

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Myalepta 3 mg polvere per soluzione iniettabile. Myalepta 5,8 mg polvere per soluzione iniettabile. Myalepta 11,3 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Myalepta 3 mg polvere per soluzione iniettabile Ogni flaconcino contiene 3 mg di metrelentina*. Dopo ricostituzione con 0,6 ml di acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 6.6), ogni ml contiene 5 mg di metrelentina. Myalepta 5,8 mg polvere per soluzione iniettabile Ogni flaconcino contiene 5,8 mg di metrelentina*. Dopo ricostituzione con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 6.6), ogni ml contiene 5 mg di metrelentina. Myalepta 11,3 mg polvere per soluzione iniettabile Ogni flaconcino contiene 11,3 mg di metrelentina*. Dopo ricostituzione con 2,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 6.6), ogni ml contiene 5 mg di metrelentina. *Metrelentina è un analogo ricombinante della leptina umana (prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule di *Escherichia coli* a formare metionil-leptina umana ricombinante). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile). Polvere liofilizzata, anche compattata, di colore bianco. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Myalepta è indicato in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD): • con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (*sindrome di Berardinelli-Seip*) o di LD generalizzata acquisita (*sindrome di Lawrence*) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni • con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (*sindrome di Barraquer-Simons*) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Il trattamento deve essere avviato e monitorato da un operatore sanitario con esperienza nella diagnosi e nella gestione dei disturbi del metabolismo. **Posologia** La dose giornaliera raccomandata di metrelentina si basa sul peso corporeo, come riportato nella Tabella 1. Per assicurarsi che il paziente e le persone che lo assistono comprendano quale sia la dose corretta da iniettare, il prescrittore deve prescrivere la dose adeguata sia in milligrammi che in volume (millilitri). Per evitare errori nella terapia, tra cui il sovradosaggio, è necessario attenersi alle linee guida sul calcolo e l'aggiustamento della dose riportate più avanti. Durante il trattamento con Myalepta si consiglia di ricontrollare la tecnica di autosomministrazione del paziente ogni 6 mesi. Al momento di calcolare la dose occorre utilizzare sempre il peso corporeo effettivo all'inizio del trattamento.

Tabella 1 Dose raccomandata di metrelentina

Peso al basale	Dose giornaliera iniziale (volume di iniezione)	Aggiustamenti della dose (volume di iniezione)	Dose massima giornaliera (volume di iniezione)
Maschi e femmine ≤ 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)
Maschi > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	da 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Femmine > 40 kg	5 mg (1 ml)	da 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Aggiustamenti della dose

In base alla risposta clinica (ad es. un controllo metabolico inadeguato) o ad altre considerazioni (ad es. problemi di tollerabilità; calo ponderale eccessivo, in particolare nei pazienti pediatrici), la dose può essere ridotta oppure aumentata fino alla dose massima riportata nella Tabella 1. La dose massima tollerata può essere inferiore alla dose massima giornaliera, indicata nella Tabella 1, come evidenziato da un eccessivo calo ponderale anche in caso di risposta metabolica incompleta. Una risposta clinica minima viene definita come almeno: • una riduzione di emoglobina glicata (HbA1c) dello 0,5% e/o una riduzione del fabbisogno insulinico del 25% e/o • una riduzione del livello dei trigliceridi (TG) del 15%. Se non si osserva una risposta clinica dopo 6 mesi di trattamento, il medico deve assicurarsi che il paziente applichi la tecnica di somministrazione in modo corretto, stia ricevendo una dose adeguata e stia seguendo la dieta. Prima di interrompere il trattamento, prendere in considerazione la possibilità di aumentare la dose. Aumenti della dose di metrelentina in adulti e bambini, basati su una risposta clinica incompleta, possono essere presi in considerazione dopo un minimo di 6 mesi di trattamento, consentendo una riduzione dell'insulina, degli antidiabetici orali e/o dei medicinali ipolipemizzanti concomitanti. Possono non essere osservate riduzioni di HbA1c e di TG nei bambini, in quanto è possibile che non siano presenti anomalie metaboliche all'inizio del trattamento. Si prevede che la maggior parte dei bambini richiederà un incremento della dose per chilogrammo, specialmente al raggiungimento della pubertà. Può osservarsi un aumento delle anomalie dei TG e HbA1c, con eventuale necessità di aumentare la dose. Gli aggiustamenti della dose nei bambini senza anomalie metaboliche devono avvenire principalmente in base alla variazione di peso. Gli incrementi della dose non devono essere effettuati più frequentemente di ogni 4 settimane. Le riduzioni della dose basate sul calo ponderale possono essere apportate ogni settimana. I pazienti trattati con Myalepta e in terapia antidiabetica corrono il rischio di ipoglicemia. Nelle fasi iniziali del trattamento possono essere necessarie elevate riduzioni della dose del 50% o più del fabbisogno di insulina al basale. Una volta stabilizzato il fabbisogno di insulina, è possibile che per alcuni pazienti sia necessario modificare anche la dose di altre terapie antidiabetiche, al fine di minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). **Sospensione nei pazienti a rischio di pancreatite** Quando la terapia con Myalepta viene sospesa nei pazienti con fattori di rischio per pancreatite (ad es. storia di pancreatite, ipertrigliceridemia grave), si consiglia una riduzione della dose nell'arco di due settimane, associata a una dieta a basso contenuto di grassi. Durante questa riduzione monitorare i livelli dei trigliceridi e prendere in considerazione la possibilità di avviare un trattamento con medicinali ipolipemizzanti o aggiustarne la dose secondo necessità. Segni e/o sintomi compatibili con pancreatite devono indurre ad accertamenti clinici appropriati (vedere paragrafo 4.4). **Mancata assunzione di una dose** Se il paziente dimentica una dose, questa dovrà essere somministrata

non appena il paziente si accorge della dimenticanza, riprendendo il normale regime posologico il giorno successivo. **Popolazioni speciali Anziani** Gli studi clinici della metreleptina non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per poter stabilire eventuali differenze di risposta rispetto ai pazienti più giovani. In linea generale, la scelta e la modifica della dose per un paziente anziano devono avvenire con cautela, sebbene non è raccomandato un aggiustamento specifico della dose. **Compromissione epatica e renale** Metreleptina non è stata studiata in pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale. Non è possibile fornire raccomandazioni riguardo alla dose. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di metreleptina nei bambini con LD generalizzata di età compresa tra 0 e 2 anni e nei bambini con LD parziale di età compresa tra 0 e 12 anni non sono state stabilite. I dati a disposizione sui bambini con LD generalizzata, in particolare di età inferiore a 6 anni, sono molto limitati. **Modo di somministrazione** Uso sottocutaneo. Gli operatori sanitari devono insegnare ai pazienti e alle persone che li assistono come ricostituire il medicinale e applicare correttamente la tecnica di iniezione sottocutanea, in modo da evitare iniezioni intramuscolari in pazienti con scarso tessuto adiposo sottocutaneo. I pazienti e/o le persone che li assistono devono preparare e somministrare la prima dose del medicinale sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. L'iniezione deve essere somministrata ogni giorno alla stessa ora. Può avvenire a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dall'orario dei pasti. La soluzione ricostituita deve essere iniettata nel tessuto dell'addome, della coscia o della parte superiore del braccio. Ai pazienti va raccomandato di scegliere una sede di iniezione diversa ogni giorno, se l'iniezione viene praticata nella stessa zona corporea. Le dosi superiori a 1 ml possono essere somministrate in due iniezioni (dividendo in parti eguali la dose giornaliera totale), in modo da ridurre al minimo l'eventuale fastidio in sede di iniezione dovuto al volume da iniettare. In caso di divisione della dose a causa del volume, le dosi possono essere somministrate una dietro l'altra in due diverse sedi di iniezione. Quando si prescrivono dosi/volumi in piccole quantità (ad es. nei bambini), i flaconcini rimangono quasi completamente pieni di medicinale dopo aver prelevato la dose necessaria. Il medicinale ricostituito rimanente deve essere gettato via dopo l'uso. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e le informazioni destinate al paziente nel foglio illustrativo (paragrafo 7).

Tabella 2 Calcolo della dose

Peso e sesso	Calcolo della dose iniziale
Dose singola giornaliera per maschi e femmine ≤ 40 kg	$\text{Peso (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{dose iniziale giornaliera per singolo paziente in mg}$ $\text{Peso (kg)} \times 0,012 \text{ ml/kg} = \text{volume iniziale giornaliero da iniettare per paziente in ml}$ Esempio: Paziente di 25 kg inizia la terapia con 0,06 mg/kg di Myalepta. Dose per il singolo paziente = 1,5 mg Paziente di 25 kg inizia la terapia con 0,012 ml/kg = 0,3 ml di Myalepta soluzione iniettabile
Dose singola giornaliera per maschi > 40 kg	Dose singola giornaliera per singolo paziente in mg = 2,5 mg Quantità da iniettare per la dose singola giornaliera = 0,5 ml
Dose singola giornaliera per femmine > 40 kg	Dose singola giornaliera per singolo paziente in mg = 5 mg Quantità da iniettare per la dose singola giornaliera = 1 ml

Tabella 3 Siringa necessaria per la ricostituzione di Myalepta con acqua per preparazioni iniettabili

Siringa	Calibro e lunghezza dell'ago
<u>Myalepta 3 mg polvere per soluzione iniettabile</u>	
1,0 ml	21 gauge ago da 40 mm
<u>Myalepta 5,8 mg polvere per soluzione iniettabile</u>	
3,0 ml	21 gauge ago da 40 mm
<u>Myalepta 11,3 mg polvere per soluzione iniettabile</u>	
3,0 ml	21 gauge ago da 40 mm

Tabella 4 Siringa necessaria per la somministrazione di una dose di Myalepta

Siringa	Calibro e lunghezza dell'ago	Intervallo di dose di Myalepta da somministrare
Siringa da insulina 100 U da 0,3 ml	31 gauge ago da 8 mm	Per dosi: $\leq 1,5 \text{ mg} / \leq 0,3 \text{ ml}$ di volume giornaliero
1,0 ml	30 gauge ago da 13 mm	Per dosi: $> 1,5 \text{ mg} - 5 \text{ mg} / 0,3-1,0 \text{ ml}$ di volume giornaliero
2,5 ml	30 gauge ago da 13 mm	Per dosi: $> 5 \text{ mg} - 10 \text{ mg} / > 1,0 \text{ ml}$ di volume giornaliero

Per pazienti di peso inferiore a 40 kg, il calcolo della dose deve essere effettuato prendendo in considerazione il peso corporeo effettivo all'inizio della terapia; di questi, nel caso di pazienti con peso pari o inferiore a 25 kg, fare riferimento alla Tabella 5 per la dose iniziale.

Tabella 5 Tabella di conversione per le siringhe da insulina 100 U da 0,3 ml

Peso del bambino	Dose di Myalepta	Quantità di soluzione effettiva*	Quantità di soluzione arrotondata*	“Unità” di volume da iniettare con siringa da 0,3 ml
9 kg	0,54 mg	0,108 ml	0,10 ml	10
10 kg	0,60 mg	0,120 ml	0,12 ml	12
11 kg	0,66 mg	0,132 ml	0,13 ml	13
12 kg	0,72 mg	0,144 ml	0,14 ml	14
13 kg	0,78 mg	0,156 ml	0,15 ml	15
14 kg	0,84 mg	0,168 ml	0,16 ml	16
15 kg	0,90 mg	0,180 ml	0,18 ml	18
16 kg	0,96 mg	0,192 ml	0,19 ml	19
17 kg	1,02 mg	0,204 ml	0,20 ml	20
18 kg	1,08 mg	0,216 ml	0,21 ml	21
19 kg	1,14 mg	0,228 ml	0,22 ml	22
20 kg	1,20 mg	0,240 ml	0,24 ml	24
21 kg	1,26 mg	0,252 ml	0,25 ml	25
22 kg	1,32 mg	0,264 ml	0,26 ml	26
23 kg	1,38 mg	0,276 ml	0,27 ml	27
24 kg	1,44 mg	0,288 ml	0,28 ml	28
25 kg	1,50 mg	0,300 ml	0,30 ml	30

*Nota: la dose iniziale e i successivi incrementi devono essere arrotondati per difetto al secondo decimale.

La dose giornaliera di Myalepta può essere incrementata come da indicazioni della Tabella 6, fino alla dose massima giornaliera.

Tabella 6 Calcolo per l'aggiustamento della dose

Aggiustare la dose come segue (se necessario)	Azione
Maschi e femmine ≤ 40 kg	<p>Peso (kg) x 0,02 mg/kg = quantità di aggiustamento della dose in mg</p> <p>Esempio: un paziente di 15 kg inizia la terapia con 0,06 mg/kg di Myalepta. Dose individuale per paziente = 0,9 mg. Un incremento della dose pari a 0,02 mg/kg aumenta la dose giornaliera a 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Il volume giornaliero totale da iniettare è pari alla dose totale in mg diviso 5, nel caso specifico 1,2 mg/5 = 0,24 ml, che equivale a 24 unità sulla siringa da insulina da 0,3 ml.</p>
Maschi e femmine > 40 kg	<p>Per tutti i pazienti di peso superiore a 40 kg l'aggiustamento incrementale della dose giornaliera sarebbe equivalente a 1,25 mg, ossia 0,25 ml di volume di iniezione.</p> <p>Il volume giornaliero totale da iniettare è pari alla dose totale in mg diviso 5.</p> <p>Esempio: un paziente di sesso maschile inizia la terapia con 2,5 mg di Myalepta al giorno. Un incremento della dose pari a 1,25 mg aumenta la dose giornaliera a 3,75 mg. Il volume giornaliero totale da iniettare è 3,75 mg/5 = 0,75 ml.</p> <p>La dose massima giornaliera per i pazienti di entrambi i sessi è 10 mg, ossia 2 ml di volume di iniezione.</p>

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** I dati provenienti dagli studi clinici non supportano la sicurezza e l'efficacia in pazienti con LD correlata a infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). **Reazioni da ipersensibilità** Sono stati segnalati casi di ipersensibilità generalizzata (ad es. anafilassi, orticaria o rash generalizzato) in pazienti che hanno fatto uso di Myalepta. Le reazioni anafilattiche possono verificarsi subito dopo la somministrazione del medicinale. In caso di reazione anafilattica o altra reazione allergica grave, è necessario interrompere immediatamente la somministrazione in via definitiva e avviare una terapia appropriata. **Pancreatite acuta associata alla sospensione di Myalepta** La non compliance alla terapia con Myalepta, o l'improvvisa sospensione della stessa, può determinare un aggravamento dell'ipertrigliceridemia e della pancreatite associata, specialmente nei pazienti che hanno fattori di rischio per pancreatite (ad es. storia di pancreatite, ipertrigliceridemia grave) (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sviluppa pancreatite mentre è in terapia con metreleptina, si consiglia di proseguire la somministrazione di metreleptina senza interruzioni, in quanto una brusca sospensione del trattamento può esacerbare la condizione. Se è necessario interrompere il trattamento con metreleptina per qualsiasi motivo, ridurre la dose lungo l'arco di due settimane, adottando contemporaneamente una dieta a basso contenuto di grassi, vedere paragrafo 4.2. Durante questa riduzione monitorare i livelli dei trigliceridi e prendere in considerazione la possibilità di avviare un trattamento con medicinali ipolipemizzanti o di aggiustarne la dose secondo necessità. Segni e/o sintomi compatibili con pancreatite richiedono un'appropriate valutazione clinica. **Ipoglicemia con uso concomitante di insulina e altri antidiabetici** I pazienti trattati con Myalepta e in terapia con medicinali antidiabetici, in particolare insulina o secretagoghi dell'insulina (ad es. sulfoniluree), sono a rischio di ipoglicemia. Nelle prime 2 settimane di trattamento possono essere necessarie riduzioni sostanziali della dose, pari o superiori al 50% del fabbisogno di insulina basale. Una volta stabilizzato il fabbisogno di insulina, è possibile che per alcuni

pazienti sia necessario modificare anche la dose di altri antidiabetici, al fine di minimizzare il rischio di ipoglicemia. Monitorare attentamente la glicemia nei pazienti in terapia concomitante con insulina, specialmente se a dosi elevate, o con secretagoghi dell'insulina e terapie di associazione. I pazienti e le persone che li assistono devono essere avvertiti di vigilare sui segni e sintomi di ipoglicemia. Negli studi clinici, l'ipoglicemia è stata trattata con l'assunzione di cibo/bevande e modificando la dose del medicinale antidiabetico. In caso di episodi di ipoglicemia di natura non grave, la gestione dell'assunzione di cibo può essere considerata un trattamento alternativo all'aggiustamento della dose degli antidiabetici, in base al giudizio del medico. Per i pazienti con somministrazione concomitante di insulina (o altri medicinali per via sottocutanea) e Myalepta si consiglia la rotazione delle sedi di iniezione. **Linfoma a cellule T** Casi di linfoma a cellule T (vedere paragrafo 4.8) sono stati segnalati in studi clinici durante il trattamento con Myalepta. Non è stato stabilito un nesso di causalità fra il trattamento con il medicinale e lo sviluppo e/o la progressione di linfoma. I benefici e i rischi del trattamento devono essere valutati con attenzione nei pazienti con LD generalizzata acquisita e/o nei pazienti con anomalie ematologiche di rilievo (inclusi leucopenia, neutropenia, alterazioni del midollo osseo, linfoma e/o linfadenopatia). **Immunogenicità** Negli studi clinici, fra i pazienti è stata osservata la presenza molto diffusa (88%) di anticorpi antifarmaco (ADA) contro la metreleptina. Un'attività di blocco della reazione tra la metreleptina e il recettore per la leptina ricombinante è stata osservata *in vitro* nel sangue della maggioranza dei pazienti, ma non è stato possibile stabilire in modo chiaro l'impatto sull'efficacia di metreleptina (vedere paragrafo 4.8). In pazienti con infezioni gravi e severe, la decisione di proseguire la terapia con metreleptina è a discrezione del prescrittore. Non si può escludere un'associazione tra lo sviluppo dell'attività di blocco nei confronti di metreleptina e l'insorgenza di infezioni gravi e severe (vedere paragrafo 4.8). Sebbene non sia stato confermato negli studi clinici, gli anticorpi neutralizzanti possono teoricamente influire sull'attività della leptina endogena. **Malattie autoimmuni** In alcuni pazienti trattati con Myalepta sono stati osservati casi di progressione/riacutizzazione di malattia autoimmune, inclusa epatite autoimmune grave, ma non è stato stabilito un nesso causale tra la terapia con Myalepta e la progressione del disturbo autoimmune. Si raccomanda un attento monitoraggio delle riacutizzazioni (sintomatologia a insorgenza improvvisa e grave) di un disturbo autoimmune soggiacente. È opportuno considerare attentamente i potenziali rischi e benefici della terapia con Myalepta nei pazienti con malattie autoimmuni. **Gravidanza** È possibile il verificarsi di gravidanze non programmate a causa del ripristino del rilascio dell'ormone luteinizzante (LH), vedere paragrafo 4.6. **Eccipienti** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, pertanto si considera essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione Non sono stati effettuati studi d'interazione sull'uomo. La leptina è una citochina e può potenzialmente alterare la formazione degli enzimi del citocromo P450 (CYP450). Poiché non si può escludere la possibilità che metreleptina riduca l'esposizione ai substrati di CYP3A attraverso un'induzione enzimatica, l'efficacia dei contraccettivi ormonali può ridursi in caso di somministrazione concomitante con metreleptina. Pertanto, è necessario considerare l'adozione di un ulteriore metodo contraccettivo non ormonale durante il trattamento. L'effetto della metreleptina sugli enzimi del CYP450 può essere clinicamente rilevante per i substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico, dove la dose viene aggiustata individualmente. All'inizio o alla sospensione della terapia con metreleptina, nei pazienti trattati con questo tipo di agenti deve essere effettuato il monitoraggio terapeutico dell'effetto (ad es. warfarin) o delle concentrazioni farmacologiche (ad es. ciclosporina o teofillina), e la dose individuale dell'agente deve essere aggiustata secondo necessità. Quando si inizia una terapia con Myalepta esiste il rischio di ipoglicemia nei pazienti in trattamento con antidiabetici, in particolare insulina o secretagoghi dell'insulina (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento **Gravidanza** Myalepta non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Fra le donne esposte a metreleptina durante la gravidanza sono stati segnalati casi di aborto, nati morti e parti pre-termine, anche se allo stato attuale non vi sono elementi che possano suggerire l'esistenza di un nesso di causalità con il trattamento. Gli studi sugli animali hanno mostrato qualche evidenza di tossicità sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). **Allattamento** Non è noto se metreleptina/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il latte materno contiene leptina endogena. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Myalepta tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. **Fertilità** Esistono dati che sembrano indicare un possibile aumento della fertilità dovuto agli effetti sull'LH, con conseguente possibilità di gravidanze non programmate (vedere paragrafo 4.4). Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Myalepta altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa dell'affaticamento e dei capogiri.

4.8 Effetti indesiderati **Sintesi del profilo di sicurezza** Nel corso di studi clinici, metreleptina è stata somministrata a un totale di 148 pazienti affetti da LD generalizzata e LD parziale. I dati di sicurezza e di efficacia sono stati analizzati in un sottogruppo di pazienti affetti da LD parziale, con le seguenti caratteristiche: età pari o superiore a 12 anni, con livelli di leptina < 12 ng/ml, TG ≥ 5,65 mmol/L e/o HbA1c ≥ 8%. Le reazioni avverse segnalate nei pazienti con LD generalizzata e in questo sottogruppo di pazienti con LD parziale sono elencate nella Tabella 7. Inoltre, vengono presentate anche le reazioni avverse segnalate da fonti post-marketing. Le reazioni avverse verificatesi con maggiore frequenza negli studi clinici sono state ipoglicemia (14%) e calo ponderale (17%). **Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza assoluta nella Tabella 7. La frequenza viene definita dalle seguenti convenzioni: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Dato il numero di pazienti affetti da LD generalizzata e LD parziale trattati negli studi clinici, non è possibile individuare con certezza gli eventi manifestatisi con una frequenza < 1%.

Tabella 7 Reazioni avverse segnalate con Myalepta in > 1 paziente nei pazienti con LD generalizzata e nel sottogruppo di pazienti con LD parziale durante gli studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Frequenza non nota*
Infezioni ed infestazioni			Influenza, polmonite
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	Riduzione dell'appetito	Diabete mellito, iperfagia, resistenza insulinica
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie cardiache			Tachicardia
Patologie vascolari			Trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Tosse, dispnea, versamento pleurico

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Frequenza non nota*
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, nausea	Dolore nella parte superiore dell'addome, diarrea, pancreatite, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia	Prurito, rash, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia, mialgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, ecchimosi in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione	Aumento del tessuto adiposo, emorragia in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, malessere, edema periferico
Esami diagnostici	Calo ponderale	Anticorpi neutralizzanti	Valori anomali di glucosio nel sangue, ipertrigliceridemia, presenza di anticorpi antifarmaco specifici, aumento dell'emoglobina glicosilata, aumento ponderale

*Esperienza post-marketing a livello internazionale

Pancreatite acuta associata alla sospensione di metreleptina Negli studi clinici 6 pazienti (4 con LD generalizzata e 2 con LD parziale) hanno manifestato una pancreatite emersa durante il trattamento. Tutti i pazienti presentavano un'anamnesi positiva per pregressa pancreatite e ipertrigliceridemia. Si sospetta che l'interruzione improvvisa della somministrazione di metreleptina e/o una mancata compliance alla terapia abbiano contribuito all'insorgenza di pancreatite in 2 pazienti. Il meccanismo presunto della pancreatite in questi pazienti è il ritorno dell'ipertrigliceridemia quindi un aumentato rischio di pancreatite nell'ambito della sospensione di una terapia efficace contro l'ipertrigliceridemia. **Ipotiglicemia** Metreleptina può ridurre la resistenza insulinica nei pazienti diabetici, con conseguente ipotiglicemia in coloro che presentano LD in concomitanza con diabete. L'ipotiglicemia, ritenuta correlata al trattamento con metreleptina, si è verificata nel 14,2% dei pazienti in studio. Tutti gli episodi di ipotiglicemia riferiti nei pazienti con LD generalizzata e nel sottogruppo di pazienti con LD parziale sono stati di natura lieve, senza uno specifico quadro di esordio né sequele cliniche. In generale, è stato possibile gestire la maggioranza degli eventi con l'assunzione di cibo, apportando solo delle modifiche relativamente piccole alla dose dei medicinali antidiabetici. **Linfoma a cellule T** Durante il trattamento con metreleptina negli studi clinici sono stati segnalati tre casi di linfoma a cellule T. Tutti e tre i pazienti erano affetti da LD generalizzata acquisita. Per due di essi, la diagnosi di linfoma periferico a cellule T è avvenuta nel corso della terapia con il medicinale. Entrambi i pazienti presentavano immunodeficienza e anomalie ematologiche di rilievo, incluse alterazioni gravi del midollo osseo, prima dell'inizio del trattamento. Un caso distinto di linfoma anaplastico a grandi cellule è stato segnalato in un paziente pediatrico in terapia con il medicinale che non presentava anomalie ematologiche prima del trattamento. **Immunogenicità** Negli studi clinici (NIH 991265/20010769 e FHA101), la percentuale di ADA nei pazienti in studio affetti da LD generalizzata e da LD parziale e con dati disponibili è stata dell'88% (65 pazienti su 74). Un'attività di blocco della reazione tra metreleptina e il recettore per la leptina ricombinante è stata osservata *in vitro* nel sangue della maggioranza di una serie estesa di pazienti (98 pazienti su 102, pari al 96%), ma non è stato possibile stabilire in modo chiaro l'impatto sull'efficacia di metreleptina. Infezioni gravi e/o severe associate temporalmente con un'attività di blocco di > 80% nei confronti di metreleptina si sono verificate in 5 pazienti con LD generalizzata. Questi eventi hanno compreso 1 episodio di appendicite grave e severa in 1 paziente, 2 episodi di polmonite grave e severa in 2 pazienti, un episodio isolato di sepsi grave e severa e gengivite non grave severa in 1 paziente e 6 episodi di sepsi o batteriemia grave e severa e 1 episodio di otite non seria severa in 1 paziente. Un caso di appendicite grave e severa è stato associato temporalmente con l'attività di blocco nei confronti di metreleptina in un paziente con LD parziale non facente parte del sottogruppo dei pazienti con LD parziale. Nonostante l'associazione temporale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili non è possibile confermare o smentire in modo inequivocabile una relazione diretta con la terapia a base di metreleptina. I pazienti affetti da LD con un'attività di blocco nei confronti di metreleptina e infezioni concomitanti hanno risposto alle terapie standard (vedere paragrafo 4.4). **Reazioni in sede di iniezione** Reazioni in sede di iniezione sono state segnalate nel 3,4% dei pazienti con LD trattati con metreleptina. Tutti gli eventi segnalati negli studi clinici su pazienti con LD sono stati di entità lieve o moderata e nessuno ha comportato la sospensione della terapia. La maggior parte degli eventi si è verificata nel corso dei primi 1-2 mesi di trattamento. **Popolazione pediatrica** Due studi clinici completati (NIH 991265/20010769 e FHA101) hanno arruolato 52 pazienti pediatrici (4 nel sottogruppo di pazienti con LD parziale e 48 con LD generalizzata), i quali sono stati esposti a metreleptina. I dati clinici relativi a bambini con LD generalizzata di età inferiore a 2 anni e bambini con LD parziale di età inferiore a 12 anni sono limitati. Nel complesso, la sicurezza e la tollerabilità di metreleptina sono simili negli adulti e nei bambini. Nei pazienti con LD generalizzata, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse è stata simile, indipendentemente dall'età. Reazioni avverse gravi sono state segnalate in 2 pazienti: un aggravamento dell'ipertensione e un caso di linfoma anaplastico a grandi cellule. Nei pazienti con LD parziale la valutazione in tutte le fasce di età è limitata a causa dell'esiguità del campione. Fra i pazienti pediatrici nel sottogruppo di pazienti con LD parziale non sono state segnalate reazioni avverse. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti per il tratto alimentare e il metabolismo,

aminoacidi e derivati, codice ATC: A16AA07 Meccanismo d'azione Metreleptina simula gli effetti fisiologici della leptina legando e attivando il recettore della leptina umana appartenente alla famiglia dei recettori di classe I per le citochine che trasducono il segnale tramite la via Janus kinases (JAKs)/ Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)JAK/STAT. Solo gli effetti metabolici di metreleptina sono stati oggetto di studio. Non sono previsti effetti sulla distribuzione del grasso sottocutaneo. Efficacia e sicurezza clinica L'efficacia e la sicurezza della terapia con metreleptina sono state valutate in uno studio a braccio singolo in aperto (NIH 991265/20010769) in pazienti con LD generalizzata congenita o acquisita oppure con LD parziale familiare o acquisita. I pazienti sono stati ritenuti eleggibili all'inclusione nello studio se erano di età > 6 mesi, con un livello di leptina < 12 ng/ml e presentavano almeno 1 delle seguenti 3 anomalie metaboliche: •presenza di diabete mellito, oppure •concentrazione di insulina a digiuno > 30 µU/ml, oppure •concentrazione di TG a digiuno > 2,26 mmol/L o ipertrigliceridemia post-prandiale > 5,65 mmol/L. Gli endpoint co-primari di efficacia in questo studio sono stati definiti come segue: • variazione effettiva rispetto al basale del valore HbA1c al Mese 12, e • variazione percentuale rispetto al basale del valore dei TG sierici a digiuno al Mese 12. Lo studio NIH 991265/20010769 è stato condotto per 14 anni, con valutazioni dell'efficacia primaria effettuate sia nei pazienti con LD generalizzata che nei pazienti con LD parziale dopo 12 mesi di trattamento. Nel corso dello studio NIH sono stati indagati molteplici regimi di somministrazione per giungere alla posologia raccomandata nel paragrafo 4.2. I regimi posologici relativi a farmaci concomitanti antidiabetici e ipolipemizzanti non sono stati mantenuti costanti durante lo studio, ma le analisi non hanno evidenziato differenze significative in termini di efficacia tra i pazienti che non hanno avuto incrementi o aggiunte alle loro terapie antidiabetiche o ipolipemizzanti rispetto alla popolazione complessiva dello studio. *LD generalizzata* Dei 66 pazienti arruolati con LD generalizzata, 45 (68%) presentavano la forma congenita di LD generalizzata, mentre 21 (32%) erano affetti da LD generalizzata acquisita. Nel complesso, 51 pazienti (77%) erano di sesso femminile, 31 (47%) caucasici, 11 (17%) ispanici e 16 (24%) neri. L'età mediana al basale era di 15 anni (range: 1-68 anni), con 45 pazienti (68%) di età inferiore a 18 anni. La concentrazione mediana basale di leptina a digiuno, rilevata con il metodo di analisi LINCO RIA test, era di 1,0 ng/ml nei maschi (range: 0,3-3,3 ng/ml) e di 1,1 ng/ml nelle femmine (range: 0,2-5,3 ng/ml). La durata mediana della terapia con metreleptina è stata di 4,2 anni (range: 3,4 mesi-13,8 anni). Il medicinale è stato somministrato per via sottocutanea una o due volte al giorno (in due dosi uguali). La dose media giornaliera ponderata (ossia la dose media prendendo in considerazione la durata del trattamento a dosi diverse) per i 48 pazienti con un peso corporeo al basale maggiore di 40 kg è stata 2,6 mg per i maschi e 5,2 mg per le femmine durante il primo anno di trattamento e 3,7 mg per i maschi e 6,5 mg per le femmine per l'intero arco dello studio. Per i 18 pazienti con un peso corporeo al basale pari o inferiore a 40 kg la dose media giornaliera ponderata è stata 2,0 mg per i maschi e 2,3 mg per le femmine durante il primo anno di trattamento e 2,5 mg per i maschi e 3,2 mg per le femmine per l'intero arco dello studio.

Tabella 8 Risultati relativi agli esiti primari di uno studio a braccio singolo in aperto (NIH 991265/20010769) su pazienti valutabili con LD generalizzata trattati con metreleptina a 12 mesi

Parametro	n	Basale	Variazione dal basale al Mese 12
HbA1c (%)	59		
Media (DS)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
<i>p</i>			< 0,001
TGs a digiuno (mmol/l)	58		
Media (DS)		14,7 (25,6)	-32,1% (71,28)
<i>p</i>			0,001

DS = deviazione standard

Fra i 45 pazienti con LD generalizzata che avevano un valore basale di HbA1c pari o superiore al 7% e dati disponibili al Mese 12, il valore basale medio di HbA1c è stato pari al 9,6% (1,63), con una riduzione media di HbA1c al Mese 12 del 2,8%. Fra i 24 pazienti con LD generalizzata che avevano un livello basale di TG pari o superiore a 5,65 mmol/l e dati disponibili al Mese 12, il valore basale medio del livello TG è stato 31,7 mmol/l (33,68), con una riduzione percentuale media dei trigliceridi al Mese 12 del 72%. Dei 39 pazienti con LD generalizzata che ricevevano insulina al basale, 16 (41%) hanno potuto sospendere totalmente l'uso di insulina dopo aver iniziato la terapia con metreleptina. La maggior parte di questi pazienti (13 su 16) ha potuto interrompere l'uso di insulina entro il primo anno della terapia con metreleptina. Dei 32 pazienti con LD generalizzata che ricevevano antidiabetici orali al basale, 7 (22%) hanno potuto sospendere l'uso. Otto pazienti in totale (24%) sui 34 con LD generalizzata che ricevevano terapie ipolipemizzanti al basale ne hanno sospeso l'uso durante il trattamento con metreleptina. Nei pazienti con LD generalizzata trattati con metreleptina vi sono state evidenze di miglioramento della funzione epatica e renale. Nei 24 pazienti con dati sulla funzione renale, la variazione media del tasso di escrezione proteica al Mese 12 rispetto al valore basale (1.675,7 mg/24 h) è stata -906,1 mg/24 h. Nei 43 pazienti con dati sulla funzione epatica, la variazione media al Mese 12 di alanina aminotransferasi rispetto al basale (112,5 U/L) è stata -53,1 U/L, e quella di aspartato aminotransferasi rispetto al basale (75,3 U/L) è stata -23,8 U/L. *Sottogruppo con LD parziale* È stato analizzato un sottogruppo di pazienti con LD parziale che presentavano al basale un livello di TG ≥ 5,65 mmol/L e/o HbA1c ≥ 6,5%. Dei 31 pazienti valutati appartenenti al gruppo con LD parziale, 27 (87%) presentavano la forma familiare di LD parziale, mentre 4 (13%) erano affetti da LD parziale acquisita. Nel complesso, 30 pazienti (97%) erano di sesso femminile, 26 (84%) caucasici, 2 (7%) ispanici e 0 neri. L'età mediana al basale era di 38 anni (range: 15-64 anni), con 5 pazienti (16%) di età inferiore a 18 anni. La concentrazione mediana basale di leptina a digiuno, rilevata con il metodo di analisi LINCO RIA test, era pari a 5,9 ng/ml (1,6-16,9). La durata mediana della terapia con metreleptina è stata di 2,4 anni (range: 6,7 mesi-14,0 anni). Il medicinale è stato somministrato per via sottocutanea una o due volte al giorno (in due dosi uguali). La dose media giornaliera ponderata (ossia la dose media prendendo in considerazione la durata del trattamento a dosi diverse) per tutti i 31 pazienti con un peso corporeo al basale maggiore di 40 kg è stata 7,0 mg durante il primo anno di trattamento e 8,4 mg nell'intero arco dello studio.

Tabella 9 Risultati degli esiti primari dello studio (NIH 991265/ 20010769) nei pazienti valutabili del sottogruppo con LD parziale trattati con metreleptina a 12 mesi

Parametro	n	Basale	Variazione dal basale al Mese 12
HbA1c (%)	27		
Media (DS)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
<i>p</i>			<0,001
Trigliceridi a digiuno (mmol/l)	27		
Media (DS)		15,7 (26,42)	-37,4% (30,81)
<i>p</i>			< 0,001

DS = deviazione standard

Fra i 15 pazienti appartenenti al sottogruppo con LD parziale che avevano un valore basale del livello di TG pari o superiore a 5,65 mmol/l e dati disponibili al Mese 12, il valore medio del livello di trigliceridi al basale è stato 27,6 mmol/l (32,88), con una riduzione percentuale media dei TGs al Mese 12 del 53,7%. Fra i 18 pazienti appartenenti al sottogruppo con LD parziale che avevano un valore basale di HbA1c pari o superiore all'8% e dati disponibili al Mese 12, il valore medio di HbA1c al basale è stato del 9,9% (1,59), con una riduzione media di HbA1c al Mese 12 dell'1,3%.

Popolazione pediatrica Nel gruppo con LD generalizzata il numero di pazienti suddivisi per fasce d'età era il seguente: 5 pazienti < 6 anni (incluso un unico paziente di età < 2 anni), 12 pazienti ≥ 6 e < 12 anni e 28 pazienti ≥ 12 e < 18 anni; nel sottogruppo con LD parziale non erano presenti pazienti di età < 12 anni e 4 pazienti avevano un'età ≥ 12 e < 18 anni. Nel gruppo con LD generalizzata, le riduzioni medie di HbA1c rispetto al basale sono state osservate in tutte le fasce d'età ≥ 6 anni; le riduzioni medie al Mese 12/ultima osservazione riportata alla fine del processo (LOCF) sono risultate simili nelle due fasce d'età più avanzata (-1,1% e -2,6%). La variazione media fra i 5 pazienti di età < 6 anni è stata pari allo 0,2%. Queste differenze nelle diverse fasce d'età sono probabilmente legate alle differenze nel valore medio di HbA1c al basale, che risultava nella norma per i pazienti di età < 6 anni (5,7%) e inferiore nei pazienti ≥ 6 e < 12 anni (6,4%) rispetto alla fascia d'età più avanzata (9,7%). Le riduzioni medie rispetto al basale al Mese 12/LOCF per i TGs nel gruppo con LD generalizzata sono state osservate in tutte le fasce d'età, con maggiori variazioni medie osservate nella fascia d'età più avanzata (-42,9%) rispetto alle fasce d'età più giovani (-10,5% e -14,1%). Fra i 4 pazienti nel sottogruppo con LD parziale di età compresa tra 12 e 18 anni, la variazione media al Mese 12/LOCF è stata -0,7% per HbA1c e -55,1% per i TGs. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Myalepta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della lipodistrofia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche I dati sulla farmacocinetica di metreleptina nei pazienti con lipodistrofia sono limitati; pertanto, non sono state effettuate analisi formali di esposizione-risposta. **Assorbimento** Il picco di concentrazione (C_{max}) sierica di leptina (leptina endogena e metreleptina) si è verificato approssimativamente 4,0 ore dopo la somministrazione sottocutanea di dosi singole da 0,1 a 0,3 mg/kg in soggetti adulti sani. In una sperimentazione di supporto condotta su pazienti affetti da LD, il T_{max} mediano è stato di 4 ore (range: da 2 a 6 ore; N=5) in seguito alla somministrazione di una singola dose di metreleptina. **Distribuzione** In studi condotti su soggetti adulti sani, in seguito alla somministrazione endovenosa di metreleptina il volume di distribuzione di leptina (leptina endogena e metreleptina) è stato di circa 4-5 volte il volume plasmatico; i volumi (media ± DS) sono stati: 370 ± 184 ml/kg, 398 ± 92 ml/kg e 463 ± 116 ml/kg rispettivamente per dosi da 0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg/die. **Biotrasformazione** Non sono stati condotti studi formali sul metabolismo. **Eliminazione** I dati preclinici indicano che la principale via di eliminazione di metreleptina è rappresentata dalla clearance renale, senza evidenti contributi a livello di degradazione o metabolismo sistemico. In seguito alla somministrazione per via sottocutanea di singole dosi di metreleptina da 0,01 a 0,3 mg/kg in soggetti adulti sani, l'emivita era compresa tra 3,8 e 4,7 ore. Dopo la somministrazione per endovena in volontari sani, la clearance di metreleptina è risultata pari a 79,6 ml/kg/h. La clearance di metreleptina sembra essere ritardata in presenza di ADA. Un'accumulazione superiore si osserva con livelli di ADA più elevati. Gli aggiustamenti della dose devono essere eseguiti in base alla risposta clinica (vedere paragrafo 4.4). **Farmacocinetica in popolazioni speciali** **Compromissione epatica** Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica su pazienti con compromissione epatica. **Compromissione renale** Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica su pazienti con compromissione renale. I dati preclinici indicano che la principale via di eliminazione di metreleptina è rappresentata dalla clearance renale, senza evidenti contributi a livello di degradazione o metabolismo sistemico. Pertanto, è possibile un'alterazione della farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale. **Età, sesso, etnia, indice di massa corporea** Non sono stati condotti studi clinici specifici per valutare gli effetti di età, sesso, etnia o indice di massa corporea sulla farmacocinetica di metreleptina nei pazienti affetti da lipodistrofia. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità non rivelano rischi addizionali oltre a quelli attribuiti a un eccesso delle risposte farmacodinamiche previste, come la perdita di appetito e di peso corporeo. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità a due anni su roditori. Metreleptina non presenta un potenziale genotossico e non sono state osservate lesioni proliferative o preneoplastiche in topi o cani dopo trattamento fino a 6 mesi. Studi di tossicità riproduttiva condotti su topi non hanno rivelato effetti avversi sull'accoppiamento, la fertilità o lo sviluppo embrio-fetale fino alla dose massima testata, che corrisponde approssimativamente a 15 volte la dose massima clinica raccomandata, basata sulla superficie corporea di un paziente di 60 kg. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale condotto su topi, metreleptina ha causato un prolungamento della gestazione e distocia a tutte le dosi testate, a partire approssimativamente da una dose identica alla dose massima clinica raccomandata, basata sulla superficie corporea di un paziente di 60 kg. Il prolungamento della gestazione ha provocato la morte di alcune femmine durante il parto e una riduzione della sopravvivenza della prole nell'immediato periodo post-natale. Si ritiene che questi dati siano in correlazione indiretta con la farmacologia di metreleptina, con conseguente deficit nutrizionale degli animali trattati ed eventualmente dovuti anche a un effetto inibitorio sulle contrazioni spontanee e indotte da ossitocina, come è stato osservato in strisce di miometrio umano esposto alla leptina. A tutte le dosi è stata osservata una riduzione del peso corporeo materno a partire dalla gestazione e per l'intero periodo di allattamento, con conseguente riduzione del peso della prole alla nascita e persistente nell'età adulta. Non sono state tuttavia

osservate anomalie dello sviluppo e le prestazioni riproduttive della prima o della seconda generazione non sono risultate compromesse a nessuna dose. Gli studi di tossicità riproduttiva non hanno incluso un'analisi tossicocinetica. Tuttavia, studi separati hanno evidenziato una bassa esposizione del feto murino a metreleptina (< 1%) dopo somministrazione sottocutanea di metreleptina a femmine di topo gravide. L'AUC dell'esposizione delle femmine di topo gravide è stata da 2 a 3 volte circa superiore a quella osservata nelle femmine di topo non gravide dopo una somministrazione sottocutanea di 10 mg/kg di metreleptina. Nelle femmine di topo gravide è stato inoltre osservato un aumento da 4 a 5 volte dei valori $t_{1/2}$ rispetto alle femmine di topo non gravide. La maggiore esposizione a metreleptina e il valore $t_{1/2}$ più lungo osservati negli animali gravidi possono essere correlati a una ridotta capacità di eliminazione dovuta al legame con il recettore solubile della leptina, riscontrato in quantità superiore nelle femmine gravide. Non sono stati condotti studi sulla somministrazione diretta di metreleptina ad animali giovani. Tuttavia, negli studi pubblicati il trattamento con leptina di femmine euleptinemiche di topo in età pre-puberale ha determinato un'insorgenza precoce della pubertà.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Glicina, Saccarosio, Polisorbato 20, Acido glutammico, Sodio idrossido (per la regolazione del pH) **6.2 Incompatibilità** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente e non può essere conservato per essere utilizzato in un secondo tempo. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Myalepta 3 mg polvere per soluzione iniettabile Flaconcino (3 ml) in vetro tipo I con tappo in gomma clorobutilica e sigillo in alluminio/ capsula removibile in plastica rossa. Myalepta 5,8 mg polvere per soluzione iniettabile Flaconcino (3 ml) in vetro tipo I con tappo in gomma clorobutilica e sigillo in alluminio/ capsula removibile in plastica blu. Myalepta 11,3 mg polvere per soluzione iniettabile Flaconcino (5 ml) in vetro tipo I con tappo in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio/ capsula removibile in plastica bianca. Confezioni da 1 o 30 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Il paziente riceverà un astuccio in cartone contenente 1 o 30 flaconcini di Myalepta, in base alla dimensione della confezione, da conservare in frigorifero fino al giorno dell'utilizzo. Inoltre, il paziente riceverà a parte il solvente per la ricostituzione (ossia acqua per preparazioni iniettabili), le siringhe/gli aghi per la ricostituzione, le siringhe/gli aghi per la somministrazione, i tamponi imbevuti di alcol per la disinfezione e un contenitore per lo smaltimento dei rifiuti taglienti. **Istruzioni per la ricostituzione** 1. Togliere il flaconcino dal frigorifero e lasciarlo scaldare per 10 minuti in modo che raggiunga la temperatura ambiente (20 °C-25 °C) prima della ricostituzione. 2. Ispezionare visivamente il flaconcino contenente il medicinale. La massa di polvere liofilizzata deve apparire intatta e di colore bianco. 3. Myalepta 3 mg polvere per soluzione iniettabile Con una siringa da 1 ml e un ago da 21 gauge o di diametro inferiore aspirare 0,6 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Non ricostituire con altri diluenti. Myalepta 5,8 mg polvere per soluzione iniettabile Con una siringa da 3 ml e un ago da 21 gauge o di diametro inferiore aspirare 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Non ricostituire con altri diluenti. Myalepta 11,3 mg polvere per soluzione iniettabile Con una siringa da 3 ml e un ago da 21 gauge o di diametro inferiore aspirare 2,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Non ricostituire con altri diluenti. 4. Inserire l'ago nel flaconcino contenente la polvere liofilizzata attraverso il centro del tappo e dirigere il flusso di solvente verso una parete del flaconcino per evitare un'eccessiva formazione di schiuma. 5. Rimuovere l'ago e la siringa dal flaconcino e **roteare delicatamente** il contenuto per la ricostituzione del medicinale, fino a ottenere un liquido trasparente. **Non scuotere il flaconcino o agitarlo con forza.** La soluzione ricostituita diventerà trasparente in meno di 5 minuti. Se miscelata in modo corretto, la soluzione ricostituita di Myalepta deve apparire trasparente, incolore, priva di grumi o polvere non disciolta, bollicine o schiuma. Non utilizzare la soluzione se il liquido appare torbido o colorato, oppure presenta particelle residue. 6. Dopo la ricostituzione, ogni ml contiene 5 mg di metreleptina. 7. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2 **Smaltimento** Myalepta ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili è esclusivamente monouso e deve essere somministrato immediatamente. La soluzione ricostituita non utilizzata non può essere conservata per un impiego successivo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amryt Pharmaceuticals DAC - 45 Mespil Road - Dublin 4 - Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Myalepta 3 mg polvere per soluzione iniettabile EU/1/18/1276/003 EU/1/18/1276/004

Myalepta 5,8 mg polvere per soluzione iniettabile EU/1/18/1276/005 EU/1/18/1276/006

Myalepta 11,3 mg polvere per soluzione iniettabile EU/1/18/1276/001 EU/1/18/1276/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 11/2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Classe di rimborsabilità: H

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo e pediatra (RRL).

Prezzo:

MYALEPTA 11,3 mg - polvere per soluzione iniettabile, 30 flaconcini - AIC n. 046926022/E:

Prezzo al pubblico € 127.819,19; Prezzo Ex-Factory € 77.447,40;

MYALEPTA 5,8 mg - polvere per soluzione iniettabile, 30 flaconcini - AIC n. 046926061/E:

Prezzo al pubblico € 63.909,59; Prezzo Ex-Factory € 38.723,70;

MYALEPTA 3 mg - polvere per soluzione iniettabile, 30 flaconcini - AIC n. 046926046/E:

Prezzo al pubblico € 31.954,80; Prezzo Ex-Factory € 19.361,85;

Indicazioni terapeutiche: Myalepta è indicato in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD):

- con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di LD generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a due anni. - **rimborsata dal SSN**
- con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato. - **non rimborsata dal SSN**

