doseringen som rekommenderas i avsnitt 4.2.

Samtidiga diabetes- och lipidsänkande behandlingar hölls inte konstanta under studien, men analyser visade ingen signifikant skillnad i effekt mellan patienter som inte hade några ökningarna eller tillägg i sina diabetes- eller lipidsänkande behandlingar jämfört med den totala studiepopulationen.

Generaliserad lipodystrofi

Av de 66 patienterna med generaliserad lipodystrofi som deltog hade 45 (68 %) medfödd generaliserad lipodystrofi och 21 (32 %) förvärvad generaliserad lipodystrofi. Totalt 51 (77 %) patienter var kvinnliga, 31 (47 %) vita, 11 (17 %) latinamerikaner och 16 (24 %) svarta. Medianåldern i utgångsläget var 15 år (intervall: 1–68 år) och 45 (68 %) patienter var under 18 år. Medianfasteleptinkoncentrationen var 1,0 ng/ml hos manliga patienter (intervall: 0,3–3,3 ng/ml) och 1,1 ng/ml hos kvinnliga patienter (intervall: 0,2–5,3 ng/ml) med LINCO RIA-testmetoden.

Metreleptinbehandlingens medianlängd var 4,2 år (intervall: 3,4 månader–13,8 år). Läkemedlet gavs subkutant antingen en gång dagligen eller två gånger dagligen (i två lika stora doser). Den viktade genomsnittliga dagliga dosen (d.v.s. den genomsnittliga dosen när behandlingslängden med olika doser beaktas) för de 48 patienterna med utgångskroppsvikt på > 40 kg var 2,6 mg för manliga patienter och 5,2 mg för kvinnliga patienter under det första behandlingsåret och 3,7 mg för manliga

patienter och 6,5 mg för kvinnliga patienter under hela studieperioden. För de 18 patienterna med utgångskroppsvikt ≤ 40 kg var den viktade genomsnittliga dagliga dosen 2,0 mg för manliga patienter och 2,3 mg för kvinnliga patienter under det första behandlingsåret och 2,5 mg för manliga patienter och 3,2 mg för kvinnliga patienter under hela studieperioden.

Tabell 8 Primära resultatmått i en öppen enarmsstudie (NIH 991265/20010769) hos evaluerbara patienter med generaliserad lipodystrofi som behandlades med metreleptin i 12 månader

Parameter	n	Utgångsläge	Förändring från utgångsläget vid månad 12
HbA _{1c} (%)	59		
Genomsnitt (SD)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
P			< 0,001
Fastetriglycerider (mmol/l)	58		
Genomsnitt (SD)		14,7 (25,6)	-32,1 % (71,28)
P			0,001

SD = standardavvikelse

Bland 45 patienter med generaliserad lipodystrofi som hade utgångs-HbA_{1c} på 7 % eller mer och data tillgängliga vid månad 12 var genomsnittligt (SD) utgångs-HbA_{1c} 9,6 % (1,63) och den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} vid månad 12 var 2,8 %. Bland 24 patienter med generaliserad lipodystrofi som hade en utgångstriglyceridnivå på 5,65 mmol/l eller mer och data tillgängliga vid månad 12 var den genomsnittliga (SD) utgångstriglyceridnivån 31,7 mmol/l (33,68) och den genomsnittliga procentuella minskningen av triglycerider vid månad 12 var 72 %.

Bland de 39 patienterna med generaliserad lipodystrofi som fick insulin i utgångsläget kunde 16 (41 %) helt sluta använda insulin efter inledning av metreleptinbehandlingen. De flesta av dessa patienter (13 av 16) kunde sluta använda insulin under det första året av metreleptinbehandling. Av de 32 patienterna med generaliserad lipodystrofi som fick orala diabetesläkemedel i utgångsläget kunde 7 (22 %) sluta använda dem. Totalt 8 (24 %) av de 34 patienterna med generaliserad lipodystrofi som fick lipidsänkande behandlingar i utgångsläget slutade använda dem under metreleptinbehandlingen.

Bevis på förbättrad njur- och leverfunktion sågs hos patienter med generaliserad lipodystrofi som behandlades med metreleptin. Hos 24 patienter med tillgängliga njurdata var den genomsnittliga förändringen i proteinutsöndring vid månad 12 jämfört med utgångsläget (1 675,7 mg/24 timmar) -906,1 mg/24 timmar. Hos 43 patienter med tillgängliga leverdata var de genomsnittliga förändringarna vid månad 12 för alaninaminotransferas jämfört med utgångsläget (112,5 E/l) -53,1 E/l och för aspartataminotransferas jämfört med utgångsläget (75,3 E/l) -23,8 E/l.

Undergrupp med partiell lipodystrofi

En undergrupp patienter med partiell lipodystrofi analyserades avseende vilka som hade TG $\geq 5,65$ mmol/l och/eller HbA_{1c} $\geq 6,5$ % i utgångsläget. Av de 31 patienterna i undergruppen med partiell lipodystrofi som utvärderades hade 27 (87 %) familjär partiell lipodystrofi och 4 (13 %) förvärvad partiell lipodystrofi. Totalt 30 (97 %) patienter var kvinnliga, 26 (84 %) vita, 2 (7 %) latinamerikaner och 0 svarta. Medianåldern i utgångsläget var 38 år (intervall: 15–64 år), 5 (16 %) patienter var under 18 år. Medianfasteptinkoncentrationen i utgångsläget var 5,9 ng/ml (1,6–16,9) med LINCO RIA-testmetoden.

Metreleptinbehandlingens medianlängd var 2,4 år (intervall: 6,7 månader–14,0 år). Läkemedlet gavs subkutan antingen en gång dagligen eller två gånger dagligen (i två lika stora doser). Den viktade genomsnittliga dagliga dosen (d.v.s. den genomsnittliga dosen när behandlingslängden med olika doser beaktas) för alla 31 patienter med utgångskroppsvikt på mer än 40 kg var 7,0 mg under det första behandlingsåret och 8,4 mg under hela studieperioden.

Tabell 9 Primära resultatmått i en studie (NIH 991265/20010769) för evaluerbara patienter i undergruppen med partiell lipodystrofi som behandlades med metreleptin i 12 månader

Parameter	n	Utgångsläge	Förändring från utgångsläget vid månad 12
HbA _{1c} (%)	27		
Genomsnitt (SD)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Fastetriglycerider (mmol/l)	27		
Genomsnitt (SD)		15,7 (26,42)	37,4% (30,81)
P			< 0,001

SD = standardavvikelse

Bland 15 patienter i undergruppen med partiell lipodystrofi som hade en utgångstriglyceridnivå på 5,65 mmol/l eller mer och data tillgängliga vid månad 12 var den genomsnittliga (SD) utgångstriglyceridnivån 27,6 mmol/l (32,88) och den genomsnittliga procentuella minskningen av triglycerider vid månad 12 var 53,7 %.

Bland 18 patienter i undergruppen med partiell lipodystrofi som hade ett utgångs-HbA_{1c} på 8 % eller mer och data tillgängliga vid månad 12 var genomsnittligt (SD) utgångs-HbA_{1c} 9,9 % (1,59) och den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} vid månad 12 var 1,3 %.

Pediatrik population

I gruppen med generaliserad lipodystrofi var antalet patienter enligt åldersgrupp följande: 5 patienter < 6 år (inklusive en enstaka patient < 2 år), 12 patienter ≥ 6 till < 12 år och 28 patienter i åldern ≥ 12 till < 18 år; i undergruppen med partiell lipodystrofi fanns inga patienter < 12 år och 4 patienter ≥ 12 till < 18 år.

I gruppen med generaliserad lipodystrofi sågs genomsnittliga minskningar av HbA_{1c} från utgångsläget i alla åldersgrupper ≥ 6 år; de genomsnittliga minskningarna fram till månad 12/LOCF var liknande i de två äldre åldersgrupperna (-1,1 % och -2,6 %). Genomsnittlig förändring bland de 5 patienterna < 6 år var 0,2 %. Dessa skillnader mellan olika åldersgrupper beror sannolikt på skillnader i genomsnittligt HbA_{1c} i utgångsläget, vilket var inom normalintervallet för patienter < 6 år (5,7 %) och lägre hos patienter ≥ 6 till < 12 år (6,4 %) jämfört med den äldre åldersgruppen (9,7 %). Genomsnittliga minskningar av triglycerider från utgångsläget till månad 12/LOCF för gruppen med generaliserad lipodystrofi noterades i alla åldersgrupper, och större genomsnittliga förändringar observerades i den äldre åldersgruppen (-42,9 %) jämfört med de yngre åldersgrupperna (-10,5 % och -14,1 %).

Bland de 4 patienterna i undergruppen med partiell lipodystrofi i åldern 12–18 år var genomsnittlig förändring fram till månad 12/LOCF för HbA_{1c} -0,7 % och för triglycerider -55,1 %.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Myalepta för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av lipodystrofi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns begränsade farmakokinetiska data om metreleptin hos patienter med lipodystrofi och därför har ingen formell exponering-svaranalys genomförts.

Absorption

Den högsta leptinkoncentrationen (endogent leptin och metreleptin) i serum ($C_{\max}$) uppnåddes cirka 4,0 timmar efter subkutan administrering av engångsdoser inom intervallet 0,1–0,3 mg/kg hos friska vuxna studiedeltagare. I en stödstudie med lipodystrofi-patienter var median- $T_{\max}$ 4 timmar (intervall: 2–6 timmar; $N = 5$) efter administrering av en engångsdos metreleptin.

Distribution

I studier med friska vuxna deltagare var distributionsvolymen av leptin (endogent leptin och metreleptin) efter intravenös administrering av metreleptin cirka 4–5 gånger plasmavolymen; volymerna (genomsnitt $\pm$ SD) var 370 ± 184 ml/kg, 398 ± 92 ml/kg och 463 ± 116 ml/kg för doser på 0,3, 1,0 respektive 3,0 mg/kg/dag.

Metabolism

Inga formella metabolismstudier har genomförts.

Eliminering

Icke-kliniska data tyder på att renal clearance är den huvudsakliga elimineringsvägen för metreleptin utan någon uppenbar medverkan av systemisk metabolism eller nedbrytning. Efter subkutana engångsdoser på 0,01–0,3 mg/kg metreleptin hos friska vuxna deltagare var halveringstiden 3,8–4,7 timmar. Efter intravenös administrering visades metreleptin-clearance vara 79,6 ml/kg/h hos friska frivilliga. Clearance av metreleptin verkar vara fördröjd vid förekomst av läkemedelsantikroppar. Högre ackumulering ses med högre nivåer av läkemedelsantikroppar. Dosjusteringar ska göras enligt kliniskt svar (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier genomfördes hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier genomfördes hos patienter med nedsatt njurfunktion. Icke-kliniska data tyder på att renal clearance är den huvudsakliga elimineringsvägen för metreleptin utan någon uppenbar medverkan av systemisk metabolism eller nedbrytning. Därmed kan farmakokinetiken vara förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Ålder, kön, etnicitet, kroppsmasseindex

Specifika kliniska studier har inte genomförts för att bedöma effekten av ålder, kön, etnicitet eller kroppsmasseindex på farmakokinetiken av metreleptin hos patienter med lipodystrofi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några ytterligare risker i tillägg till dem som beror på kraftiga förväntade farmakodynamiska svar, såsom aptitlöshet och kroppsvikt.

Tvåårs karcinogenicitetsstudier hos gnagare har inte genomförts. Metreleptin uppvisar ingen genotoxisk potential och inga proliferativa eller preneoplastiska förändringar sågs hos möss eller hundar efter upp till 6 månaders behandling.

Reproduktionstoxicitetsstudier med möss visade inga biverkningar på parning, fertilitet eller embryo-fetal utveckling upp till den maximala testade dosen, cirka 15 gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen enligt kroppsyta hos en 60 kg patient.

I en studie av pre- och postnatal utveckling med möss orsakade metreleptin utdragen dräktighet och dystoci vid alla testade doser. Studien började med en dos som ungefär motsvarade den maximala rekommenderade kliniska dosen enligt kroppsyta hos en 60 kg patient. Utdragen dräktighet ledde till dödsfall hos några honor under förlossning och lägre överlevnad av avkomman inom den omedelbara postnatala perioden. Dessa fynd anses stå i indirekt samband med metreleptins farmakologi och leder till näringsbrist hos behandlade djur och även eventuellt på grund av en hämmande effekt på spontana och oxytocininducerade sammandragningar, vilket har setts hos stycken av människans myometrium som exponerats för leptin. Minskad kroppsvikt hos modern sågs från dräktigheten till slutet av amningen vid alla doser och ledde till minskning av avkommans vikt vid födseln, vilket fortsatte till vuxen ålder. Dock sågs inga utvecklingsavvikelser och fortplaningsförmågan hos den första eller andra generationen påverkades inte vid någon dos.

Reproduktionstoxicitetsstudier har inte omfattat toxikokinetiska analyser. Separata studier visade dock att exponering av musfostret för metreleptin var låg ($< 1\%$) efter subkutan administrering av metreleptin till dräktiga möss. AUC-exponeringen av dräktiga möss var cirka 2–3 gånger högre än vad som sågs hos icke-dräktiga möss efter subkutan administrering av 10 mg/kg metreleptin. En 4–5-faldig ökning av $t_{1/2}$ -värden sågs också hos dräktiga möss jämfört med icke-dräktiga möss. Högre metreleptinexponering och längre $t_{1/2}$ som sågs hos dräktiga djur kan förknippas med en minskad elimineringskapacitet genom bindning till lösliga leptinreceptorer som ses vid högre nivåer hos dräktiga möss.

Inga studier med direkt administrering av metreleptin till unga djur har genomförts. I publicerade studier har dock leptinbehandling av euleptinemiska prepubertala möss lett till tidigare pubertetdebut.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin
Sackaros
Polysorbat 20
Glutaminsyra
Natriumhydroxid (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år

Efter beredning med vatten för injektionsvätskor måste läkemedlet användas omedelbart och får inte sparas för framtida användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Myalepta 3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Injektionsflaska av typ I-glas (3 ml) med klorbutylgummipropp och aluminiumförsegling/ rött plastsnäpplock.

Myalepta 5,8 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Injektionsflaska av typ I-glas (3 ml) med klorbutylgummipropp och aluminiumförsegling/ blått plastsnäpplock.

Myalepta 11,3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Injektionsflaska av typ I-glas (5 ml) med klorbutylgummipropp och aluminiumförsegling/ vitt plastsnäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 30 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienten får en kartong som innehåller 1 eller 30 injektionsflaskor Myalepta, beroende på förpackningsstorleken. Injektionsflaskorna ska förvaras i kylskåp fram till användningsdagen.

Patienten får också separat lösningsmedel för beredning (d.v.s. vatten för injektionsvätskor), sprutor/nålar för beredning, sprutor/nålar för administrering, spritsuddar för rengöring och en behållare för stickande och skärande avfall.

Anvisningar för beredning

1. Ta ut injektionsflaskan från kylskåpet och låt den värmas i 10 minuter för att uppnå rumstemperatur (20–25 °C) före beredning.
2. Inspektera injektionsflaskan med läkemedel visuellt. Kakan med frystorkat pulver ska vara intakt och vit.
3. Beredning:

Myalepta 3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Dra upp 0,6 ml vatten för injektionsvätskor med en 1 ml-spruta med en nål med en diameter på 21 G eller mindre. Bered inte med andra utspädningsvätskor

Myalepta 5,8 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Dra upp 1,1 ml vatten för injektionsvätskor med en 3 ml-spruta med en nål med en diameter på 21 G eller mindre. Bered inte med andra utspädningsvätskor

Myalepta 11,3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Dra upp 2,2 ml vatten för injektionsvätskor med en 3 ml-spruta med en nål med en diameter på 21 G eller mindre. Bered inte med andra utspädningsvätskor

4. Stick in nålen i injektionsflaskan som innehåller frystorkat pulver genom mitten av proppen och rikta strålen av lösningsmedel mot injektionsflaskans insida för att undvika överdriven skumbildning.
5. Ta bort nålen och sprutan från injektionsflaska och **snurra försiktigt** innehållet för att lösa upp pulvret tills vätskan är klar. **Skaka inte och blanda inte häftigt**. Det tar mindre än 5 minuter för den beredda lösningen att bli klar. När den beredda Myalepta-lösningen har blandats ordentligt ska lösningen vara klar, färglös och fri från klumpar eller torrt pulver, bubblor eller skum. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller grumlig eller om den fortfarande innehåller partiklar.
6. Efter beredning innehåller varje ml 5 mg metreleptin.
7. För administreringsanvisningar, se avsnitt 4.2.

Myalepta som beretts med vatten för injektionsvätskor är endast avsett för engångsbruk och ska administreras omedelbart.

Destruktion

Oanvänd beredd lösning kan inte sparas för senare användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Myalepta 3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

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

Myalepta 5,8 mg pulver till injektionsvätska, lösning

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

Myalepta 11,3 mg pulver till injektionsvätska, lösning

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 juli 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 31 mars 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.