

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable.

Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable.

Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 3 mg de métréleptine\*.

Après reconstitution avec 0,6 mL d'eau pour préparations injectables (voir rubrique 6.6), chaque mL contient 5 mg de métréleptine.

### Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 5,8 mg de métréleptine\*.

Après reconstitution avec 1,1 mL d'eau pour préparations injectables (voir rubrique 6.6), chaque mL contient 5 mg de métréleptine.

### Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 11,3 mg de métréleptine\*.

Après reconstitution avec 2,2 mL d'eau pour préparations injectables (voir rubrique 6.6), chaque mL contient 5 mg de métréleptine.

\*La métréleptine est un analogue recombinant de la leptine humaine (produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant pour obtenir la méthionyl-leptine recombinante humaine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

Lyophilisat ou poudre lyophilisé(e) de couleur blanche.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Myalepta est indiqué en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie (LD) :

- avec une LD généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus ;

- avec une LD partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standard n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière de diagnostic et de prise en charge des troubles métaboliques.

##### Posologie

La dose journalière recommandée de métréleptine est à déterminer en fonction du poids corporel, tel que décrit dans le Tableau 1.

Pour veiller à ce que les patients et leurs aidants sachent quelle dose injecter, le prescripteur doit prescrire la dose appropriée en milligrammes et le volume en millilitres. Pour éviter les erreurs de traitement, notamment de surdosage, les recommandations relatives au calcul de la dose et à l'adaptation posologique ci-dessous doivent être suivies. Il est conseillé de vérifier la technique d'auto-administration du patient tous les 6 mois pendant le traitement par Myalepta.

Le poids corporel réel au début du traitement devra systématiquement être utilisé pour calculer la dose.

**Tableau 1 Dose recommandée de métréleptine**

<b>Poids initial</b>	<b>Dose journalière initiale (volume d'injection)</b>	<b>Adaptations posologiques (volume d'injection)</b>	<b>Dose journalière maximale (volume d'injection)</b>
Hommes et femmes de ≤ 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)
Hommes > 40 kg	2,5 mg (0,5 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)
Femmes > 40 kg	5 mg (1 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)

##### *Adaptations posologiques*

Selon la réponse clinique (par ex. contrôle métabolique insuffisant) ou d'autres considérations (par ex. problèmes de tolérance, perte de poids excessive, en particulier chez les patients pédiatriques), la dose pourra être diminuée ou augmentée jusqu'à la dose maximale stipulée dans le Tableau 1. La dose maximale tolérée peut être inférieure à la dose journalière maximale, précisée dans le Tableau 1, en présence d'une perte de poids excessive, y compris si la réponse métabolique est insuffisante.

La réponse clinique minimale est définie comme au moins :

- 0,5 % de réduction de l'HbA1c et/ou 25 % de réduction des besoins en insuline et/ou
- 15 % de réduction des triglycérides (TG)

Si aucune réponse clinique n'est observée après 6 mois de traitement, le médecin doit s'assurer que le patient respecte la technique d'administration, reçoit la dose adéquate et observe son régime alimentaire. Une augmentation de la dose devra être envisagée avant d'interrompre le traitement. Dans le cas d'une réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose de métréleptine pourra être envisagée chez l'adulte et l'enfant après un minimum de 6 mois de traitement, permettant ainsi une diminution des doses d'insuline, de médicament antidiabétique oral et/ou hypolipémiant pris en concomitance.

Chez les enfants il est possible qu'aucune réduction de l'HbA1c et des TG ne soit observée car les anomalies métaboliques peuvent ne pas être présentes au moment de l'initiation du traitement. La plupart des enfants auront sans doute besoin d'une augmentation de la dose par kg, surtout lorsqu'ils atteignent la puberté. Une augmentation des anomalies des TG et de l'HbA1c peut être observée et nécessiter une augmentation de la dose. Les adaptations posologiques chez les enfants sans anomalies métaboliques doivent essentiellement reposer sur la variation de leur poids.

Les augmentations de dose doivent respecter un intervalle minimum de 4 semaines. Les diminutions de dose en fonction du poids corporel peuvent être effectuées toutes les semaines.

Il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients traités par Myalepta qui suivent un traitement antidiabétique. D'importantes diminutions de 50 % ou plus de la dose d'insuline initiale peuvent être nécessaires pendant la phase initiale du traitement. Une fois les besoins en insuline stabilisés, une adaptation posologique des autres traitements antidiabétiques peut également être nécessaire chez certains patients pour minimiser le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### *Arrêt du traitement chez les patients à risque de pancréatite*

En cas d'arrêt du traitement par Myalepta chez les patients présentant des facteurs de risque de pancréatite (par ex. antécédents de pancréatite, hypertriglycémie sévère), une diminution progressive de la dose sur une période de deux semaines est recommandée, en complément d'un régime pauvre en matières grasses. Pendant la phase de sevrage, les taux de triglycides doivent être surveillés et il faut envisager d'initier un traitement hypolipémiant ou d'en modifier la dose, si besoin. L'apparition de signes et/ou symptômes évoquant une pancréatite nécessitera un examen clinique approprié (voir rubrique 4.4).

#### *Oubli de dose*

Si un patient oublie une dose, celle-ci devra être administrée dès que l'oubli est constaté ; le traitement reprendra ensuite normalement le lendemain.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Les essais cliniques menés avec la métréleptine n'incluaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. En règle générale, la dose sera soigneusement choisie et ajustée chez les patients âgés, même si aucune adaptation posologique spécifique n'est recommandée.

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

La métréleptine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la métréleptine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans atteints de LD généralisée et chez les enfants âgés de 0 à 12 ans atteints de LD partielle n'ont pas été établies. Les données disponibles sont très limitées chez les enfants, et plus particulièrement chez les enfants de moins de 6 ans atteints de LD généralisée.

#### Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Les professionnels de santé doivent former les patients et leurs aidants à la reconstitution du produit et à la technique d'injection sous-cutanée appropriée pour éviter toute injection intramusculaire chez ces patients présentant peu de tissu adipeux sous-cutané.

Les patients et/ou leurs aidants doivent préparer et administrer la première dose de médicament sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié.

L'injection doit être pratiquée tous les jours à la même heure. Elle peut être effectuée à tout moment de la journée, indépendamment de l'heure des repas.

La solution reconstituée doit être injectée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Si les injections sont pratiquées dans la même région, il est conseillé de choisir un point d'injection différent chaque jour. Les doses excédant 1 mL peuvent être administrées en deux injections (en deux parts égales) pour minimiser une éventuelle gêne au point d'injection due au volume injecté. Si les doses sont divisées, elles peuvent être administrées l'une après l'autre dans deux points d'injection différents.

Lorsque de faibles doses/volumes sont prescrits (chez les enfants par exemple), les flacons resteront presque entièrement remplis de produit après le prélèvement de la dose requise. Le reste du produit reconstitué devra être jeté après utilisation.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et les informations destinées aux patients contenues dans la notice (rubrique 7).

**Tableau 2 Calcul de la dose initiale**

Poids et sexe du patient	Calcul de la dose initiale
Pour la dose journalière initiale chez les hommes et les femmes de $\leq 40$ kg	$\text{Poids (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{Dose journalière initiale individuelle du patient en mg}$ $\text{Poids (kg)} \times 0,012 \text{ mL/kg} = \text{Volume journalier initial à injecter en mL}$  Exemple : Un patient de 25 kg reçoit une dose initiale de 0,06 mg/kg de Myalepta. Dose individuelle du patient = 1,5 mg Un patient de 25 kg reçoit un volume initial de 0,012 mL/kg = 0,3 mL de solution injectable Myalepta
Pour la dose journalière initiale chez les hommes de $> 40$ kg	Dose journalière initiale individuelle en mg = 2,5 mg Volume journalier initial à injecter = 0,5 mL
Pour la dose journalière initiale chez les femmes de $> 40$ kg	Dose journalière initiale individuelle en mg = 5 mg Volume journalier initial à injecter = 1 mL

**Tableau 3 Seringue nécessaire pour la reconstitution de Myalepta avec l'eau pour préparations injectables**

Seringue	Calibre et longueur de l'aiguille
<u>Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable</u>	
1,0 mL	21G Aiguille de 40 mm
<u>Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable</u>	
3,0 mL	21G Aiguille de 40 mm
<u>Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable</u>	
3,0 mL	21G Aiguille de 40 mm

**Tableau 4 Seringue nécessaire pour administrer la dose de Myalepta**

Seringue	Calibre et longueur de l'aiguille	Intervalle de doses de Myalepta à administrer
Seringue à insuline 100 U 0,3 mL	31G Aiguille de 8 mm	Pour les doses de : ≤ 1,5 mg/≤ 0,3 mL de volume journalier
1,0 mL	30G Aiguille de 13 mm	Pour les doses de : > 1,5 mg - 5 mg/0,3 – 1,0 mL de volume journalier
2,5 mL	30G Aiguille de 13 mm	Pour les doses de : > 5 mg - 10 mg/> 1,0 mL de volume journalier

Pour les patients de moins de 40 kg, le poids corporel réel au début du traitement doit être utilisé pour calculer la dose. Pour les patients pesant 25 kg ou moins, voir le Tableau 5 pour connaître la dose initiale.

**Tableau 5 Table de conversion pour la seringue à insuline 100 U 0,3 mL**

Poids de l'enfant	Dose de Myalepta	Quantité réelle de solution*	Quantité arrondie de solution	Volume unitaire à injecter avec la seringue de 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

\*Remarque : la dose initiale et les augmentations successives de dose doivent être arrondies au 0,01 mL inférieur.

La dose journalière de Myalepta peut être augmentée par paliers comme indiqué dans le Tableau 6 jusqu'à la dose journalière maximale.

**Tableau 6 Calcul de l'adaptation posologique**

<b>Adapter la dose de la manière suivante (si nécessaire)</b>	<b>Action</b>
Hommes et femmes de $\leq 40$ kg	<p>Poids (kg) x 0,02 mg/kg = adaptation de la dose en mg</p> <p>Le volume journalier total à injecter est la dose totale en mg divisée par 5.</p> <p>Exemple : Un patient de 15 kg reçoit une dose initiale de 0,06 mg/kg de Myalepta. Dose individuelle du patient = 0,9 mg. Une augmentation de la dose de 0,02 mg/kg porte la dose journalière à 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Le volume quotidien total à injecter est la dose totale en mg divisée par 5, dans ce cas, c'est <math>1,2 \text{ mg}/5 = 0,24 \text{ mL}</math>, ce qui correspond à 24 unités dans la seringue à insuline de 0,3 mL.</p> <p>La dose journalière maximale chez les hommes et les femmes est de 0,13 mg/kg ou 0,026 mL/kg de volume injectable</p>
Hommes et femmes de $> 40$ kg	<p>Pour tous les patients pesant plus de 40 kg, une adaptation progressive de la posologie journalière serait de 1,25 mg ou 0,25 mL de volume injectable.</p> <p>Le volume journalier total à injecter est la dose totale en mg divisée par 5.</p> <p>Exemple : Un patient reçoit une dose initiale de 2,5 mg de Myalepta par jour. Une augmentation de la dose de 1,25 mg porte la dose journalière à 3,75 mg. Le volume journalier total à injecter est de <math>3,75 \text{ mg}/5 = 0,75 \text{ mL}</math>.</p> <p>La dose journalière maximale chez les hommes et les femmes est de 10 mg ou 2 mL de volume injectable.</p>

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les données d'essais cliniques n'apportent pas d'éléments en faveur de la sécurité d'emploi ni de l'efficacité chez les patients atteints d'une LD associée au VIH.

#### Réactions d'hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité généralisée (par ex. anaphylaxie, urticaire ou rash généralisé) ont été rapportés chez des patients sous Myalepta (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques peuvent se produire juste après l'administration du médicament. En cas de réaction anaphylactique ou d'autre réaction allergique grave, l'administration sera suspendue et un traitement approprié instauré.

#### Pancréatite aiguë associée à l'arrêt de Myalepta

La non-observance ou l'arrêt brutal du traitement par Myalepta peut entraîner une aggravation de l'hypertriglycéridémie et d'une pancréatite associée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (par ex. antécédents de pancréatite, hypertriglycéridémie sévère) (voir rubrique 4.8). Si un patient développe une pancréatite sous métréleptine, il est recommandé de poursuivre le traitement puisqu'un arrêt brutal pourrait exacerber l'affection. Si l'administration de métréleptine doit être interrompue pour une raison ou une autre, une diminution progressive de la dose sur une période de deux semaines est recommandée, en complément d'un régime alimentaire pauvre en matières grasses (voir rubrique 4.2). Pendant la phase de sevrage, le taux de triglycérides doit être surveillé et

l'instauration ou l'adaptation de la dose de médicaments hypolipémiants doit être envisagée, si besoin. L'apparition de signes et/ou symptômes évoquant une pancréatite nécessitera un examen clinique approprié.

### Hypoglycémie en cas d'utilisation concomitante d'insuline et d'autres antidiabétiques

Il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients traités par Myalepta qui prennent des médicaments antidiabétiques, en particulier de l'insuline ou des insulino-sécrétagogues (par ex. sulfamides). D'importantes diminutions de 50 % ou plus de la dose d'insuline initiale peuvent être nécessaires au cours des 2 premières semaines de traitement. Une fois les besoins en insuline stabilisés, une adaptation posologique des autres antidiabétiques peut également être nécessaire chez certains patients pour minimiser le risque d'hypoglycémie.

Chez les patients sous insulinothérapie concomitante, en particulier à fortes doses, ou sous insulino-sécrétagogues et traitements combinés, la glycémie devra faire l'objet d'une surveillance rigoureuse. Les patients et leurs aidants doivent être invités à surveiller les signes et symptômes d'hypoglycémie.

Au cours des études cliniques, l'hypoglycémie était prise en charge par une prise de nourriture/boisson et par une modification de la dose du médicament antidiabétique. En cas d'événements hypoglycémiques non sévères, la prise de nourriture peut être considérée comme une alternative à la modification de la dose des antidiabétiques, selon l'avis du médecin traitant.

Il est recommandé de varier les points d'injection chez les patients recevant à la fois de l'insuline (ou d'autres médicaments par voie sous-cutanée) et Myalepta.

### Lymphome T

Des cas de lymphome T (voir rubrique 4.8) ont été rapportés lors de l'utilisation de la métréleptine dans les études cliniques. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le médicament et le développement et/ou la progression d'un lymphome.

Les bénéfices et les risques du traitement doivent être attentivement mesurés chez les patients atteints de LD généralisée acquise et/ou les patients présentant des anomalies hématologiques significatives (y compris leucopénie, neutropénie, anomalies médullaires, lymphome et/ou lymphadénopathie).

### Immunogénicité

Au cours des essais cliniques, des anticorps anti-métréleptine (ADA) sont apparus à une fréquence très élevée (88 %) chez les patients. Une activité bloquant la réaction de la métréleptine avec un récepteur recombinant de la leptine a été observée *in vitro* dans le sang de la plupart des patients, mais l'impact sur l'efficacité de la métréleptine n'a pas pu être clairement établi (voir rubrique 4.8).

Bien que non confirmé dans les essais cliniques, les anticorps neutralisants pourraient en théorie affecter l'activité de la leptine endogène.

### Infections graves et sévères

Chez les patients développant des infections graves et sévères, la poursuite du traitement par métréleptine sera laissée à la discrétion du prescripteur. Un lien entre le développement d'une activité bloquant la métréleptine et les infections graves et sévères ne peut être exclu (voir rubrique 4.8).

### Maladies auto-immunes

Des cas d'évolution/poussée de maladies auto-immunes, notamment d'hépatite auto-immune sévère, ont été observés chez certains patients traités par Myalepta cependant aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par métréleptine et l'évolution des maladies auto-immunes. Une surveillance

rigoureuse des poussées de maladies auto-immunes sous-jacentes (apparition soudaine et sévère de symptômes) est recommandée. Les bénéfices et risques potentiels du traitement par Myalepta doivent être soigneusement évalués chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

### Grossesse

Des grossesses non désirées peuvent survenir en raison du rétablissement de la libération d'hormone lutéinisante (LH). Voir rubrique 4.6.

### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

La leptine est une cytokine et a le potentiel de modifier la formation des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Compte tenu de la possibilité que la métréleptine réduise l'exposition aux substrats du CYP3A via l'induction enzymatique, l'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être diminuée en cas de co-administration avec la métréleptine (voir rubrique 4.6). Par conséquent, un mode de contraception non hormonal additionnel devra être envisagé pendant le traitement. L'effet de la métréleptine sur les enzymes du CYP450 peut être cliniquement significatif pour les substrats du CYP450 à indice thérapeutique étroit, lorsque la dose est adaptée individuellement. À l'instauration ou à l'interruption du traitement par métréleptine, chez les patients traités avec ce type de produits, une surveillance thérapeutique de l'effet (par ex. warfarine) ou des concentrations médicamenteuses (par ex. ciclosporine ou théophylline) est recommandée, et la dose individuelle de médicament sera ajustée au besoin. Au début du traitement par Myalepta, il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients qui prennent des médicaments antidiabétiques, en particulier de l'insuline ou des insulino-sécrétagogues (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Les patientes en âge de procréer doivent être avisées d'utiliser une contraception adéquate, si nécessaire, pendant le traitement par métréleptine. L'administration concomitante de Myalepta et de contraceptifs hormonaux peut diminuer la biodisponibilité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Les femmes doivent être invitées à utiliser une autre méthode de contraception non hormonale lorsque Myalepta est utilisé avec des contraceptifs hormonaux.

### Grossesse

Myalepta n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Des cas de fausse-couche, de mortinatalité et d'accouchement prématuré ont été rapportés chez des femmes exposées à la métréleptine pendant la grossesse, même si aucune donnée n'évoque un lien de causalité avec le traitement. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence certains signes de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

On ne sait pas si la métréleptine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. La leptine endogène est présente dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre ou de s'abstenir du traitement par Myalepta en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Certaines données suggèrent que la métréleptine pourrait augmenter la fertilité en raison de ses effets sur la LH, avec comme conséquence potentielle une grossesse non désirée (voir rubrique 4.4).

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Myalepta a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de la fatigue et des sensations vertigineuses qu'il induit.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Au total, 148 patients atteints de LD généralisée et partielle ont reçu de la métréleptine dans les études cliniques.

Les données de sécurité et d'efficacité ont été analysées dans un sous-groupe de patients atteints de LD partielle et présentant les caractéristiques suivantes : âgés de 12 ans et plus avec un taux de leptine < 12 ng/mL, de TG ≥ 5,65 mmol/L et/ou d'HbA1c ≥ 8 %.

Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LD généralisée et dans ce sous-groupe de patients atteints de LD partielle sont répertoriés dans le tableau 7. Les effets indésirables issus de sources post-commercialisation sont également présentés. Les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques étaient l'hypoglycémie (14 %) et la perte de poids (17 %).

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont décrits par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence absolue dans le Tableau 7. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). En raison du nombre de patients atteints de LD généralisée et de LD partielle traités dans les essais cliniques, il n'est pas possible de détecter avec certitude les événements survenant à une fréquence inférieure à 1 %.

**Tableau 7 Effets indésirables rapportés avec Myalepta chez au moins un patient lors des études cliniques chez les patients atteints de LD généralisée, dans le sous-groupe de patients atteints de LD partielle et lors de l'expérience acquise après la commercialisation**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Syndrome grippal, pneumonie
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	Baisse de l'appétit	Diabète sucré, hyperphagie, insulino-résistance
Affections du système nerveux		Céphalée	
Affections cardiaques			Tachycardie

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires			Thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Toux, dyspnée, épanchement pleural
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, nausées	Douleurs abdominales hautes, diarrhée, pancréatite, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie	Prurit, rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgie, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, formation d'hématome au point d'injection, érythème au point d'injection, réaction au point d'injection	Augmentation du tissu adipeux, hémorragie au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, gonflement au point d'injection, malaise, œdème périphérique
Investigations	Perte de poids	Anticorps neutralisants	Anomalie de la glycémie, augmentation des triglycérides dans le sang, présence d'anticorps anti-médicament, augmentation de l'hémoglobine glycosylée, prise de poids

\*Expérience globale post-commercialisation

### Description de certains effets indésirables

#### *Pancréatite aiguë associée à l'arrêt de la métréleptine*

Au cours des études cliniques, 6 patients (4 atteints de LD généralisée et 2 de LD partielle) ont développé une pancréatite sous traitement. Tous les patients avaient des antécédents de pancréatite et d'hypertriglycéridémie. L'arrêt brutal et/ou la non-observance du traitement par métréleptine étaient suspectés comme ayant contribué au développement de la pancréatite chez 2 patients. Il a été présumé que le mécanisme de la pancréatite chez ces patients était le retour de l'hypertriglycéridémie et par conséquent, un risque accru de pancréatite dans un contexte d'arrêt d'un traitement efficace contre l'hypertriglycéridémie.

#### *Hypoglycémie*

La métréleptine peut diminuer l'insulinorésistance chez les patients diabétiques, entraînant ainsi une hypoglycémie chez les patients atteints de LD et d'un diabète co-existant. Une hypoglycémie, jugée liée au traitement par métréleptine, est apparue chez 14,2 % des patients étudiés. Tous les cas d'hypoglycémie rapportés chez les patients atteints de LD généralisée et dans le sous-groupe de patients atteints de LD partielle étaient d'intensité légère, sans schéma d'apparition ou de séquelles

cliniques. En règle générale, la plupart des événements étaient résolus par la prise de nourriture, avec relativement peu de modifications de la dose du médicament antidiabétique.

#### *Lymphome T*

Trois cas de lymphome T ont été rapportés pendant l'utilisation de la métréleptine au cours des études cliniques. Les trois patients étaient atteints de LD généralisée acquise. Un diagnostic de lymphome T périphérique a été posé chez deux de ces patients pendant le traitement. Tous deux étaient immunodéficients et présentaient des anomalies hématologiques significatives, notamment des anomalies sévères de la moelle osseuse, avant le début du traitement. Un autre cas de lymphome anaplasique à grandes cellules a été rapporté chez un patient pédiatrique recevant le médicament sans présenter d'anomalies hématologiques avant le traitement.

#### *Immunogénicité*

Au cours des essais cliniques (études NIH 991265/20010769 et FHA101), le taux d'ADA était de 88 % (65 patients sur 74) chez les patients étudiés atteints de LD généralisée et de LD partielle et dont les données sont disponibles. Une activité bloquant la réaction de la métréleptine avec un récepteur recombinant de la leptine a été observée *in vitro* dans le sang de la plupart des patients d'un groupe étendu (98 patients sur 102 ou 96 %), mais l'impact sur l'efficacité de la métréleptine n'a pas pu être clairement établi.

Des infections graves et/ou sévères temporellement associées à une activité bloquante anti-métréleptine > 80 % sont apparues chez 5 patients atteints de LD généralisée. Ces événements comprenaient un épisode d'appendicite grave et sévère chez un patient, deux épisodes de pneumonie grave et sévère, un épisode isolé de septicémie grave et sévère et de gingivite sévère non grave chez un patient, six épisodes de septicémie ou de bactériémie grave et sévère et un épisode d'infection auriculaire non grave chez un patient. Une appendicite grave et sévère a été temporellement associée à l'activité bloquante anti-métréleptine chez un patient atteint de LD partielle qui n'était pas inclus dans le sous-groupe de LD partielle. D'après les données disponibles et bien que temporellement associées, un lien direct avec le traitement par métréleptine ne peut pas être clairement confirmé ou rejeté. Les patients atteints de LD avec une activité bloquante dirigée contre la métréleptine et des infections concomitantes ont répondu au traitement de référence (voir rubrique 4.4).

#### *Réactions au point d'injection*

Des réactions au point d'injection ont été rapportées chez 3,4 % des patients atteints de LD traités par métréleptine. Tous les événements rapportés dans les études cliniques chez les patients atteints de LD étaient de sévérité légère à modérée et aucun n'a abouti à l'arrêt du traitement. La plupart des événements sont survenus dans les 1 à 2 mois suivant l'instauration du traitement.

#### Population pédiatrique

Au cours de deux études cliniques finalisées (NIH 991265/20010769 et FHA101), 52 patients pédiatriques (4 dans le sous-groupe de patients atteints de LD partielle et 48 dans le groupe atteint de LD généralisée) ont été inclus et exposés à la métréleptine. Les données cliniques chez les enfants de moins de 2 ans atteints de LD généralisée ou les patients de moins de 12 ans atteints de LD partielle sont limitées.

Globalement, la sécurité et la tolérance de la métréleptine sont similaires chez les enfants et les adultes.

Chez les patients atteints de LD généralisée, l'incidence globale des effets indésirables était similaire, indépendamment de l'âge. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 2 patients, notamment l'aggravation d'une hypertension et un lymphome anaplasique à grandes cellules.

Chez les patients atteints de LD partielle, l'évaluation entre les groupes d'âge est limitée du fait de la taille réduite de l'échantillon. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les patients pédiatriques du sous-groupe de LD partielle.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Dans un cas post-commercialisation, un nourrisson a été exposé pendant 8 mois à une dose de métréleptine 10 fois supérieure à la dose habituelle. Dans ce cas, le surdosage prolongé était associé à une anorexie sévère entraînant des carences en vitamines et en zinc, une anémie ferriprive, une malnutrition protéino-calorique et une prise de poids limitée ; ces effets ont disparu après l'instauration d'un traitement symptomatique et d'une adaptation de la posologie.

En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse en vue de détecter d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique doit être instauré.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, acides aminés et dérivés, code ATC : A16AA07

#### Mécanisme d'action

La métréleptine reproduit les effets physiologiques de la leptine en se liant et en activant le récepteur de la leptine humaine, qui appartient à la famille des cytokines de classe I et qui émet des signaux sur la voie de transduction JAK/STAT.

Seuls les effets métaboliques de la métréleptine ont été étudiés. Aucun effet sur la distribution des graisses sous-cutanées n'est attendu.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du traitement par métréleptine ont été évaluées au cours d'une étude à bras unique menée en ouvert (étude NIH 991265/20010769) chez des patients atteints de LD généralisée congénitale ou acquise ou de LD partielle familiale ou acquise. Les patients pouvaient être inclus dans l'étude s'ils étaient âgés de plus de 6 mois, avec un taux de leptine < 12 ng/mL et présentaient au moins l'une des 3 anomalies métaboliques suivantes :

- Présence d'un diabète sucré, ou
- Taux d'insuline à jeun > 30 µU/mL, ou
- Taux de TG à jeun > 2,26 mmol/L ou taux de triglycérides post-prandial élevé > 5,65 mmol/L

Les critères d'évaluation co-primaires de cette étude étaient les suivants :

- Modification réelle de l'HbA1c entre le début de l'étude et à 12 mois, et
- Modification en pourcentage des TG sériques à jeun entre le début de l'étude et à 12 mois

L'étude NIH 991265/20010769 a été menée sur plus de 14 ans ; les principales évaluations de l'efficacité ont été réalisées chez les patients atteints de LD généralisée et de LD partielle après 12 mois de traitement. Plusieurs schémas posologiques ont été explorés pendant l'étude NIH, ce qui a donné lieu à la posologie recommandée dans la rubrique 4.2.

Les schémas posologiques des antidiabétiques et des hypolipémiants concomitants ne sont pas restés constants dans l'étude, mais les analyses n'ont pas montré de différence d'efficacité entre les patients

ayant fait l'objet d'une augmentation de la dose ou de l'ajout d'un traitement antidiabétique ou hypolipémiant, par rapport à la population générale de l'étude.

#### *LD généralisée*

Sur les 66 patients atteints de LD généralisée, 45 (68 %) étaient atteints d'une LD généralisée congénitale et 21 (32 %) d'une LD généralisée acquise. Dans l'ensemble, 51 patients (77 %) étaient des femmes, 31 patients (47 %) de type caucasien, 11 patients (17 %) d'origine hispanique et 16 patients (24 %) de race noire. L'âge médian à l'inclusion était de 15 ans (intervalle : 1–68 ans), avec 45 patients (68 %) âgés de moins de 18 ans. Le taux de leptine médian à jeun à l'inclusion était de 1,0 ng/mL pour les hommes (intervalle : 0,3–3,3 ng/mL) et de 1,1 ng/mL pour les femmes (intervalle : 0,2–5,3 ng/mL) d'après la méthode de dosage LINCO RIA.

La durée médiane du traitement par métréleptine était de 4,2 ans (intervalle : 3,4 mois–13,8 ans). Le médicament était administré par voie sous-cutanée une ou deux fois par jour (en deux doses égales). La dose journalière moyenne pondérée (c.-à-d. la dose moyenne en tenant compte de la durée du traitement à différentes doses) chez les 48 patients ayant un poids corporel initial supérieur à 40 kg était de 2,6 mg pour les hommes et 5,2 mg pour les femmes pendant la première année de traitement, et de 3,7 mg pour les hommes et 6,5 mg pour les femmes sur toute la période de l'étude. Chez les 18 patients ayant un poids corporel initial inférieur ou égal à 40 kg, la dose journalière moyenne pondérée était de 2,0 mg pour les hommes et 2,3 mg pour les femmes pendant la première année de traitement, et de 2,5 mg pour les hommes et 3,2 mg pour les femmes sur toute la période de l'étude.

**Tableau 8 Résultats sur les critères primaires d'évaluation au cours d'une étude à bras unique menée en ouvert (NIH 991265/20010769) sur des patients évaluables atteints de LD généralisée traitée par métréleptine à 12 mois**

Paramètre	n	Inclusion	Variation entre l'inclusion et 12 mois
HbA1c (%)	59		
Moyenne (ET)		8,6 (2,33)	-2,2 (2,15)
P			< 0,001
TG à jeun (mmol/L)	58		
Moyenne (ET)		14,7 (25,6)	-32,1 % (71,28)
P			0,001

ET = écart-type

Sur les 45 patients atteints de LD généralisée qui avaient une HbA1c initiale de 7 % ou plus et des données disponibles à 12 mois, l'HbA1c initiale moyenne (ET) était de 9,6 % (1,63) et la réduction moyenne de l'HbA1c à 12 mois était de 2,8 %. Sur les 24 patients atteints de LD généralisée qui avaient un taux de TG initial de 5,65 mmol/L ou plus et des données disponibles à 12 mois, le taux de TG initial moyen (ET) était de 31,7 mmol/L (33,68) et la réduction moyenne en pourcentage des triglycérides à 12 mois était de 72 %.

Sur les 39 patients atteints de LD généralisée qui recevaient de l'insuline à l'inclusion, 16 (41 %) ont pu arrêter l'insuline après l'instauration de la métréleptine. La plupart de ces patients (13 sur 16) ont pu arrêter l'insuline au cours de la première année de prise de métréleptine. Pour les 32 patients atteints de LD généralisée qui recevaient des antidiabétiques oraux à l'inclusion, 7 (22 %) ont pu arrêter d'en prendre. En tout, 8 (24 %) des 34 patients atteints de LD généralisée qui recevaient des hypolipémiants à l'inclusion ont cessé d'en prendre pendant le traitement par métréleptine.

Des données ont suggéré une amélioration de la fonction rénale et hépatique chez les patients atteints de LD généralisée traitée par métréleptine. Chez les 24 patients disposant de données rénales, la variation moyenne de l'excrétion urinaire des protéines (1 675,7 mg/24 h) entre l'inclusion et 12 mois

était de -906,1 mg/24 h. Chez 43 patients disposant de données hépatiques, les modifications moyennes de l'alanine aminotransférase entre l'inclusion (112,5 U/L) et à 12 mois et de l'aspartate aminotransférase entre l'inclusion (75,3 U/L) et à 12 mois étaient respectivement de -53,1 U/L et de -23,8 U/L.

#### *Sous-groupe de LD partielle*

Un sous-groupe de patients atteints de LD partielle avec des TG  $\geq$  5,65 mmol/L et/ou une HbA1c  $\geq$  6,5 % à l'inclusion est analysé. Sur les 31 patients évalués dans le sous-groupe de LD partielle, 27 (87 %) étaient atteints d'une LD partielle familiale et 4 (13 %) d'une LD partielle acquise. Dans l'ensemble, 30 patients (97 %) étaient des femmes, 26 patients (84 %) de type caucasien, 2 patients (7 %) d'origine hispanique et 0 patient de race noire. L'âge médian à l'inclusion était de 38 ans (intervalle : 15-64 ans), avec 5 patients (16 %) âgés de moins de 18 ans. Le taux médian de leptine à jeun à l'inclusion était de 5,9 ng/mL (1,6-16,9) d'après la méthode de dosage LINCO RIA.

La durée médiane du traitement par métréleptine était de 2,4 ans (intervalle : 6,7 mois–14,0 ans). Le médicament était administré par voie sous-cutanée une ou deux fois par jour (en deux doses égales). La dose journalière moyenne pondérée (c.-à-d. la dose moyenne en tenant compte de la durée du traitement à différentes doses) chez les 31 patients ayant un poids corporel initial supérieur à 40 kg était de 7,0 mg pendant la première année de traitement et de 8,4 mg sur toute la période de l'étude.

**Tableau 9 Résultats sur les critères primaires d'évaluation de l'étude (NIH 991265/20010769) dans le sous-groupe de patients évaluables atteints de LD partielle traitée par métréleptine à 12 mois**

Paramètre	n	Inclusion	Variation entre l'inclusion et 12 mois
HbA1c (%)	27		
Moyenne (ET)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			< 0,001
Triglycérides à jeun (mmol/L)	27		
Moyenne (ET)		15,7 (26,42)	-37,4 % (30,81)
P			< 0,001

ET = écart-type

Sur les 15 patients du sous-groupe de LD partielle qui avaient un taux de TG initial de 5,65 mmol/L ou plus et des données disponibles à 12 mois, le taux de TG initial moyen (ET) était de 27,6 mmol/L (32,88) et la réduction moyenne en pourcentage des triglycérides à 12 mois était de 53,7 %.

Sur les 18 patients du sous-groupe de LD partielle qui avaient une HbA1c initiale de 8 % ou plus et des données disponibles à 12 mois, l'HbA1c initiale moyenne (ET) était de 9,9 % (1,59) et la réduction moyenne de l'HbA1c à 12 mois était de 1,3 %.

#### Population pédiatrique

Dans le groupe de LD généralisée, le nombre de patients par tranche d'âge était le suivant : 5 patients de < 6 ans (dont un patient de < 2 ans), 12 patients de  $\geq$  6 à < 12 ans et 28 patients de  $\geq$  12 à < 18 ans. Dans le sous-groupe de LD partielle, il n'y avait aucun patient de < 12 ans et 4 patients de  $\geq$  12 à < 18 ans.

Dans le groupe de LD généralisée, des diminutions moyennes de l'HbA1c par rapport à l'inclusion ont été observées dans toutes les tranches d'âge  $\geq$  6 ans ; les diminutions moyennes à 12 mois/à la dernière observation reportée (LOCF) étaient similaires dans les deux tranches d'âge supérieures (-1,1 % et -2,6 %). La variation moyenne parmi les 5 patients de < 6 ans était de 0,2 %. Ces différences entre

les tranches d'âge seraient liées aux différences de l'HbA1c moyenne à l'inclusion, qui était comprise dans les valeurs normales chez les patients de < 6 ans (5,7 %) et inférieure chez les patients de ≥ 6 à < 12 ans (6,4 %) comparativement à la tranche d'âge supérieure (9,7 %). Des diminutions moyennes des TG entre l'inclusion et 12 mois/LOCF dans le groupe de LD généralisée ont été observées dans toutes les tranches d'âge, avec des variations moyennes plus importantes dans la tranche d'âge supérieure (-42,9 %) que dans les tranches d'âge inférieures (-10,5 % et -14,1 %).

Parmi les 4 patients du sous-groupe de LD partielle âgés de 12 à 18 ans, la variation moyenne de l'HbA1c et des TG à 12 mois/LOCF était respectivement de -0,7 % et de -55,1 %.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Myalepta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la lipodystrophie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les données relatives à la pharmacocinétique de la métréleptine chez les patients atteints de lipodystrophie sont limitées ; par conséquent, aucune analyse formelle de la réponse en fonction de l'exposition n'a été réalisée.

### Absorption

Le pic sérique ( $C_{max}$ ) de leptine (leptine endogène et métréleptine) est apparu environ 4,0 heures après l'administration sous-cutanée de doses individuelles comprises entre 0,1 et 0,3 mg/kg chez les sujets adultes sains. Dans un essai justificatif mené sur des patients atteints de LD, le  $T_{max}$  médian était de 4 heures (intervalle : 2 à 6 heures ; N = 5) après l'administration d'une dose individuelle de métréleptine.

### Distribution

Dans les études menées sur des sujets adultes sains, après administration intraveineuse de métréleptine, le volume de distribution de la leptine (leptine endogène et métréleptine) était égal à environ 4 à 5 fois le volume plasmatique ; les volumes (moyenne ± ET) étaient de  $370 \pm 184$  mL/kg,  $398 \pm 92$  mL/kg et  $463 \pm 116$  mL/kg pour les doses de 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, respectivement.

### Biotransformation

Aucune étude formelle sur le métabolisme n'a été menée.

### Élimination

Les données non cliniques indiquent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination de la métréleptine, sans contribution apparente du métabolisme ou de dégradation systémique. Après l'administration sous-cutanée de doses individuelles de 0,01 à 0,3 mg/kg de métréleptine à des sujets adultes sains, la demi-vie était comprise entre 3,8 et 4,7 heures. Après l'administration par voie IV, la clairance de la métréleptine était de 79,6 mL/kg/h chez les volontaires sains. La clairance de la métréleptine semble retardée en présence d'ADA. Une accumulation plus importante est observée

avec des taux d'ADA plus élevés. Les adaptations posologiques devront être effectuées sur la base de la réponse clinique (voir rubrique 4.4).

### Pharmacocinétique dans les populations particulières

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Les données non cliniques indiquent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination de la métréleptine, sans contribution apparente du métabolisme ou de dégradation systémique. Ainsi, la pharmacocinétique peut être modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

#### *Âge, sexe, race, indice de masse corporelle*

Aucune étude clinique spécifique n'a été menée pour mesurer l'effet de l'âge, du sexe, de la race ou de l'indice de masse corporelle sur la pharmacocinétique de la métréleptine chez les patients atteints de lipodystrophie.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité, ne révèlent aucun risque supplémentaire à ceux attribués à un excès de réponses pharmacodynamiques attendues, telles que la perte d'appétit et la perte de poids.

La métréleptine n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité de deux ans chez des rongeurs. La métréleptine ne présente aucun potentiel génotoxique et aucune lésion proliférative ou préneoplasique n'a été observée chez les souris ou les chiens après un traitement d'une durée allant jusqu'à 6 mois.

Les études sur la toxicité de la reproduction réalisées sur des souris n'ont révélé aucun effet indésirable sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryo-fœtal jusqu'à la dose maximale étudiée, soit environ 15 fois la dose clinique maximale recommandée sur la base de la surface corporelle d'un patient de 60 kg.

Dans une étude sur le développement pré- et post-natal réalisée sur des souris, la métréleptine a entraîné une gestation prolongée et une dystocie à toutes les doses étudiées, à commencer, par une dose approximativement identique à la dose clinique maximale recommandée, sur la base de la surface corporelle d'un patient de 60 kg. La gestation prolongée a entraîné la mort de certaines femelles pendant la parturition et une survie plus faible de la progéniture pendant la période post-natale immédiate. Ces résultats sont jugés indirectement liées à la pharmacologie de la métréleptine, entraînant des carences alimentaires chez les animaux traités et possiblement aussi dus à un effet inhibiteur sur les contractions spontanées et induites par oxytocine, tel que cela a été observé sur des échantillons de myomètre humain exposé à la leptine. Une diminution du poids maternel a été observée de la gestation jusqu'à la lactation à toutes les doses ; ce phénomène a entraîné une diminution du poids de la progéniture à la naissance, persistante jusqu'à l'âge adulte. Néanmoins, aucune anomalie du développement n'a été observée et la performance de reproduction de la première ou deuxième génération n'a pas été affectée par le médicament, quelle que soit la dose.

Les études sur la toxicité de la reproduction n'incluaient pas d'analyses toxicocinétiques. Cependant, d'autres études ont révélé que l'exposition de fœtus de souris à la métréleptine était faible (< 1 %) après l'administration sous-cutanée de métréleptine à des souris gravides. L'exposition (ASC) des souris gravides était environ 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les souris non gravides après l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 mg/kg de métréleptine. Des valeurs de  $t_{1/2}$  4 à 5 fois supérieures ont également été observées chez des souris gravides, comparativement aux souris non gravides. L'exposition plus élevée à la métréleptine et le  $t_{1/2}$  prolongé observé chez les animaux

gravides pourraient être liés à la capacité d'élimination réduite due à la liaison au récepteur soluble de la leptine présente en plus grande quantité chez les souris gravides.

Aucune étude avec administration directe de métréleptine à des animaux juvéniles n'a été réalisée. Néanmoins, dans les études publiées, le traitement de souris femelles prépubères euleptinémiques par la leptine a entraîné une apparition plus précoce de la puberté.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Glycine  
Saccharose  
Polysorbate 20  
Acide glutamique  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

Une fois reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables, le médicament doit être utilisé immédiatement et ne peut être conservé pour une utilisation ultérieure.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I (3 mL) avec bouchon en caoutchouc chlorobutylé scellé par un opercule rouge de type « flip-off » en aluminium/plastique.

#### Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I (3 mL) avec bouchon en caoutchouc chlorobutylé scellé par un opercule bleu de type « flip-off » en aluminium/plastique.

#### Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I (5 mL) avec bouchon en caoutchouc bromobutylé scellé par un opercule blanc de type « flip-off » en aluminium/plastique.

Boîtes de 1 ou 30 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le patient recevra une boîte contenant 1 ou 30 flacons de Myalepta, selon la présentation, qui devra être conservée au réfrigérateur jusqu'au jour de l'utilisation.

Le patient se verra également remettre séparément le solvant pour la reconstitution (c.-à-d. l'eau pour préparations injectables), les seringues/aiguilles pour la reconstitution, les seringues/aiguilles pour l'administration, les tampons imbibés d'alcool pour le nettoyage et un conteneur pour objets piquants.

### Instructions pour la reconstitution

1. Sortir le flacon du réfrigérateur et laisser le flacon se réchauffer pendant 10 minutes à température ambiante (20 °C–25 °C) avant la reconstitution.
2. Inspecter visuellement le flacon contenant le médicament. Le lyophilisat doit être intact et de couleur blanche.
3. Reconstitution :

#### Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable

À l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'une aiguille de 21G ou d'un diamètre plus petit, prélever 0,6 mL d'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer avec d'autres diluants.

#### Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable

À l'aide d'une seringue de 3 mL munie d'une aiguille de 21G ou d'un diamètre plus petit, prélever 1,1 mL d'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer avec d'autres diluants.

#### Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable

À l'aide d'une seringue de 3 mL munie d'une aiguille de 21G ou d'un diamètre plus petit, prélever 2,2 mL d'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer avec d'autres diluants.

4. Insérer l'aiguille dans le flacon contenant le lyophilisat, au centre du bouchon, et diriger le flux du solvant sur la paroi du flacon pour éviter la formation excessive de mousse.
5. Retirer l'aiguille et la seringue du flacon et **faire délicatement tourner** le contenu pour reconstituer le produit jusqu'à ce que le liquide soit limpide. **Ne pas secouer ni agiter vigoureusement.** La solution reconstituée doit être limpide en moins de 5 minutes. Une fois bien mélangée, la solution reconstituée de Myalepta doit être limpide, incolore et exempte d'agrégats, de résidus de poudre sèche, de bulles ou de mousse. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée ou trouble ou si des particules persistent.
6. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 5 mg de métréleptine.
7. Pour les consignes concernant l'administration, voir rubrique 4.2.

Myalepta reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables est à usage unique et doit être administré immédiatement.

### Élimination

Toute solution reconstituée restante ne peut pas être conservée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable

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

Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable

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

Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 juillet 2018  
Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

## **A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Sandoz GmbH - BP Kundl  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Autriche

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Eurofins PHAST GmbH  
Kardinal-Wendel-Straße 16  
66424 Homburg  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Myalepta dans chaque État Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du programme pédagogique, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'Autorité Nationale Compétente.

Le programme pédagogique vise à sensibiliser les professionnels de santé et les patients/aidants aux risques importants inclus dans le Plan de Gestion des Risques. Il vise également à guider les prescripteurs dans la gestion appropriée de ces risques.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque État Membre dans lequel Myalepta est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/aidants amenés à utiliser Myalepta reçoivent le contenu pédagogique suivant :

- Supports pédagogiques à l'intention des professionnels de santé
- Supports pédagogiques à l'intention des patients/aidants

Les **supports pédagogiques à l'intention des professionnels de santé** doivent comprendre :

- Le résumé des caractéristiques du produit
- Un livret à l'intention des professionnels de santé
- Un support de formation à l'intention des professionnels de santé
- Une carte d'information à l'usage du patient sur laquelle le médecin pourra écrire la dose en mg, mL (et le cas échéant les unités d'une seringue à insuline 100 U de 0,3 mL). Cette carte comprendra également des images des tailles de seringues appropriées sur lesquelles le médecin pourra tracer une ligne pour indiquer le volume d'eau pour préparations injectables à utiliser pour la reconstitution et le volume de solution reconstituée à injecter.

Les **livret/support de formation à l'intention des professionnels de santé** doivent comprendre les éléments clés suivants :

- Des rappels sur le contenu de l'information produit, notamment la population de l'indication, la posologie, les mises en garde et précautions, et d'autres informations relatives à la sécurité qui sont indispensables pour une utilisation sûre du produit. Ceci inclura par exemple des instructions relatives à la gestion d'éventuels effets indésirables.
- La responsabilité du médecin prescripteur de dispenser une formation appropriée au patient/aidant qui administrera le traitement et le fait que la première dose soit administrée en présence d'un médecin ou d'une infirmière.
- L'obligation d'effectuer des suivis réguliers avec le patient/aidant afin de s'assurer que la reconstitution de Myalepta et le traitement soient toujours corrects et conformes.
- Une hypersensibilité a été rapportée lors de l'utilisation de Myalepta, incluant anaphylaxie, urticaire et rash généralisé. En cas de réaction anaphylactique ou d'autre réaction allergique grave, l'administration de Myalepta sera suspendue immédiatement et de façon permanente, et un traitement approprié sera instauré.
- La non-observance ou l'arrêt brutal du traitement par Myalepta peut entraîner une aggravation de l'hypertriglycéridémie et une pancréatite associée :
  - Les facteurs de risque sont les antécédents de pancréatite ou d'hypertriglycéridémie sévère chez les patients.
  - Une diminution progressive de la dose sur une période de deux semaines est recommandée, en complément d'un régime alimentaire pauvre en matières grasses.
  - Les patients doivent être surveillés pendant la phase de sevrage. L'instauration ou l'adaptation de la dose de médicaments hypolipémiants doit être envisagée, si besoin.
  - L'apparition de signes et/ou symptômes évoquant une pancréatite nécessitera un examen clinique approprié.
- Une hypoglycémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'insuline et d'autres antidiabétiques :
  - Une diminution importante de 50 % ou plus de la dose initiale d'insuline pourra être nécessaire au cours des 2 premières semaines de traitement par Myalepta. Une fois les besoins en insuline stabilisés, une adaptation posologique des autres traitements antidiabétiques pourra également être nécessaire chez certains patients.
  - La surveillance de la glycémie sera nécessaire chez les patients sous insulinothérapie concomitante, en particulier à fortes doses, ou sous insulino-sécrétagogues et traitements associés. Les patients et leurs aidants doivent être invités à surveiller les signes et symptômes de l'hypoglycémie
  - En cas d'hypoglycémies non sévères, la prise de nourriture pourra être considérée comme une alternative à l'adaptation posologique des antidiabétiques.

- Il est recommandé de varier les points d'injection chez les patients recevant à la fois de l'insuline (ou d'autres médicaments par voie sous-cutanée) et Myalepta.
- Comment minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses :
  - Myalepta est administré par injection sous-cutanée et une technique appropriée doit être utilisée pour éviter toute injection intramusculaire chez les patients ayant peu de tissu sous-cutané.
  - Les professionnels de santé doivent former les patients sur la technique appropriée.
  - Les patients et/ou leurs aidants doivent préparer et administrer la première dose sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié.
  - Des instructions détaillées d'utilisation.
  - Des recommandations dans les supports pédagogiques sur :
    - La taille des seringues et des aiguilles à prescrire.
    - Une prescription de la dose à la fois en mg et en mL et, lorsqu'une seringue à insuline 100 U de 0,3 mL est utilisée, une information des patients de la dose en "unités" sur la seringue d'injection.
    - La prescription d'ampoule/flacon d'eau pour préparations injectables de volumes appropriés afin de réduire le risque de réutilisation.

Les pharmaciens trouveront une information dans les supports pédagogiques sur le matériel annexe devant être délivrés aux patients notamment les seringues et aiguilles de taille appropriée pour la reconstitution et l'administration, flacons/ampoules d'eau pour préparations injectables de taille appropriée, lingettes imbibées d'alcool et boîte à aiguilles, et comment avoir accès aux kits de reconstitution et administration d'Amryt contenant tous les articles ci-dessus à l'exception de l'eau pour préparations injectables et de la boîte d'aiguilles.

- L'accès à d'autres supports, y compris des vidéos de formation en plusieurs langues montrant chaque étape de la préparation et de l'administration de Myalepta via un site internet.
- Lymphome T
  - Les LD acquises sont associées à des maladies auto-immunes. Les maladies auto-immunes sont associées à une augmentation du risque de tumeurs malignes, notamment de lymphomes.
  - Des cas de syndromes lymphoprolifératifs, dont des lymphomes, ont été rapportés chez des patients atteints d'une LD généralisée acquise et non traités par Myalepta. Des cas de lymphome T ont été rapportés au cours des études cliniques chez des patients prenant Myalepta. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le lymphome et Myalepta.
  - Les bénéfices et les risques du traitement par Myalepta doivent être soigneusement évalués chez les patients atteints d'une LD acquise et/ou ceux présentant des anomalies hématologiques significatives (notamment leucopénie, neutropénie, anomalies médullaires, lymphome et/ou lymphadénopathie). Un lien entre le développement d'anticorps neutralisants (AcN) et les infections graves et sévères ne peut être exclu et la poursuite de Myalepta sera laissée à la discrétion du prescripteur.
- Risque pour les patients ayant ou ayant eu une maladie auto-immune et pouvant présenter une aggravation de leurs symptômes sous Myalepta.
- Myalepta peut augmenter la fertilité en raison de ses effets sur la LH, avec comme conséquence potentielle une grossesse non désirée. Les femmes en âge de procréer doivent être informées que Myalepta peut augmenter la fertilité et devront être encouragées à utiliser un moyen de contraception.
- Des anticorps neutralisants peuvent se développer sous Myalepta. Un lien entre le développement d'anticorps neutralisants anti-médicament et les infections graves et sévères ne peut être exclu et la poursuite de Myalepta sera laissée à la discrétion du prescripteur. Une recherche d'anticorps neutralisants devra également être envisagée par le prescripteur.
- Une perte d'efficacité, potentiellement due à des anticorps neutralisants, peut survenir chez les patients sous Myalepta. Même si l'impact des anticorps neutralisants sur l'efficacité n'a pas été confirmé, le prescripteur pourra envisager de rechercher la présence d'anticorps

neutralisants chez les patients en cas de perte significative d'efficacité malgré l'administration de Myalepta.

Les **supports pédagogiques à l'intention du patient/aidant** doivent comprendre :

- La notice d'information du patient
  - Le livret à l'intention du patient/aidant
  - Le support de formation à l'intention du patients/aidant
- Les **livret/support de formation à l'intention du patient/aidant** doivent comprendre les éléments clés suivants :
- Des rappels sur le contenu de l'information produit, notamment la population de l'indication, la posologie, les mises en garde et précautions, et d'autres informations relatives à la sécurité qui sont indispensables pour une utilisation sûre du produit. Ceci inclura par exemple des instructions pour la gestion d'éventuels effets indésirables.
  - Des réactions allergiques peuvent survenir lors de l'utilisation de Myalepta. Des conseils seront donnés sur les symptômes de réaction allergique et sur les mesures à prendre le cas échéant.
  - La nécessité de suivre le traitement en raison du risque de pancréatite lorsque le médicament est brusquement arrêté. L'importance de diminuer progressivement la dose de Myalepta sur deux semaines si elle doit être interrompue.
  - Une hypoglycémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'insuline et d'autres antidiabétiques.
  - Le risque d'erreurs médicamenteuses :
    - La responsabilité du médecin prescripteur de dispenser une formation appropriée au patient/aidant qui administrera le traitement et que la première dose soit administrée en présence d'un médecin ou d'un(e) infirmier/ère.
    - L'obligation d'effectuer des suivis réguliers avec le patient/aidant pour s'assurer que la reconstitution et le traitement de Myalepta soient toujours corrects et conformes.
    - Des recommandations sur la taille de seringue adaptée à prescrire pour l'administration en fonction du dosage de Myalepta et comment lire les volumes de la seringue.
    - Comment accéder à une vidéo en ligne qui montre étape par étape comment reconstituer la solution, mesurer la dose correcte et l'administrer par voie sous-cutanée.
  - Le lien entre LD et lymphome, et la surveillance du patient pendant le traitement.
  - Des infections graves et sévères secondaires à l'apparition d'AcN peuvent survenir.
  - Risque pour les patients ayant ou ayant eu une maladie auto-immune et pouvant présenter une aggravation de leurs symptômes sous Myalepta.
  - Myalepta peut augmenter la fertilité, en raison de ses effets sur la LH, avec comme conséquence potentielle une grossesse non désirée.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Afin de mieux évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de Myalepta dans des conditions normales de pratique clinique, le demandeur doit établir un registre incluant tous les patients atteints de lipodystrophie généralisée ou partielle traités avec Myalepta selon un protocole approuvé.	Projet de protocole à soumettre 6 mois après la notification de la décision de la Commission Européenne.  Les rapports annuels doivent être soumis dans le cadre de la réévaluation annuelle.
Afin de mieux étudier l'effet de Myalepta sur un contrôle métabolique insuffisant une fois que le traitement de fond est maximisé chez les patients atteints d'une LD familiale ou acquise partielle, le demandeur doit mener une étude d'efficacité et de sécurité selon un protocole approuvé.	Le rapport final d'étude devrait être soumis d'ici 2028.
Afin de répondre aux risques potentiels en matière de sécurité et/ou au manque d'efficacité liés à l'immunogénicité de Myalepta, le demandeur doit soumettre une analyse intégrée d'immunogénicité mesurée selon des tests validés. Le demandeur doit effectuer cette analyse intégrée selon un protocole approuvé incluant des échantillons de tous les anciens échantillons disponibles à partir des études précédentes (NIH991265/20010769, FHA 101, NASH4 et études sur l'obésité) provenant de patients atteints de LG/LP et des échantillons provenant de patients qui seront inclus dans l'étude d'efficacité et de tolérance chez les patients atteints de LP, l'étude du plan d'investigation pédiatrique (PIP) et le registre des patients.	Projet de protocole à soumettre 3 mois après la notification de la décision de la Commission Européenne  Le rapport final d'étude devrait être soumis d'ici 2024.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable  
métréleptine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 3 mg de métréleptine  
Après reconstitution avec 0,6 mL d'eau pour préparations injectables chaque mL contient 5 mg de métréleptine (5 mg/mL)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : glycine, saccharose, polysorbate 20, acide glutamique, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).  
Consulter la notice pour obtenir davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
1 flacon  
30 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À usage unique.

Utiliser exclusivement avec le solvant pour la reconstitution, les seringues et les aiguilles, fournis séparément.

Toute solution reconstituée restante doit être éliminée après utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution : utiliser immédiatement.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

myalepta 3 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Myalepta 3 mg, poudre pour injection  
métréleptine  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 mg/mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable  
métréleptine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 5,8 mg de métréleptine  
Après reconstitution avec 1,1 mL d'eau pour préparations injectables chaque mL contient 5 mg de métréleptine (5 mg/mL)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : glycine, saccharose, polysorbate 20, acide glutamique, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).  
Consulter la notice pour obtenir davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
1 flacon  
30 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À usage unique.

Utiliser exclusivement avec le solvant pour la reconstitution, les seringues et les aiguilles, fournis séparément.

Toute solution reconstituée restante doit être éliminée après utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution : utiliser immédiatement.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

myalepta 5,8 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Myalepta 5,8 mg, poudre pour injection  
métréleptine  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 mg/mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable  
métréleptine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 11,3 mg de métréleptine  
Après reconstitution avec 2,2 mL d'eau pour préparations injectables chaque mL contient 5 mg de métréleptine (5 mg/mL)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : glycine, saccharose, polysorbate 20, acide glutamique, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Consulter la notice pour obtenir davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
1 flacon  
30 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À usage unique.

Utiliser exclusivement avec le solvant pour la reconstitution, les seringues et les aiguilles, fournis séparément.

Toute solution reconstituée restante doit être éliminée après utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution : utiliser immédiatement.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

myalepta 11,3 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Myalepta 11,3 mg, poudre pour injection  
métréleptine  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 mg/mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

### Myalepta 3 mg, poudre pour solution injectable métréleptine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Myalepta ?
3. Comment utiliser Myalepta ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Myalepta ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?

Myalepta contient la substance active métréleptine. La métréleptine est similaire à une hormone humaine appelée leptine.

#### Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?

Myalepta est utilisé pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie.

Il est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants de 2 ans et plus :

- atteints d'une lipodystrophie généralisée (insuffisance de tissu adipeux dans tout votre organisme)

Il est utilisé lorsque d'autres traitements ont échoué, chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans :

- atteints d'une lipodystrophie partielle héréditaire (également appelée lipodystrophie congénitale ou familiale)
- ou lorsqu'une lipodystrophie partielle a été induite par une réponse de votre organisme à quelque chose comme une maladie virale (également appelée lipodystrophie acquise)

#### Mécanisme d'action de Myalepta

La leptine naturelle est produite par le tissu adipeux et a plusieurs fonctions dans l'organisme, notamment :

- elle contrôle votre sensation de faim et vos niveaux d'énergie
- elle aide l'insuline de votre organisme à gérer les taux de sucres.

La métréleptine agit en imitant les effets de la leptine. Cela permet d'améliorer la capacité de l'organisme à contrôler les niveaux d'énergie.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Myalepta ?

### **N'utilisez jamais Myalepta si**

- vous êtes allergique à la métréleptine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Myalepta si :

- vous êtes enceinte
- vous avez déjà eu un type de cancer appelé lymphome
- vous avez déjà eu des problèmes de sang (comme un taux de globules bas)
- vous avez déjà eu une inflammation d'un organe appelé pancréas (« pancréatite »)
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre système immunitaire (maladie auto-immune, notamment des problèmes hépatiques auto-immuns)

### Lymphome

Les personnes atteintes de lipodystrophie peuvent développer un cancer du sang appelé lymphome, qu'elles prennent Myalepta ou non.

Toutefois, il est possible que le risque de développer un lymphome soit plus élevé lors de la prise du médicament.

Votre médecin déterminera si vous devez utiliser Myalepta et vous surveillera pendant votre traitement.

### Infections graves et sévères

Pendant le traitement par Myalepta, votre corps peut produire des anticorps pouvant augmenter le risque de développer des infections graves ou sévères. Signalez immédiatement à votre médecin si vous avez une température élevée accompagnée d'une fatigue croissante (voir rubrique 4).

### Glycémie basse sous insuline ou autres médicaments antidiabétiques

Si vous prenez un médicament tel que de l'insuline ou d'autres médicaments pour votre diabète, votre médecin surveillera votre glycémie de près. Votre médecin modifiera votre dose d'insuline ou d'autres médicaments si nécessaire.

Cela permettra d'éviter que le taux de sucres dans votre sang soit trop bas (« hypoglycémie »). Pour connaître les signes de l'hypoglycémie, reportez-vous à la rubrique 4 « Signes de l'hyper- et de l'hypoglycémie ».

### Glycémie et niveaux de graisses élevés

Vous pouvez avoir de plus grandes quantités de sucres (« hyperglycémie ») ou de graisses (« hypertriglycémie ») dans votre sang pendant le traitement par Myalepta, ce qui peut indiquer que ce médicament n'est pas aussi efficace qu'il le devrait. Les signes de l'hyperglycémie et de l'hypertriglycémie sont indiqués dans la rubrique 4 « Signes de l'hyper- et de l'hypoglycémie » et « Signes de l'hypertriglycémie ».

Si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus et décrits dans la rubrique 4 de la présente notice, ou si vous avez un doute, consultez immédiatement votre médecin. Il pourrait avoir besoin de modifier votre traitement.

### Maladie auto-immune

Les personnes ayant ou ayant eu des problèmes avec leur système immunitaire (maladie auto-immune, notamment des problèmes hépatiques auto-immuns) peuvent présenter une aggravation de leurs

symptômes sous Myalepta. Adressez-vous à votre médecin pour savoir quels sont les symptômes à surveiller qui pourraient nécessiter des examens complémentaires.

### Réactions allergiques

Pendant le traitement par Myalepta, il est possible que vous développiez une réaction allergique. Si vous remarquez des symptômes de réaction allergique, signalez-le immédiatement à votre médecin. Les signes de réaction allergique sont indiqués dans la rubrique 4 « Réactions allergiques ».

### Fertilité

Myalepta peut augmenter la fertilité chez les femmes atteintes de lipodystrophie (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).

### **Myalepta contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 2 ans atteints de lipodystrophie généralisée ou aux enfants de moins de 12 ans atteints de lipodystrophie partielle. On ne sait pas comment ce médicament affectera ces enfants.

### **Autres médicaments et Myalepta**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Myalepta peut affecter le mécanisme d'action d'autres médicaments. De la même manière, certains médicaments peuvent affecter le mécanisme d'action de ce médicament.

En particulier, si vous prenez l'un des médicaments suivants, veuillez le signaler à votre médecin :

- contraceptifs hormonaux car Myalepta peut diminuer leur efficacité à prévenir une grossesse
- théophylline, utilisée pour les problèmes pulmonaires tels que l'asthme
- médicaments qui fluidifient le sang (comme la warfarine ou la phénprocoumone)
- médicaments qui diminuent le système immunitaire (comme la ciclosporine)
- médicaments antidiabétiques (tels que l'insuline ou les sécrétagogues de l'insuline), voir la rubrique 2 « Glycémie basse sous insuline ou autres médicaments antidiabétiques »

Si l'un de ces cas vous concerne (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Myalepta. Certains médicaments nécessitent un suivi pendant la prise de Myalepta car la dose de ces médicaments pourrait avoir besoin d'être modifiée.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Myalepta si vous êtes enceinte ou susceptible de devenir enceinte. En effet, on ne sait pas dans quelle mesure Myalepta affectera votre enfant à naître. Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace, notamment des méthodes non hormonales telles que des préservatifs, pendant le traitement par Myalepta. Discutez des méthodes contraceptives adaptées avec votre médecin, car Myalepta peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux à prévenir une grossesse.

On ne sait pas si Myalepta passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, informez-en votre médecin. Votre médecin et vous-même déterminerez s'il est préférable de poursuivre l'allaitement ou non pendant la prise de ce médicament en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour le bébé et du bénéfice de Myalepta pour la mère.

Myalepta peut augmenter la fertilité chez les femmes atteintes de lipodystrophie.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Myalepta a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est possible que vous ressentiez des sensations de vertige ou de fatigue pendant la prise de ce médicament. Si tel est le cas, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines. Parlez-en à votre médecin en cas de doute.

### 3. Comment utiliser Myalepta ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Myalepta s'administre par injection sous la peau (« injection sous-cutanée ») une fois par jour. Ce médicament est indiqué chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes atteints de lipodystrophie généralisée ; il est également indiqué chez les enfants âgés de 12 ans et plus, les adolescents et les adultes atteints de lipodystrophie partielle.

Pendant l'utilisation de ce médicament, votre médecin vous surveillera, ou surveillera votre enfant, et fixera la dose que vous devrez utiliser ou que votre enfant devra utiliser.

Votre médecin peut décider que vous vous injectiez le médicament vous-même. Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous montrera comment préparer et injecter ce médicament.

- **Ne tentez pas** de préparer le médicament ou de vous l'injecter sans avoir été préalablement formé(e).

#### Quantité à injecter

Votre dose de Myalepta peut changer au fil du temps, selon l'efficacité du médicament chez vous. Pour préparer la solution pour injection, la poudre de Myalepta est dissoute en la mélangeant à de l'eau pour préparations injectables. Lisez les « Instructions d'utilisation » pour savoir comment préparer la solution avant de l'injecter.

Votre médecin vous a prescrit la dose qui vous est adaptée, en fonction des paramètres suivants :

- Si vous pesez 40 kg ou moins :
  - La dose initiale est de 0,06 mg (0,012 mL de solution) pour chaque kilogramme de poids corporel.
- Si vous êtes **un homme** et pesez plus de 40 kg :
  - La dose initiale est de 2,5 mg (0,5 mL de solution).
- Si vous êtes **une femme** et pesez plus de 40 kg :
  - La dose initiale est de 5 mg (1 mL de solution).

Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la quantité de solution à injecter. Si vous avez un doute sur la quantité de solution à injecter, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant l'injection.

- La seringue dont vous avez besoin pour injecter ce médicament dépend de la dose qui vous est prescrite.
  - Votre pharmacien vous délivrera la seringue adaptée pour l'injection.
  - Voir les « Instructions d'utilisation » pour savoir quelle seringue utiliser.
- Pour savoir quelle quantité de médicament injecter (en mL), vous devez diviser votre dose (en mg) par 5.
  - Par exemple, si on vous a prescrit une dose de 5 mg de Myalepta, 5 mg divisés par 5 vous donnent 1 mL, ce qui représente la quantité de solution à injecter avec une seringue de 1 mL.
- Si votre dose est de 1,50 mg (0,30 mL de solution) ou moins, vous devrez utiliser une seringue de 0,3 mL.
  - La seringue de 0,3 mL vous indiquera la quantité injectable en « Unités » et non en « mL ». Reportez-vous aux « Instructions d'utilisation » (rubrique 7) pour plus d'informations sur la lecture et l'utilisation des différentes seringues.
  - Pour savoir quelle quantité de solution injecter (en Unités), vous devez diviser votre dose (en mg) par 5, puis multiplier le résultat par 100.

Si vous devez injecter 1 mL de Myalepta en solution ou plus, votre médecin pourra vous proposer de l'administrer en deux injections séparées. Cela peut aider à rendre les injections plus confortables. Vous devez utiliser une seringue et une aiguille propres pour les deux injections.

Si vous avez un doute sur la quantité de solution à injecter, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant l'injection.

Lorsque de faibles doses/volumes sont prescrits (chez les enfants par exemple), les flacons resteront presque entièrement remplis de produit après le prélèvement de la dose requise. Le reste de la solution devra être jeté après utilisation.

### **Si vous avez utilisé plus de Myalepta que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Myalepta que vous n'auriez dû, signalez-le à votre médecin ou rendez vous immédiatement à l'hôpital. Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

### **Si vous oubliez d'utiliser Myalepta**

- Si vous oubliez de vous injecter une dose, faites l'injection dès que vous vous en apercevez.
- Reprenez ensuite votre dose habituelle le lendemain.
- N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez injecté moins de Myalepta que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à votre médecin. Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Myalepta**

N'arrêtez pas d'utiliser Myalepta sans en parler à votre médecin. Votre médecin décidera si vous devez arrêter d'utiliser ce médicament.

Si vous devez arrêter d'utiliser Myalepta, votre médecin diminuera progressivement la dose sur deux semaines avant de l'arrêter complètement. Votre médecin vous demandera également de suivre un régime alimentaire pauvre en matières grasses.

- Il est important de diminuer la dose progressivement sur deux semaines car cela peut contribuer à prévenir une augmentation soudaine des taux de graisses (les « triglycérides ») dans votre sang.
- Une augmentation soudaine des triglycérides dans votre sang peut provoquer une inflammation de votre pancréas (« pancréatite »). Une diminution progressive de votre dose et une alimentation pauvre en matières grasses peuvent contribuer à éviter ce phénomène.

Vous ne devez pas cesser d'utiliser Myalepta sans que votre médecin vous y invite.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables éventuels de ce médicament :

### **Effets indésirables graves**

Si vous ressentez l'un des effets indésirables graves ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence. Si vous ne parvenez pas à joindre votre médecin, recherchez une aide médicale d'urgence :

- taux de sucre (glucose) bas, voir rubrique « Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie » ci-dessous.
- taux de sucre (glucose) élevé
- caillot de sang dans vos veines (thrombose veineuse profonde) – douleur, gonflement, peau chaude et rouge, généralement apparaissant sur le mollet ou la cuisse
- liquide dans vos poumons – difficultés à respirer ou toux
- somnolence ou confusion

### **Réactions allergiques**

Si vous remarquez l'un des symptômes de réaction allergique sévère ci-dessous, signalez-le immédiatement à votre médecin :

- problèmes respiratoires
- gonflement et rougissement de la peau, urticaire
- gonflement de votre visage, vos lèvres, votre langue ou votre gorge
- douleur à l'estomac, envie de vomir (nausées) et vomissements
- évanouissement ou sensations de vertige
- douleurs abdominales intenses
- accélération des battements du cœur

### **Inflammation du pancréas (« pancréatite ») :**

Si vous remarquez l'un des signes d'inflammation du pancréas ci-dessous, signalez-le immédiatement à votre médecin :

- douleurs abdominales intenses et soudaines
- envie de vomir (nausées) ou vomissements
- diarrhée

### **Autres effets indésirables**

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, signalez-le à votre médecin :

#### **Très fréquent** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- perte de poids

#### **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- baisse de l'appétit
- maux de tête
- perte de cheveux
- règles plus abondantes ou plus longues que d'habitude
- fatigue
- hématomes, rougeurs, démangeaisons ou urticaire au point d'injection
- production par votre corps d'anticorps anti-métréleptine pouvant augmenter le risque de développer des infections graves ou sévères. Il est possible que vous développiez de la fièvre accompagnée d'une fatigue intense

#### **Fréquence non déterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- syndrome grippal
- infection pulmonaire
- diabète
- appétit plus important que d'habitude ou alimentation excessive
- accélération des battements du cœur
- toux
- essoufflement
- douleur musculaire (« myalgie »)
- douleur articulaire
- gonflement des mains et des pieds
- augmentation du tissu adipeux
- gonflement ou saignement sous la peau, au point d'injection
- douleur au point d'injection
- démangeaisons au point d'injection
- sensation générale de gêne, de mal-être ou de douleur (« malaise »)
- augmentation des graisses dans le sang (« triglycérides ») (voir rubrique « Signes d'hypertriglycémie » ci-dessous)
- augmentation de l'HbA1c dans votre sang, confirmée par des analyses
- prise de poids

- gonflement ou saignement sous la peau (« hémorragie »)
- taux de sucre dans le sang élevé (voir rubrique « Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie » ci-dessous).

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, signalez-le à votre médecin.

### **Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie**

Les symptômes de l'**hypoglycémie** incluent :

- sensations de vertige
- envie de dormir ou confusion
- maladresse et chute d'objets
- sensation de faim plus importante que d'habitude
- transpiration excessive
- irritabilité ou nervosité

Si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus, ou si vous avez un doute, consultez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier votre traitement.

Les symptômes de l'**hyperglycémie** incluent :

- sensation de soif ou de faim intense
- envie d'uriner plus fréquente
- envie de dormir plus que d'habitude
- envie de vomir ou vomissements
- troubles de la vision
- douleur dans la poitrine ou dans le dos
- sensation d'essoufflement

### **Signes d'hypertriglycéridémie**

Les symptômes de l'**hypertriglycéridémie** incluent :

- douleur dans la poitrine
- douleur sous les côtes, telles que brûlures d'estomac ou indigestion
- envie de vomir ou vomissements

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, signalez-le à votre médecin.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Myalepta ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une fois reconstituée, la solution doit être administrée immédiatement et ne peut être conservée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament restant doit être éliminé.

N'utilisez pas ce médicament si la solution n'est pas limpide, est colorée ou contient des grumeaux ou particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Myalepta**

- La substance active est la métréleptine.  
Chaque flacon contient 3 milligrammes de métréleptine. Une fois le contenu du flacon dissout dans 0,6 millilitres d'eau pour préparations injectables, chaque millilitre contient 5 milligrammes de métréleptine.
- Les autres composants sont : glycine, saccharose, polysorbate 20, acide glutamique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

### **Comment se présente Myalepta et contenu de l'emballage extérieur**

Myalepta se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable (*powder for injection*). Il s'agit d'une poudre blanche dans un flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un opercule d'étanchéité en aluminium et un capuchon amovible en plastique rouge.

Myalepta est disponible en boîte de 1 ou 30 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous délivrera séparément les seringues et aiguilles appropriées, ainsi que des lingettes et de l'eau pour préparations injectables pour vous permettre de préparer et injecter Myalepta. Il/Elle vous remettra également un conteneur pour objets piquants pour jeter vos flacons, seringues et aiguilles usagés.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlande  
medinfo@amrytpharma.com

### **Fabricant**

Eurofins PHAST GmbH  
Kardinal-Wendel-Straße 16  
66424 Homburg  
Allemagne

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

## Instructions d'utilisation

**Avant d'utiliser Myalepta, vous devez lire les rubriques 1 à 6 de cette notice, puis ces Instructions d'utilisation.**

Avant de vous auto-administrer ce médicament chez vous, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous montrera comment préparer et injecter Myalepta. Contactez-les si vous avez un doute ou besoin de plus d'informations ou d'aide. Prenez votre temps pour soigneusement préparer et injecter votre médicament ; cela devrait vous prendre 20 minutes en tout, en incluant le temps pour réchauffer le flacon après sa sortie du réfrigérateur.

### Autres supports éducatifs

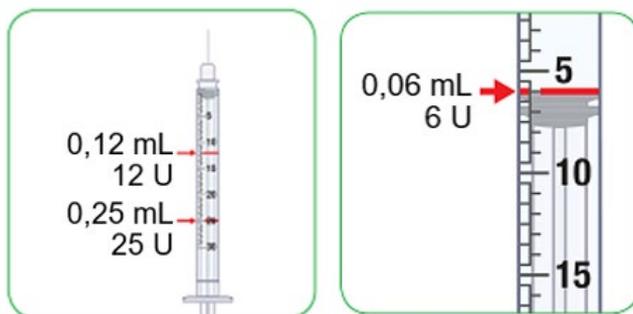
Il existe d'autres informations et vidéos éducatives qui vous aideront à savoir comment utiliser Myalepta correctement. Votre médecin vous indiquera comment accéder à ces supports.

### Lecture de la seringue

Alignez le rebord supérieur du piston et la graduation correspondant à la dose prescrite. Un exemple est fourni ci-dessous pour les différentes tailles de seringue. Si votre seringue vous paraît différente ou porte des repères de dose différents, demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

### Utilisation de la seringue de 0,3 mL

- La seringue de 0,3 mL indique la quantité injectable en « U » et non en « mL ».
- « U » signifie « Unités ».
- 1 U correspond à 0,01 mL.
- Chaque palier de 5 U est représenté par un chiffre avec une graduation longue. Ceci correspond à 0,05 mL.
- Chaque palier de 1 U est représenté par une graduation plus courte entre les grosses graduations. Ceci correspond à 0,01 mL.
- Chaque palier de 0,5 U est représenté par une graduation courte entre 2 graduations de 1 U. Ceci correspond à 0,005 mL.



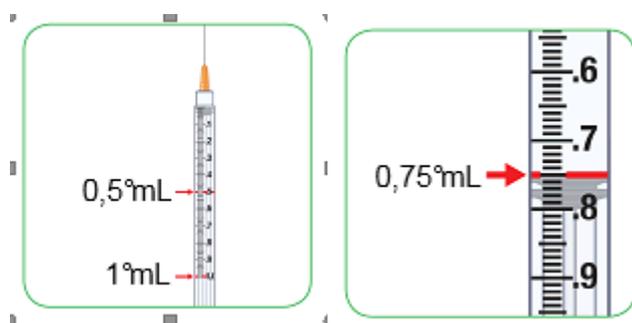
- Pour vous aider à injecter la solution de Myalepta avec la petite seringue de 0,3 mL, la dernière colonne du tableau ci-dessous montre la mesure en « Unité » sur la seringue qui correspond aux différentes doses possibles du médicament prescrites par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

### Conversion de la dose de « mL » en « Unités » avec la seringue de 0,3 mL

Poids de l'enfant	Dose de Myalepta	Quantité de solution de Myalepta mélangée	Quantité de solution de Myalepta mélangée à injecter en mesure « Unités » avec votre seringue de 0,3 mL
9 kg	0,54 mg	0,10 mL	10
10 kg	0,60 mg	0,12 mL	12
11 kg	0,66 mg	0,13 mL	13
12 kg	0,72 mg	0,14 mL	14
13 kg	0,78 mg	0,15 mL	15
14 kg	0,84 mg	0,16 mL	16
15 kg	0,90 mg	0,18 mL	18
16 kg	0,96 mg	0,19 mL	19
17 kg	1,02 mg	0,20 mL	20
18 kg	1,08 mg	0,21 mL	21
19 kg	1,14 mg	0,22 mL	22
20 kg	1,20 mg	0,24 mL	24
21 kg	1,26 mg	0,25 mL	25
22 kg	1,32 mg	0,26 mL	26
23 kg	1,38 mg	0,27 mL	27
24 kg	1,44 mg	0,28 mL	28
25 kg	1,50 mg	0,30 mL	30

### Utilisation de la seringue de 1 mL

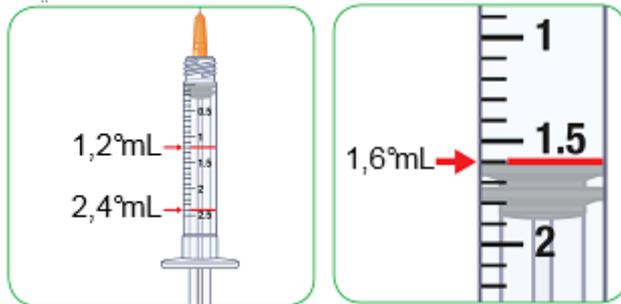
- La seringue vous indique le volume injectable en mL ; vous devez donc injecter la quantité prescrite par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Vous n'avez pas besoin de convertir la quantité de mL en Unités.
- On vous remettra la seringue de 1 mL si votre dose journalière est comprise entre 1,5 mg et 5 mg, ce qui correspond à un volume de solution de Myalepta compris entre 0,3 mL et 1,0 mL.
- Chaque 0,1 mL est représenté par un chiffre avec une graduation longue.
- Chaque 0,05 mL est représenté par une graduation moyenne.
- Chaque 0,01 mL est représenté par une graduation plus courte.



### Utilisation de la seringue de 2,5 mL

- La seringue vous indique le volume injectable en mL ; vous devez donc injecter la quantité prescrite par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Vous n'avez pas besoin de convertir la quantité de mL en Unités.
- On vous remettra la seringue de 2,5 mL si votre dose journalière est comprise entre 5 mg et 10 mg, ce qui correspond à un volume de solution de Myalepta supérieur à 1,0 mL.
- Chaque 0,5 mL est représenté par un chiffre avec une graduation longue.

- Chaque 0,1 mL est représenté par une graduation plus courte.



### Étape A : Préparatifs

1) Réunissez le matériel dont vous avez besoin pour votre injection. Ce matériel vous aura été délivré par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Posez les éléments suivants sur une surface propre et bien éclairée :

- Un flacon en verre de poudre de Myalepta
- Un récipient contenant l'eau pour préparations injectables pour dissoudre la poudre de Myalepta
  - L'eau pour préparations injectables se présente dans des ampoules en verre ou en plastique, ou dans des flacons en verre munis d'un bouchon en caoutchouc.
- Des lingettes imbibées d'alcool (pour nettoyer votre peau avant l'injection et pour nettoyer le haut des flacons)
- Un conteneur pour objets piquants (pour jeter le matériel d'injection en toute sécurité)

Vous aurez besoin de 2 seringues :

- Une seringue de 1 mL avec une aiguille de 40 mm et de calibre 21 pour dissoudre la poudre
- Une seringue d'injection munie d'une aiguille beaucoup plus courte pour injecter la solution sous votre peau

La taille de cette seringue sera choisie par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien en fonction de votre dose de Myalepta.

- Si votre dose est de 1,5 mg ou moins, vous utiliserez une seringue de 0,3 mL.
- Si votre dose est de 1,5 mg à 5 mg, vous utiliserez une seringue de 1 mL.
- Si votre dose est supérieure à 5 mg, vous utiliserez une seringue de 2,5 mL.
- Si votre dose est supérieure à 5 mg, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien pourra vous inviter à l'administrer en deux injections séparées. Voir la rubrique 3 « Quantité à injecter » pour plus d'informations.



2) Avant de préparer la solution de Myalepta, laissez le flacon de poudre atteindre la température ambiante pendant environ 10 minutes.



3) Lavez-vous les mains avant de préparer le médicament.

### **Étape B : Remplissage de la seringue de 1 mL avec 0,6 mL d'eau pour préparations injectables**

- 4) Sortez la seringue de 1 mL de son emballage en plastique. Utilisez toujours une seringue neuve.
- La seringue de 1 mL et l'aiguille seront délivrées séparément.
  - Le raccordement de l'aiguille à la seringue dépendra de la présentation de l'eau pour préparations injectables : dans une ampoule en plastique, une ampoule en verre ou un flacon en verre (voir ci-dessous pour des instructions spécifiques).

5) Prélevez 0,6 mL d'eau pour préparations injectables avec la seringue de 1 mL.

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous délivrera l'eau pour préparations injectables avec le flacon de médicament et les seringues. Celle-ci est mélangée avec la poudre de Myalepta pour dissoudre la poudre et former un médicament liquide injectable. L'eau pour préparations injectables se présente :

- soit dans une ampoule en plastique
- soit dans une ampoule en verre
- soit dans un flacon en verre (avec bouchon en caoutchouc)

Veillez à toujours utiliser une ampoule neuve ou un flacon neuf d'eau pour préparations injectables. N'utilisez jamais l'eau pour préparations injectables restante de préparations de la solution de Myalepta faites les jours précédents.

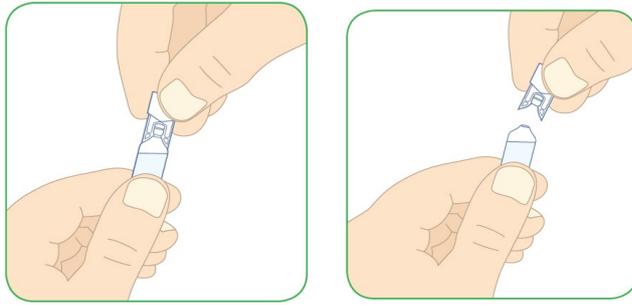
### **Ampoule d'eau pour préparations injectables en plastique**



L'ampoule en plastique est un récipient fermé par un embout détachable.

Pour prélever l'eau pour préparations injectables, détachez l'embout de l'ampoule pour l'ouvrir.

- Tenez l'ampoule avec l'embout vers le haut.
- Tenez le bas de l'ampoule d'une main et le haut de l'ampoule avec l'autre main.
- En tenant bien l'ampoule, tournez délicatement l'embout de l'ampoule jusqu'à le détacher.

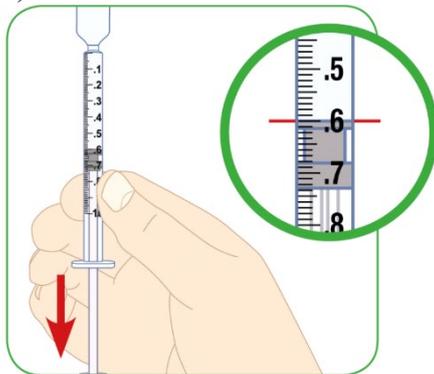


- Ne raccordez pas l'aiguille à la seringue.
- Sans raccorder l'aiguille, insérer l'embout de la seringue de 1 mL le plus loin possible par le haut de l'ampoule en plastique.

Une fois la seringue dans l'ampoule, retournez l'ampoule. La seringue est à présent dirigée vers le haut.

Toujours avec la seringue dans l'ampoule, tirez sur le piston délicatement.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 0,6 mL.

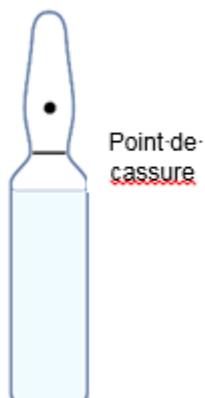


- Vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 1 mL. Reportez-vous aux étapes 6 à 8 ci-dessous pour éliminer les poches d'air et les bulles d'air de la seringue.
- Retirez la seringue de l'ampoule en plastique.

Raccordez l'aiguille à la seringue.

- Ne serrez pas trop l'aiguille.
- Ne retirez pas le protecteur d'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.

### Ampoule d'eau pour préparations injectables en verre



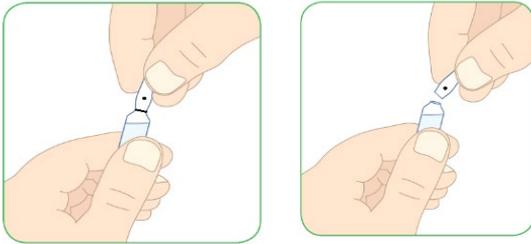
L'ampoule en verre est un récipient fermé.

Avant d'ouvrir l'ampoule d'eau pour préparations injectables, préparez la seringue de 1 mL en y raccordant l'aiguille. Ne serrez pas trop l'aiguille.

- Retirez le capuchon de l'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.

Pour prélever l'eau pour préparations injectables, cassez l'ampoule au point de cassure comme indiqué dans l'image ci-dessus.

- Tenez l'ampoule avec l'embout vers le haut.
- Utilisez la lingette imbibée d'alcool pour nettoyer le point de cassure de l'ampoule.
- Tenez le bas de l'ampoule d'une main et le haut de l'ampoule avec l'autre main.
- Tenez le bas de l'ampoule et cassez l'embout.

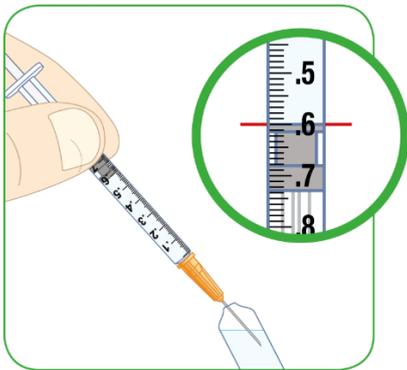


Insérez l'aiguille raccordée à la seringue de 1 mL dans l'ampoule en verre.

- L'ampoule en verre doit former un angle de 45 degrés par rapport au sol.
- L'aiguille doit aller le plus loin possible dans l'ampoule.

Toujours avec la seringue dans l'ampoule, tirez délicatement sur le piston.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 0,6 mL.
- Vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 1 mL. Reportez-vous aux étapes 6 à 8 ci-dessous pour éliminer les poches d'air et les bulles d'air de la seringue.



### Flacon d'eau pour préparations injectables en verre



Le flacon en verre est muni d'un bouchon en plastique que vous devez retirer pour faire apparaître la membrane en caoutchouc qui est en dessous.

- Ne retirez pas la membrane en caoutchouc.

Raccordez l'aiguille à la seringue de 1 mL. Ne serrez pas trop l'aiguille.

- Retirez le capuchon de l'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.
- Tirez le piston jusqu'à la graduation de 0,6 mL pour aspirer de l'air dans la seringue.

Posez le flacon sur une surface rigide et plate.

- Insérez l'aiguille raccordée à la seringue de 1 mL dans le flacon à travers la membrane en caoutchouc.
- L'aiguille doit être vers le bas.
- L'aiguille doit descendre dans le flacon.

Poussez le piston complètement.



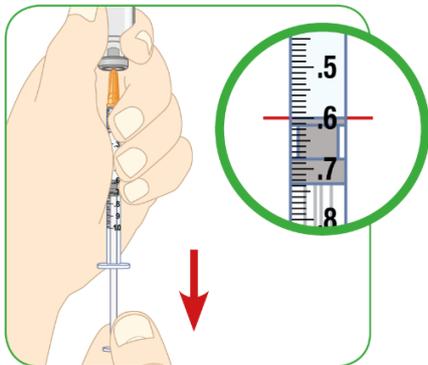
Une fois l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon et la seringue. L'aiguille est à présent dirigée vers le haut.

- Ne retirez pas l'aiguille du flacon.



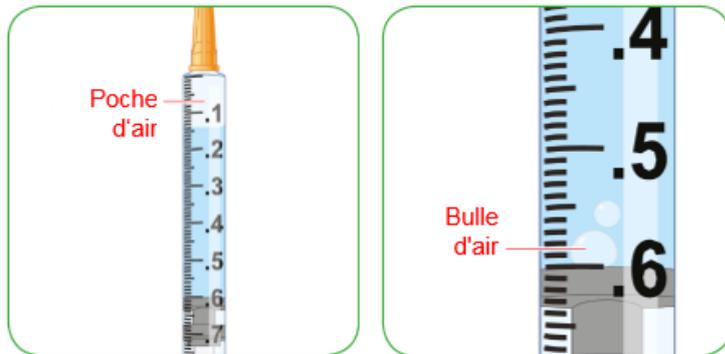
Tirez délicatement sur le piston.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 0,6 mL.



6) Que vous ayez prélevé l'eau pour préparations injectables dans un flacon ou une ampoule, vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 1 mL.

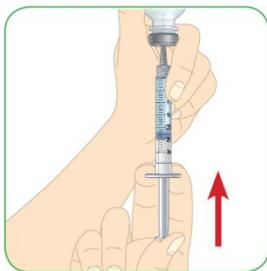
- Parfois, de grandes poches d'air se forment dans la seringue. De petites bulles d'air peuvent également être présentes dans la seringue.
- **Vous devez éliminer les éventuelles poches d'air et bulles d'air de la seringue** pour obtenir la quantité exacte d'eau stérile dans la seringue.



7) Éliminez les éventuelles poches d'air et bulles d'air.

#### Utilisation d'un flacon en verre ou d'une ampoule en plastique

- Une fois la seringue insérée dans le flacon en verre ou l'ampoule en plastique, tapotez sur les côtés de la seringue pour faire remonter la poche d'air/les bulles d'air dans la seringue.
- Pressez délicatement le piston vers le haut pour faire sortir l'air de la seringue.



#### Utilisation d'une ampoule en verre

- Retirez la seringue de l'ampoule et tenez-la en dirigeant l'aiguille vers le haut.
- Tapotez sur les côtés de la seringue pour faire remonter la poche d'air/les bulles d'air dans la seringue.
- Pressez délicatement le piston vers le haut pour faire sortir l'air de la seringue.

8) Vérifiez la quantité d'eau pour préparations injectables

- S'il y a moins de 0,6 mL d'eau pour préparations injectables dans la seringue, ajoutez plus d'eau pour préparations injectables dans la seringue et répétez les étapes 6 et 7 jusqu'à ce qu'il y ait 0,6 mL dans la seringue.

9) Une fois qu'il y a 0,6 mL d'eau pour préparations injectables dans la seringue, retirez la seringue du flacon ou de l'ampoule.

- Ne bougez pas le piston.
- Ne touchez pas l'aiguille exposée de votre seringue car elle est stérile et vous pourriez l'endommager ou vous blesser.

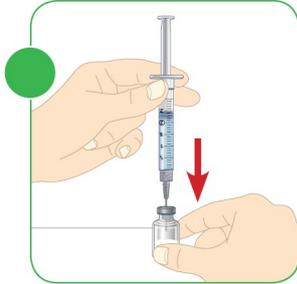
#### Étape C : Dissolution de Myalepta

10) Assurez-vous que le flacon de poudre de Myalepta a été sorti du réfrigérateur depuis au moins 10 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante.

11) Retirez le capuchon en plastique du flacon de poudre de Myalepta.

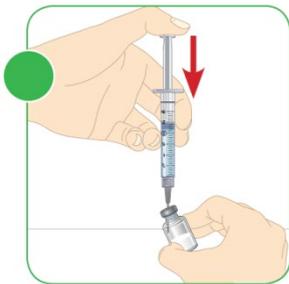
- Posez le flacon sur une surface rigide et plate.
- Nettoyez le haut du flacon avec une lingette imbibée d'alcool.

12) Introduisez entièrement l'aiguille de la seringue de 1 mL contenant les 0,6 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Myalepta contenant la poudre.

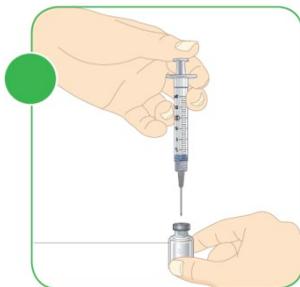


13) Tenez le flacon à 45° par rapport à la table et poussez délicatement et entièrement le piston avec le pouce.

- L'eau pour préparations injectables doit s'écouler le long de la paroi interne du flacon.
- Toute l'eau pour préparations injectables doit être injectée dans le flacon.



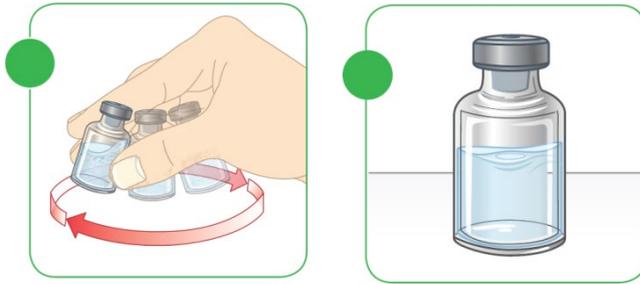
14) Sortez l'aiguille du flacon et jetez la seringue dans le conteneur pour objets piquants.



15) Mélangez la poudre et l'eau pour préparations injectables

- Agitez délicatement le flacon en faisant un cercle (mouvement circulaire) jusqu'à ce que la poudre soit dissoute et le liquide limpide. **Ne pas secouer ni mélanger vigoureusement.**
- La solution devient limpide en moins de 5 minutes.

Lorsqu'elle est bien mélangée, la solution de Myalepta doit être limpide et exempte d'agrégats, de résidus de poudre sèche, de bulles ou de mousse. Ne pas utiliser la solution si elle n'est pas limpide ou si elle contient des grumeaux ou particules. Dans ce cas, jetez-la et recommencez à partir de l'étape 1.



### Étape D : Remplissage de la seringue avec la solution injectable de Myalepta

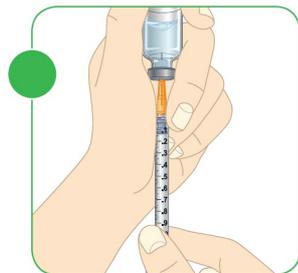
16) Pour injecter la solution de Myalepta, vous utiliserez une seringue d'injection neuve de 0,3 mL, 1,0 mL ou 2,5 mL qui vous aura été délivrée par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Retirez le capuchon de l'aiguille.

- **Ne touchez pas** l'aiguille.
- **Ne bougez pas** le piston.

17) Introduisez entièrement l'aiguille au centre de la membrane en caoutchouc du flacon contenant la solution dissoute de Myalepta.

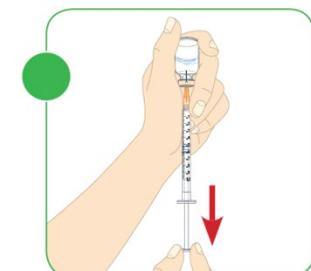


18) Une fois l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon et la seringue.



19) En gardant l'aiguille dans le flacon, tirez sur le piston.

- Le bord supérieur du piston doit être aligné avec la graduation noire de la seringue correspondant à la quantité de solution que vous êtes sur le point d'injecter.

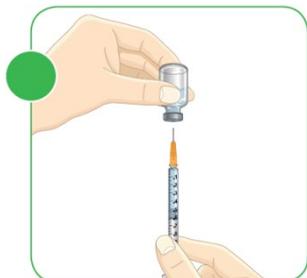


20) Vérifiez les poches d'air et les bulles d'air.

- Si vous remarquez une poche d'air ou des bulles d'air, **suivez les instructions** fournies à l'étape 7 pour **expulser l'air de la seringue**.

21) Lorsque la seringue contient la dose exacte de solution de Myalepta, retirez l'aiguille du flacon.

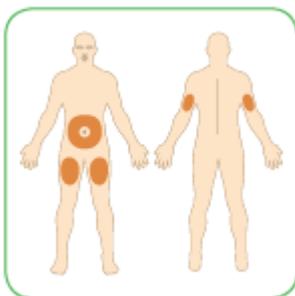
- **Ne bougez pas** le piston.
- **Ne touchez pas** l'aiguille.



### Étape E : Choix et préparation du site d'injection

22) Choisissez attentivement le site où vous souhaitez injecter Myalepta. Vous pouvez injecter ce médicament dans les zones suivantes :

- le ventre (abdomen), sauf la zone de 5 cm autour du nombril
- la cuisse
- la face externe des bras



Si vous souhaitez utiliser la même zone du corps pour chaque injection, n'utilisez pas le même endroit que lors de votre dernière injection.

- Si vous injectez d'autres médicaments, n'injectez pas Myalepta sur le même site que les autres médicaments.

23) Nettoyez la zone d'injection avec une lingette imbibée d'alcool et laissez sécher la peau.

- Ne touchez pas la zone après l'avoir nettoyée jusqu'à l'injection de Myalepta.

### Étape F : Injection de Myalepta

**Important** : Myalepta doit être injecté sous la peau (« en sous-cutanée »). **Ne l'injectez pas** dans un muscle.

24) Pour injecter sous la peau, pincez d'une main la peau de la zone où vous allez réaliser l'injection.



25) Avec l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.

26) Insérez délicatement l'aiguille dans la peau en faisant un angle d'environ 45° avec le corps.

- **N'introduisez pas** l'aiguille dans un muscle.
- L'aiguille est courte et doit rentrer tout entière dans la peau en faisant un angle de 45°.



27) Poussez délicatement le piston à fond avec le pouce.

- Injectez tout le médicament.
- S'il reste du médicament dans la seringue, vous n'avez pas administré l'intégralité de votre dose.



28) Retirez la seringue de la peau.

### Étape G : Élimination du matériel usagé

29) Jetez immédiatement les deux seringues usagées et tous les capuchons, flacons ou ampoules dans votre conteneur pour objets piquants.

- Pour savoir comment éliminer le conteneur pour objets piquants une fois qu'il est plein, adressez-vous à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Des réglementations locales peuvent exister.



### **Important**

- N'utilisez pas les seringues plusieurs fois. Utilisez des seringues neuves à chaque fois.
- Les flacons pourront rester presque entièrement remplis de produit après le prélèvement de la dose requise. Le reste de la solution devra être jeté après utilisation.
- Ne dissolvez pas une autre dose de poudre de Myalepta avec une ampoule ou un flacon contenant un reste d'eau pour préparations injectables. Cette eau pour préparations injectables résiduelle doit être jetée dans votre conteneur pour objets piquants. Utilisez systématiquement une ampoule ou un flacon d'eau pour préparations injectables neuf pour dissoudre la poudre de Myalepta.
- Ne recyclez pas les seringues, les capuchons ou le conteneur pour objets piquants et ne les jetez pas avec les ordures ménagères.
- Veillez à toujours laisser le conteneur pour objets piquants hors de portée des enfants.

## Notice: Information du patient

### Myalepta 5,8 mg, poudre pour solution injectable métréleptine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Myalepta ?
3. Comment utiliser Myalepta ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Myalepta ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?

Myalepta contient la substance active métréleptine. La métréleptine est similaire à une hormone humaine appelée leptine.

#### Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?

Myalepta est utilisé pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie.

Il est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants de 2 ans et plus :

- atteints d'une lipodystrophie généralisée (insuffisance de tissu adipeux dans tout votre organisme)

Il est utilisé lorsque d'autres traitements ont échoué, chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans :

- atteints d'une lipodystrophie partielle héréditaire (également appelée lipodystrophie congénitale ou familiale)
- ou lorsqu'une lipodystrophie partielle a été induite par une réponse de votre organisme à quelque chose comme une maladie virale (également appelée lipodystrophie acquise)

#### Mécanisme d'action de Myalepta

La leptine naturelle est produite par le tissu adipeux et a plusieurs fonctions dans l'organisme, notamment :

- elle contrôle votre sensation de faim et vos niveaux d'énergie
- elle aide l'insuline de votre organisme à gérer les taux de sucres.

La métréleptine agit en imitant les effets de la leptine. Cela permet d'améliorer la capacité de l'organisme à contrôler les niveaux d'énergie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Myalepta ?**

### **N'utilisez jamais Myalepta si**

- vous êtes allergique à la métréleptine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Myalepta si :

- vous êtes enceinte
- vous avez déjà eu un type de cancer appelé lymphome
- vous avez déjà eu des problèmes de sang (comme un taux de globules bas)
- vous avez déjà eu une inflammation d'un organe appelé pancréas (« pancréatite »)
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre système immunitaire (maladie auto-immune, notamment des problèmes hépatiques auto-immuns)

### Lymphome

Les personnes atteintes de lipodystrophie peuvent développer un cancer du sang appelé lymphome, qu'elles prennent Myalepta ou non.

Toutefois, il est possible que le risque de développer un lymphome soit plus élevé lors de la prise du médicament.

Votre médecin déterminera si vous devez utiliser Myalepta et vous surveillera pendant votre traitement.

### Infections graves et sévères

Pendant le traitement par Myalepta, votre corps peut produire des anticorps pouvant augmenter le risque de développer des infections graves ou sévères. Signalez immédiatement à votre médecin si vous avez une température élevée accompagnée d'une fatigue croissante (voir rubrique 4).

### Glycémie basse sous insuline ou autres médicaments antidiabétiques

Si vous prenez un médicament tel que de l'insuline ou d'autres médicaments pour votre diabète, votre médecin surveillera votre glycémie de près. Votre médecin modifiera votre dose d'insuline ou d'autres médicaments si nécessaire.

Cela permettra d'éviter que le taux de sucres dans votre sang soit trop bas (« hypoglycémie »). Pour connaître les signes de l'hypoglycémie, reportez-vous à la rubrique 4 « Signes de l'hyper- et de l'hypoglycémie ».

### Glycémie et niveaux de graisses élevés

Vous pouvez avoir de plus grandes quantités de sucres (« hyperglycémie ») ou de graisses (« hypertriglycéridémie ») dans votre sang pendant le traitement par Myalepta, ce qui peut indiquer que ce médicament n'est pas aussi efficace qu'il le devrait. Les signes de l'hyperglycémie et de l'hypertriglycéridémie sont indiqués dans la rubrique 4 « Signes de l'hyper- et de l'hypoglycémie » et « Signes de l'hypertriglycéridémie ».

Si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus et décrits dans la rubrique 4 de la présente notice, ou si vous avez un doute, consultez immédiatement votre médecin. Il pourrait avoir besoin de modifier votre traitement.

## Maladie auto-immune

Les personnes ayant ou ayant eu des problèmes avec leur système immunitaire (maladie auto-immune, notamment des problèmes hépatiques auto-immuns) peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes sous Myalepta. Adressez-vous à votre médecin pour savoir quels sont les symptômes à surveiller qui pourraient nécessiter des examens complémentaires.

## Réactions allergiques

Pendant le traitement par Myalepta, il est possible que vous développiez une réaction allergique. Si vous remarquez des symptômes de réaction allergique, signalez-le immédiatement à votre médecin. Les signes de réaction allergique sont indiqués dans la rubrique 4 « Réactions allergiques ».

## Fertilité

Myalepta peut augmenter la fertilité chez les femmes atteintes de lipodystrophie (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).

### **Myalepta contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 2 ans atteints de lipodystrophie généralisée ou aux enfants de moins de 12 ans atteints de lipodystrophie partielle. On ne sait pas comment ce médicament affectera ces enfants.

### **Autres médicaments et Myalepta**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Myalepta peut affecter le mécanisme d'action d'autres médicaments. De la même manière, certains médicaments peuvent affecter le mécanisme d'action de ce médicament.

En particulier, si vous prenez l'un des médicaments suivants, veuillez le signaler à votre médecin :

- contraceptifs hormonaux car Myalepta peut diminuer leur efficacité à prévenir une grossesse
- théophylline, utilisée pour les problèmes pulmonaires tels que l'asthme
- médicaments qui fluidifient le sang (comme la warfarine ou la phénprocoumone)
- médicaments qui diminuent le système immunitaire (comme la ciclosporine)
- médicaments antidiabétiques (tels que l'insuline ou les sécrétagogues de l'insuline), voir la rubrique 2 « Glycémie basse sous insuline ou autres médicaments antidiabétiques »

Si l'un de ces cas vous concerne (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Myalepta. Certains médicaments nécessitent un suivi pendant la prise de Myalepta car la dose de ces médicaments pourrait avoir besoin d'être modifiée.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Myalepta si vous êtes enceinte ou susceptible de devenir enceinte. En effet, on ne sait pas dans quelle mesure Myalepta affectera votre enfant à naître. Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace, notamment des méthodes non hormonales telles que des préservatifs, pendant le traitement par Myalepta. Discutez des méthodes contraceptives adaptées avec votre médecin, car Myalepta peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux à prévenir une grossesse.

On ne sait pas si Myalepta passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, informez-en votre médecin. Votre médecin et vous-même déterminerez s'il est préférable de

poursuivre l'allaitement ou non pendant la prise de ce médicament en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour le bébé et du bénéfice de Myalepta pour la mère.

Myalepta peut augmenter la fertilité chez les femmes atteintes de lipodystrophie.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Myalepta a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est possible que vous ressentiez des sensations de vertige ou de fatigue pendant la prise de ce médicament. Si tel est le cas, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines. Parlez-en à votre médecin en cas de doute.

### **3. Comment utiliser Myalepta ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Myalepta s'administre par injection sous la peau (« injection sous-cutanée ») une fois par jour. Ce médicament est indiqué chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes atteints de lipodystrophie généralisée ; il est également indiqué chez les enfants âgés de 12 ans et plus, les adolescents et les adultes atteints de lipodystrophie partielle.

Pendant l'utilisation de ce médicament, votre médecin vous surveillera, ou surveillera votre enfant, et fixera la dose que vous devrez utiliser ou que votre enfant devra utiliser.

Votre médecin peut décider que vous vous injectiez le médicament vous-même. Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous montrera comment préparer et injecter ce médicament.

- **Ne tentez pas** de préparer le médicament ou de vous l'injecter sans avoir été préalablement formé(e).

### **Quantité à injecter**

Votre dose de Myalepta peut changer au fil du temps, selon l'efficacité du médicament chez vous. Pour préparer la solution pour injection, la poudre de Myalepta est dissoute en la mélangeant à de l'eau pour préparations injectables. Lisez les « Instructions d'utilisation » pour savoir comment préparer la solution avant de l'injecter.

Votre médecin vous a prescrit la dose qui vous est adaptée, en fonction des paramètres suivants :

- Si vous pesez 40 kg ou moins :
  - La dose initiale est de 0,06 mg (0,012 mL de solution) pour chaque kilogramme de poids corporel.
- Si vous êtes **un homme** et pesez plus de 40 kg :
  - La dose initiale est de 2,5 mg (0,5 mL de solution).
- Si vous êtes **une femme** et pesez plus de 40 kg :
  - La dose initiale est de 5 mg (1 mL de solution).

Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la quantité de solution à injecter. Si vous avez un doute sur la quantité de solution à injecter, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant l'injection.

- La seringue dont vous avez besoin pour injecter ce médicament dépend de la dose qui vous est prescrite.
  - Votre pharmacien vous délivrera la seringue adaptée pour l'injection.
  - Voir les « Instructions d'utilisation » pour savoir quelle seringue utiliser.
- Pour savoir quelle quantité de médicament injecter (en mL), vous devez diviser votre dose (en mg) par 5.
  - Par exemple, si on vous a prescrit une dose de 5 mg de Myalepta, 5 mg divisés par 5 vous donnent 1 mL, ce qui représente la quantité de solution à injecter avec une seringue de 1 mL.
- Si votre dose est de 1,50 mg (0,30 mL de solution) ou moins, vous devrez utiliser une seringue de 0,3 mL.

- La seringue de 0,3 mL vous indiquera la quantité injectable en « Unités » et non en « mL ». Reportez-vous aux « Instructions d'utilisation » (rubrique 7) pour plus d'informations sur la lecture et l'utilisation des différentes seringues.
- Pour savoir quelle quantité de solution injecter (en Unités), vous devez diviser votre dose (en mg) par 5, puis multiplier le résultat par 100.

Si vous devez injecter 1 mL de Myalepta en solution ou plus, votre médecin pourra vous proposer de l'administrer en deux injections séparées. Cela peut aider à rendre les injections plus confortables. Vous devez utiliser une seringue et une aiguille propres pour les deux injections.

Si vous avez un doute sur la quantité de solution à injecter, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant l'injection.

Lorsque de faibles doses/volumes sont prescrits (chez les enfants par exemple), les flacons resteront presque entièrement remplis de produit après le prélèvement de la dose requise. Le reste de la solution devra être jeté après utilisation.

### **Si vous avez utilisé plus de Myalepta que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Myalepta que vous n'auriez dû, signalez-le à votre médecin ou rendez vous immédiatement à l'hôpital. Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

### **Si vous oubliez d'utiliser Myalepta**

- Si vous oubliez de vous injecter une dose, faites l'injection dès que vous vous en apercevez.
- Reprenez ensuite votre dose habituelle le lendemain.
- N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez injecté moins de Myalepta que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à votre médecin. Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Myalepta**

N'arrêtez pas d'utiliser Myalepta sans en parler à votre médecin. Votre médecin décidera si vous devez arrêter d'utiliser ce médicament.

Si vous devez arrêter d'utiliser Myalepta, votre médecin diminuera progressivement la dose sur deux semaines avant de l'arrêter complètement. Votre médecin vous demandera également de suivre un régime alimentaire pauvre en matières grasses.

- Il est important de diminuer la dose progressivement sur deux semaines car cela peut contribuer à prévenir une augmentation soudaine des taux de graisses (les « triglycérides ») dans votre sang.
- Une augmentation soudaine des triglycérides dans votre sang peut provoquer une inflammation de votre pancréas (« pancréatite »). Une diminution progressive de votre dose et une alimentation pauvre en matières grasses peuvent contribuer à éviter ce phénomène.

Vous ne devez pas cesser d'utiliser Myalepta sans que votre médecin vous y invite.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables éventuels de ce médicament :

### **Effets indésirables graves**

Si vous ressentez l'un des effets indésirables graves ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence. Si vous ne parvenez pas à joindre votre médecin, recherchez une aide médicale d'urgence :

- taux de sucre (glucose) bas, voir rubrique « Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie » ci-dessous.
- taux de sucre (glucose) élevé

- caillot de sang dans vos veines (thrombose veineuse profonde) – douleur, gonflement, peau chaude et rouge, généralement apparaissant sur le mollet ou la cuisse
- liquide dans vos poumons – difficultés à respirer ou toux
- somnolence ou confusion

### **Réactions allergiques**

Si vous remarquez l'un des symptômes de réaction allergique sévère ci-dessous, signalez-le immédiatement à votre médecin :

- problèmes respiratoires
- gonflement et rougissement de la peau, urticaire
- gonflement de votre visage, vos lèvres, votre langue ou votre gorge
- douleur à l'estomac, envie de vomir (nausées) et vomissements
- évanouissement ou sensations de vertige
- douleurs abdominales intenses
- accélération des battements du cœur

### **Inflammation du pancréas (« pancréatite ») :**

Si vous remarquez l'un des signes d'inflammation du pancréas ci-dessous, signalez-le immédiatement à votre médecin :

- douleurs abdominales intenses et soudaines
- envie de vomir (nausées) ou vomissements
- diarrhée

### **Autres effets indésirables**

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, signalez-le à votre médecin :

#### **Très fréquent** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- perte de poids

#### **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- baisse de l'appétit
- maux de tête
- perte de cheveux
- règles plus abondantes ou plus longues que d'habitude
- fatigue
- hématomes, rougeurs, démangeaisons ou urticaire au point d'injection
- production par votre corps d'anticorps anti-métréptine pouvant augmenter le risque de développer des infections graves ou sévères. Il est possible que vous développiez de la fièvre accompagnée d'une fatigue intense

#### **Fréquence non déterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- syndrome grippal
- infection pulmonaire
- diabète
- appétit plus important que d'habitude ou alimentation excessive
- accélération des battements du cœur
- toux
- essoufflement
- douleur musculaire (« myalgie »)
- douleur articulaire
- gonflement des mains et des pieds
- augmentation du tissu adipeux
- gonflement ou saignement sous la peau, au point d'injection
- douleur au point d'injection
- démangeaisons au point d'injection
- sensation générale de gêne, de mal-être ou de douleur (« malaise »)

- augmentation des graisses dans le sang (« triglycérides ») (voir rubrique « Signes d'hypertriglycéridémie » ci-dessous)
- augmentation de l'HbA1c dans votre sang, confirmée par des analyses
- prise de poids
- gonflement ou saignement sous la peau (« hémorragie »)
- taux de sucre dans le sang élevé (voir rubrique « Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie » ci-dessous).

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, signalez-le à votre médecin.

### **Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie**

Les symptômes de l'**hypoglycémie** incluent :

- sensations de vertige
- envie de dormir ou confusion
- maladresse et chute d'objets
- sensation de faim plus importante que d'habitude
- transpiration excessive
- irritabilité ou nervosité

Si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus, ou si vous avez un doute, consultez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier votre traitement.

Les symptômes de l'**hyperglycémie** incluent :

- sensation de soif ou de faim intense
- envie d'uriner plus fréquente
- envie de dormir plus que d'habitude
- envie de vomir ou vomissements
- troubles de la vision
- douleur dans la poitrine ou dans le dos
- sensation d'essoufflement

### **Signes d'hypertriglycéridémie**

Les symptômes de l'**hypertriglycéridémie** incluent :

- douleur dans la poitrine
- douleur sous les côtes, telles que brûlures d'estomac ou indigestion
- envie de vomir ou vomissements

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, signalez-le à votre médecin.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Myalepta ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une fois reconstituée, la solution doit être administrée immédiatement et ne peut être conservée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament restant doit être éliminé.

N'utilisez pas ce médicament si la solution n'est pas limpide, est colorée ou contient des grumeaux ou particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Myalepta**

- La substance active est la métréleptine.  
Chaque flacon contient 5,8 milligrammes de métréleptine. Une fois le contenu du flacon dissout dans 1,1 millilitres d'eau pour préparations injectables, chaque millilitre contient 5 milligrammes de métréleptine.
- Les autres composants sont : glycine, saccharose, polysorbate 20, acide glutamique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

### **Comment se présente Myalepta et contenu de l'emballage extérieur**

Myalepta se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable (*powder for injection*). Il s'agit d'une poudre blanche dans un flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un opercule d'étanchéité en aluminium et un capuchon amovible en plastique bleu.

Myalepta est disponible en boîte de 1 ou 30 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous délivrera séparément les seringues et aiguilles appropriées, ainsi que des lingettes et de l'eau pour préparations injectables pour vous permettre de préparer et injecter Myalepta. Il/Elle vous remettra également un conteneur pour objets piquants pour jeter vos flacons, seringues et aiguilles usagés.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlande  
medinfo@amrytpharma.com

### **Fabricant**

Eurofins PHAST GmbH  
Kardinal-Wendel-Straße 16  
66424 Homburg  
Allemagne

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

## Instructions d'utilisation

**Avant d'utiliser Myalepta, vous devez lire les rubriques 1 à 6 de cette notice, puis ces Instructions d'utilisation.**

Avant de vous auto-administrer ce médicament chez vous, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous montrera comment préparer et injecter Myalepta. Contactez-les si vous avez un doute ou besoin de plus d'informations ou d'aide. Prenez votre temps pour soigneusement préparer et injecter votre médicament ; cela devrait vous prendre 20 minutes en tout, en incluant le temps pour réchauffer le flacon après sa sortie du réfrigérateur.

### Autres supports éducatifs

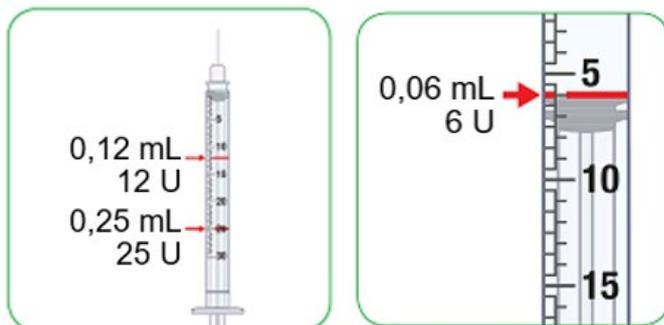
Il existe d'autres informations et vidéos éducatives qui vous aideront à savoir comment utiliser Myalepta correctement. Votre médecin vous indiquera comment accéder à ces supports.

### Lecture de la seringue

Alignez le rebord supérieur du piston et la graduation correspondant à la dose prescrite. Un exemple est fourni ci-dessous pour les différentes tailles de seringue. Si votre seringue vous paraît différente ou porte des repères de dose différents, demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

### Utilisation de la seringue de 0,3 mL

- La seringue de 0,3 mL indique la quantité injectable en « U » et non en « mL ».
- « U » signifie « Unités ».
- 1 U correspond à 0,01 mL.
- Chaque palier de 5 U est représenté par un chiffre avec une graduation longue. Ceci correspond à 0,05 mL.
- Chaque palier de 1 U est représenté par une graduation plus courte entre les grosses graduations. Ceci correspond à 0,01 mL.
- Chaque palier de 0,5 U est représenté par une graduation courte entre 2 graduations de 1 U. Ceci correspond à 0,005 mL.



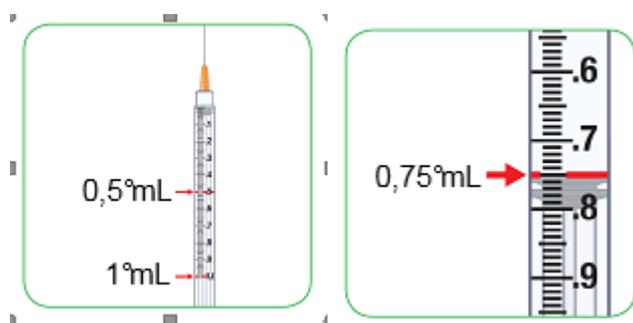
- Pour vous aider à injecter la solution de Myalepta avec la petite seringue de 0,3 mL, la dernière colonne du tableau ci-dessous montre la mesure en « Unité » sur la seringue qui correspond aux différentes doses possibles du médicament prescrites par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

### Conversion de la dose de « mL » en « Unités » avec la seringue de 0,3 mL

Poids de l'enfant	Dose de Myalepta	Quantité de solution de Myalepta mélangée	Quantité de solution de Myalepta mélangée à injecter en mesure « Unités » avec votre seringue de 0,3 mL
9 kg	0,54 mg	0,10 mL	10
10 kg	0,60 mg	0,12 mL	12
11 kg	0,66 mg	0,13 mL	13
12 kg	0,72 mg	0,14 mL	14
13 kg	0,78 mg	0,15 mL	15
14 kg	0,84 mg	0,16 mL	16
15 kg	0,90 mg	0,18 mL	18
16 kg	0,96 mg	0,19 mL	19
17 kg	1,02 mg	0,20 mL	20
18 kg	1,08 mg	0,21 mL	21
19 kg	1,14 mg	0,22 mL	22
20 kg	1,20 mg	0,24 mL	24
21 kg	1,26 mg	0,25 mL	25
22 kg	1,32 mg	0,26 mL	26
23 kg	1,38 mg	0,27 mL	27
24 kg	1,44 mg	0,28 mL	28
25 kg	1,50 mg	0,30 mL	30

### Utilisation de la seringue de 1 mL

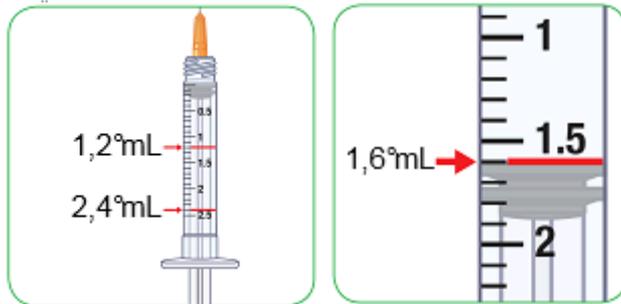
- La seringue vous indique le volume injectable en mL ; vous devez donc injecter la quantité prescrite par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Vous n'avez pas besoin de convertir la quantité de mL en Unités.
- On vous remettra la seringue de 1 mL si votre dose journalière est comprise entre 1,5 mg et 5 mg, ce qui correspond à un volume de solution de Myalepta compris entre 0,3 mL et 1,0 mL.
- Chaque 0,1 mL est représenté par un chiffre avec une graduation longue.
- Chaque 0,05 mL est représenté par une graduation moyenne.
- Chaque 0,01 mL est représenté par une graduation plus courte.



### Utilisation de la seringue de 2,5 mL

- La seringue vous indique le volume injectable en mL ; vous devez donc injecter la quantité prescrite par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Vous n'avez pas besoin de convertir la quantité de mL en Unités.
- On vous remettra la seringue de 2,5 mL si votre dose journalière est comprise entre 5 mg et 10 mg, ce qui correspond à un volume de solution de Myalepta supérieur à 1,0 mL.
- Chaque 0,5 mL est représenté par un chiffre avec une graduation longue.

- Chaque 0,1 mL est représenté par une graduation plus courte.



### Étape A : Préparatifs

1) Réunissez le matériel dont vous avez besoin pour votre injection. Ce matériel vous aura été délivré par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Posez les éléments suivants sur une surface propre et bien éclairée :

- Un flacon en verre de poudre de Myalepta
- Un récipient contenant l'eau pour préparations injectables pour dissoudre la poudre de Myalepta
  - L'eau pour préparations injectables se présente dans des ampoules en verre ou en plastique, ou dans des flacons en verre munis d'un bouchon en caoutchouc.
- Des lingettes imbibées d'alcool (pour nettoyer votre peau avant l'injection et pour nettoyer le haut des flacons)
- Un conteneur pour objets piquants (pour jeter le matériel d'injection en toute sécurité)

Vous aurez besoin de 2 seringues :

- Une seringue de 3 mL avec une aiguille de 40 mm et de calibre 21 pour dissoudre la poudre
- Une seringue d'injection munie d'une aiguille beaucoup plus courte pour injecter la solution sous votre peau

La taille de cette seringue sera choisie par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien en fonction de votre dose de Myalepta.

- Si votre dose est de 1,5 mg ou moins, vous utiliserez une seringue de 0,3 mL.
- Si votre dose est de 1,5 mg à 5 mg, vous utiliserez une seringue de 1 mL.
- Si votre dose est supérieure à 5 mg, vous utiliserez une seringue de 2,5 mL.
- Si votre dose est supérieure à 5 mg, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien pourra vous inviter à l'administrer en deux injections séparées. Voir la rubrique 3 « Quantité à injecter » pour plus d'informations.



2) Avant de préparer la solution de Myalepta, laissez le flacon de poudre atteindre la température ambiante pendant environ 10 minutes.



3) Lavez-vous les mains avant de préparer le médicament.

### **Étape B : Remplissage de la seringue de 3 mL avec 1,1 mL d'eau pour préparations injectables**

- 4) Sortez la seringue de 3 mL de son emballage en plastique. Utilisez toujours une seringue neuve.
- La seringue de 3 mL et l'aiguille seront délivrées séparément.
  - Le raccordement de l'aiguille à la seringue dépendra de la présentation de l'eau pour préparations injectables : dans une ampoule en plastique, une ampoule en verre ou un flacon en verre (voir ci-dessous pour des instructions spécifiques).

5) Prélevez 1,1 mL d'eau pour préparations injectables avec la seringue de 3 mL.

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous délivrera l'eau pour préparations injectables avec le flacon de médicament et les seringues. Celle-ci est mélangée avec la poudre de Myalepta pour dissoudre la poudre et former un médicament liquide injectable. L'eau pour préparations injectables se présente :

- soit dans une ampoule en plastique
- soit dans une ampoule en verre
- soit dans un flacon en verre (avec bouchon en caoutchouc)

Veillez à toujours utiliser une ampoule neuve ou un flacon neuf d'eau pour préparations injectables. N'utilisez jamais l'eau pour préparations injectables restante de préparations de la solution de Myalepta faites les jours précédents.

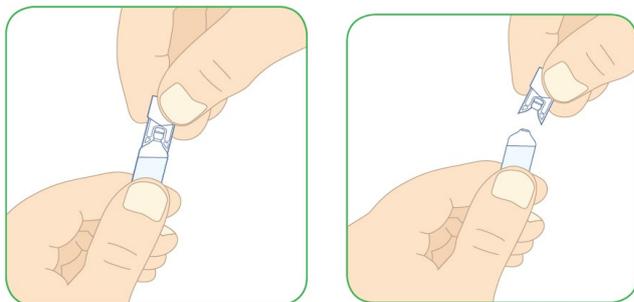
### **Ampoule d'eau pour préparations injectables en plastique**



L'ampoule en plastique est un récipient fermé par un embout détachable.

Pour prélever l'eau pour préparations injectables, détachez l'embout de l'ampoule pour l'ouvrir.

- Tenez l'ampoule avec l'embout vers le haut.
- Tenez le bas de l'ampoule d'une main et le haut de l'ampoule avec l'autre main.
- En tenant bien l'ampoule, tournez délicatement l'embout de l'ampoule jusqu'à le détacher.

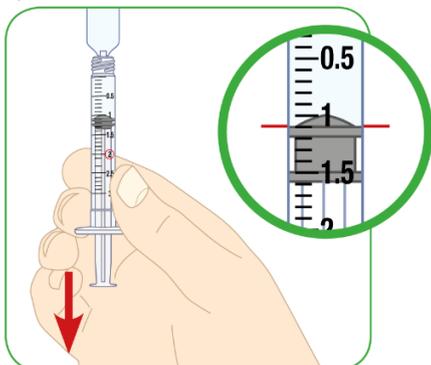


- Ne raccordez pas l'aiguille à la seringue.
- Sans raccorder l'aiguille, insérer l'embout de la seringue de 3 mL le plus loin possible par le haut de l'ampoule en plastique.

Une fois la seringue dans l'ampoule, retournez l'ampoule. La seringue est à présent dirigée vers le haut.

Toujours avec la seringue dans l'ampoule, tirez sur le piston délicatement.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 1,1 mL.

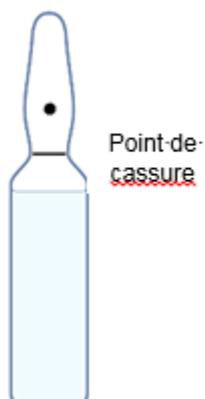


- Vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 3 mL. Reportez-vous aux étapes 6 à 8 ci-dessous pour éliminer les poches d'air et les bulles d'air de la seringue.
- Retirez la seringue de l'ampoule en plastique.

Raccordez l'aiguille à la seringue.

- Ne serrez pas trop l'aiguille.
- Ne retirez pas le protecteur d'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.

### Ampoule d'eau pour préparations injectables en verre



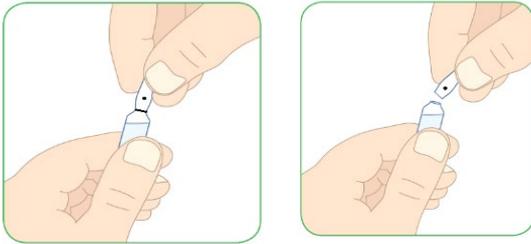
L'ampoule en verre est un récipient fermé.

Avant d'ouvrir l'ampoule d'eau pour préparations injectables, préparez la seringue de 3 mL en y raccordant l'aiguille. Ne serrez pas trop l'aiguille.

- Retirez le capuchon de l'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.

Pour prélever l'eau pour préparations injectables, cassez l'ampoule au point de cassure comme indiqué dans l'image ci-dessus.

- Tenez l'ampoule avec l'embout vers le haut.
- Utilisez la lingette imbibée d'alcool pour nettoyer le point de cassure de l'ampoule.
- Tenez le bas de l'ampoule d'une main et le haut de l'ampoule avec l'autre main.
- Tenez le bas de l'ampoule et cassez l'embout.

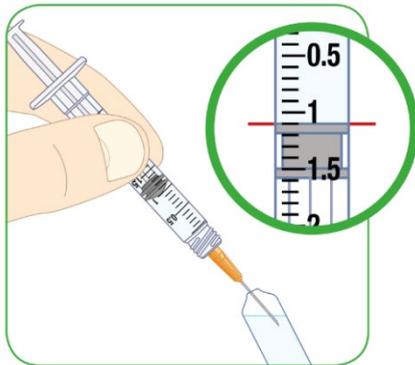


Insérez l'aiguille raccordée à la seringue de 3 mL dans l'ampoule en verre.

- L'ampoule en verre doit former un angle de 45 degrés par rapport au sol.
- L'aiguille doit aller le plus loin possible dans l'ampoule.

Toujours avec la seringue dans l'ampoule, tirez délicatement sur le piston.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 1,1 mL.
- Vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 3 mL. Reportez-vous aux étapes 6 à 8 ci-dessous pour éliminer les poches d'air et les bulles d'air de la seringue.



### Flacon d'eau pour préparations injectables en verre



Le flacon en verre est muni d'un bouchon en plastique que vous devez retirer pour faire apparaître la membrane en caoutchouc qui est en dessous.

- Ne retirez pas la membrane en caoutchouc.

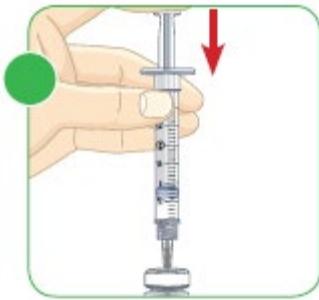
Raccordez l'aiguille à la seringue de 3 mL. Ne serrez pas trop l'aiguille.

- Retirez le capuchon de l'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.
- Tirez le piston jusqu'à la graduation de 1,1 mL pour aspirer de l'air dans la seringue.

Posez le flacon sur une surface rigide et plate.

- Insérez l'aiguille raccordée à la seringue de 3 mL dans le flacon à travers la membrane en caoutchouc.
- L'aiguille doit être vers le bas.
- L'aiguille doit descendre dans le flacon.

Poussez le piston complètement.



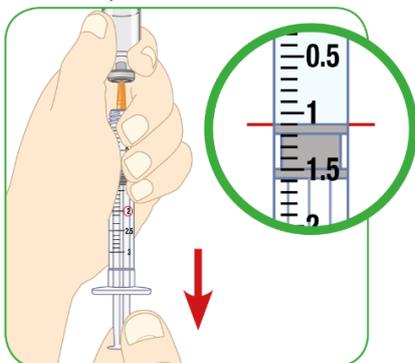
Une fois l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon et la seringue. L'aiguille est à présent dirigée vers le haut.

- Ne retirez pas l'aiguille du flacon.



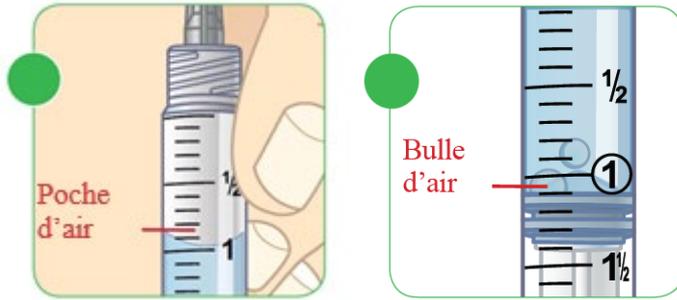
Tirez délicatement sur le piston.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 1,1 mL.



6) Que vous ayez prélevé l'eau pour préparations injectables dans un flacon ou une ampoule, vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 3 mL.

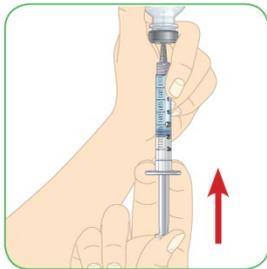
- Parfois, de grandes poches d'air se forment dans la seringue. De petites bulles d'air peuvent également être présentes dans la seringue.
- **Vous devez éliminer les éventuelles poches d'air et bulles d'air de la seringue** pour obtenir la quantité exacte d'eau stérile dans la seringue.



7) Éliminez les éventuelles poches d'air et bulles d'air.

#### Utilisation d'un flacon en verre ou d'une ampoule en plastique

- Une fois la seringue insérée dans le flacon en verre ou l'ampoule en plastique, tapotez sur les côtés de la seringue pour faire remonter la poche d'air/les bulles d'air dans la seringue.
- Pressez délicatement le piston vers le haut pour faire sortir l'air de la seringue.



#### Utilisation d'une ampoule en verre

- Retirez la seringue de l'ampoule et tenez-la en dirigeant l'aiguille vers le haut.
- Tapotez sur les côtés de la seringue pour faire remonter la poche d'air/les bulles d'air dans la seringue.
- Pressez délicatement le piston vers le haut pour faire sortir l'air de la seringue.

8) Vérifiez la quantité d'eau pour préparations injectables

- S'il y a moins de 1,1 mL d'eau pour préparations injectables dans la seringue, ajoutez plus d'eau pour préparations injectables dans la seringue et répétez les étapes 6 et 7 jusqu'à ce qu'il y ait 1,1 mL dans la seringue.

9) Une fois qu'il y a 1,1 mL d'eau pour préparations injectables dans la seringue, retirez la seringue du flacon ou de l'ampoule.

- Ne bougez pas le piston.
- Ne touchez pas l'aiguille exposée de votre seringue car elle est stérile et vous pourriez l'endommager ou vous blesser.

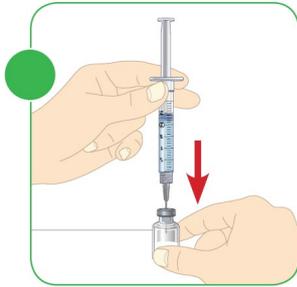
#### Étape C : Dissolution de Myalepta

10) Assurez-vous que le flacon de poudre de Myalepta a été sorti du réfrigérateur depuis au moins 10 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante.

11) Retirez le capuchon en plastique du flacon de poudre de Myalepta.

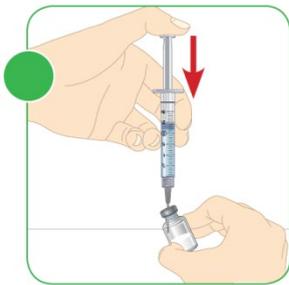
- Posez le flacon sur une surface rigide et plate.
- Nettoyez le haut du flacon avec une lingette imbibée d'alcool.

12) Introduisez entièrement l'aiguille de la seringue de 3 mL contenant les 1,1 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Myalepta contenant la poudre.

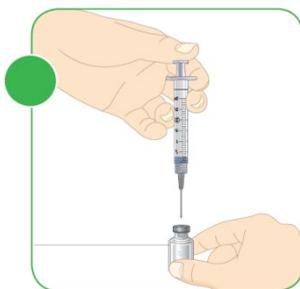


13) Tenez le flacon à 45° par rapport à la table et poussez délicatement et entièrement le piston avec le pouce.

- L'eau pour préparations injectables doit s'écouler le long de la paroi interne du flacon.
- Toute l'eau pour préparations injectables doit être injectée dans le flacon.



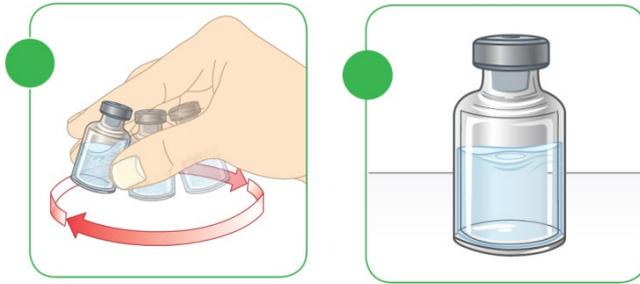
14) Sortez l'aiguille du flacon et jetez la seringue dans le conteneur pour objets piquants.



15) Mélangez la poudre et l'eau pour préparations injectables

- Agitez délicatement le flacon en faisant un cercle (mouvement circulaire) jusqu'à ce que la poudre soit dissoute et le liquide limpide. **Ne pas secouer ni mélanger vigoureusement.**
- La solution devient limpide en moins de 5 minutes.

Lorsqu'elle est bien mélangée, la solution de Myalepta doit être limpide et exempte d'agrégats, de résidus de poudre sèche, de bulles ou de mousse. Ne pas utiliser la solution si elle n'est pas limpide ou si elle contient des grumeaux ou particules. Dans ce cas, jetez-la et recommencez à partir de l'étape 1.



#### Étape D : Remplissage de la seringue avec la solution injectable de Myalepta

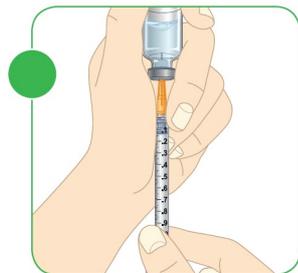
16) Pour injecter la solution de Myalepta, vous utiliserez une seringue d'injection neuve de 0,3 mL, 1,0 mL ou 2,5 mL qui vous aura été délivrée par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Retirez le capuchon de l'aiguille.

- **Ne touchez pas** l'aiguille.
- **Ne bougez pas** le piston.

17) Introduisez entièrement l'aiguille au centre de la membrane en caoutchouc du flacon contenant la solution dissoute de Myalepta.

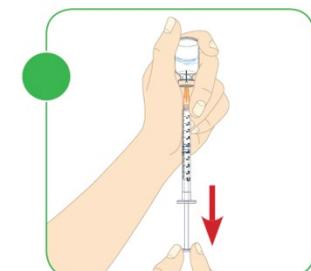


18) Une fois l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon et la seringue.



19) En gardant l'aiguille dans le flacon, tirez sur le piston.

- Le bord supérieur du piston doit être aligné avec la graduation noire de la seringue correspondant à la quantité de solution que vous êtes sur le point d'injecter.

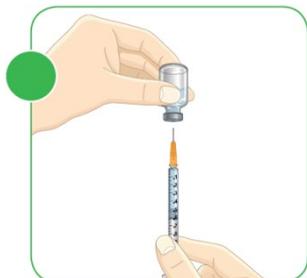


20) Vérifiez les poches d'air et les bulles d'air.

- Si vous remarquez une poche d'air ou des bulles d'air, **suivez les instructions** fournies à l'étape 7 pour **expulser l'air de la seringue**.

21) Lorsque la seringue contient la dose exacte de solution de Myalepta, retirez l'aiguille du flacon.

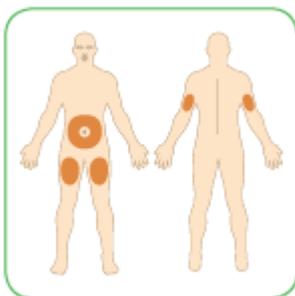
- **Ne bougez pas** le piston.
- **Ne touchez pas** l'aiguille.



### Étape E : Choix et préparation du site d'injection

22) Choisissez attentivement le site où vous souhaitez injecter Myalepta. Vous pouvez injecter ce médicament dans les zones suivantes :

- le ventre (abdomen), sauf la zone de 5 cm autour du nombril
- la cuisse
- la face externe des bras



Si vous souhaitez utiliser la même zone du corps pour chaque injection, n'utilisez pas le même endroit que lors de votre dernière injection.

- Si vous injectez d'autres médicaments, n'injectez pas Myalepta sur le même site que les autres médicaments.

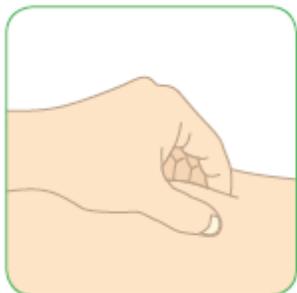
23) Nettoyez la zone d'injection avec une lingette imbibée d'alcool et laissez sécher la peau.

- Ne touchez pas la zone après l'avoir nettoyée jusqu'à l'injection de Myalepta.

### Étape F : Injection de Myalepta

**Important** : Myalepta doit être injecté sous la peau (« en sous-cutanée »). **Ne l'injectez pas** dans un muscle.

24) Pour injecter sous la peau, pincez d'une main la peau de la zone où vous allez réaliser l'injection.



25) Avec l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.

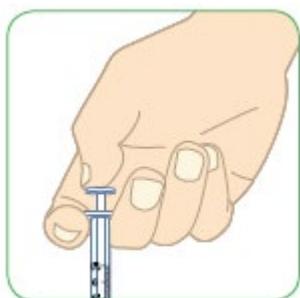
26) Insérez délicatement l'aiguille dans la peau en faisant un angle d'environ 45° avec le corps.

- **N'introduisez pas** l'aiguille dans un muscle.
- L'aiguille est courte et doit rentrer tout entière dans la peau en faisant un angle de 45°.



27) Poussez délicatement le piston à fond avec le pouce.

- Injectez tout le médicament.
- S'il reste du médicament dans la seringue, vous n'avez pas administré l'intégralité de votre dose.



28) Retirez la seringue de la peau.

### Étape G : Élimination du matériel usagé

29) Jetez immédiatement les deux seringues usagées et tous les capuchons, flacons ou ampoules dans votre conteneur pour objets piquants.

- Pour savoir comment éliminer le conteneur pour objets piquants une fois qu'il est plein, adressez-vous à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Des réglementations locales peuvent exister.



### **Important**

- N'utilisez pas les seringues plusieurs fois. Utilisez des seringues neuves à chaque fois.
- Les flacons pourront rester presque entièrement remplis de produit après le prélèvement de la dose requise. Le reste de la solution devra être jeté après utilisation.
- Ne dissolvez pas une autre dose de poudre de Myalepta avec une ampoule ou un flacon contenant un reste d'eau pour préparations injectables. Cette eau pour préparations injectables résiduelle doit être jetée dans votre conteneur pour objets piquants. Utilisez systématiquement une ampoule ou un flacon d'eau pour préparations injectables neuf pour dissoudre la poudre de Myalepta.
- Ne recyclez pas les seringues, les capuchons ou le conteneur pour objets piquants et ne les jetez pas avec les ordures ménagères.
- Veillez à toujours laisser le conteneur pour objets piquants hors de portée des enfants.

## Notice: Information du patient

### Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable métréleptine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Myalepta ?
3. Comment utiliser Myalepta ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Myalepta ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?

Myalepta contient la substance active métréleptine. La métréleptine est similaire à une hormone humaine appelée leptine.

#### Qu'est-ce que Myalepta et dans quels cas est-il utilisé ?

Myalepta est utilisé pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie.

Il est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants de 2 ans et plus :

- atteints d'une lipodystrophie généralisée (insuffisance de tissu adipeux dans tout votre organisme)

Il est utilisé lorsque d'autres traitements ont échoué, chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans :

- atteints d'une lipodystrophie partielle héréditaire (également appelée lipodystrophie congénitale ou familiale)
- ou lorsqu'une lipodystrophie partielle a été induite par une réponse de votre organisme à quelque chose comme une maladie virale (également appelée lipodystrophie acquise)

#### Mécanisme d'action de Myalepta

La leptine naturelle est produite par le tissu adipeux et a plusieurs fonctions dans l'organisme, notamment :

- elle contrôle votre sensation de faim et vos niveaux d'énergie
- elle aide l'insuline de votre organisme à gérer les taux de sucres.

La métréleptine agit en imitant les effets de la leptine. Cela permet d'améliorer la capacité de l'organisme à contrôler les niveaux d'énergie.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Myalepta ?

### N'utilisez jamais Myalepta si

- vous êtes allergique à la métréleptine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Myalepta si :

- vous êtes enceinte
- vous avez déjà eu un type de cancer appelé lymphome
- vous avez déjà eu des problèmes de sang (comme un taux de globules bas)
- vous avez déjà eu une inflammation d'un organe appelé pancréas (« pancréatite »)
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre système immunitaire (maladie auto-immune, notamment des problèmes hépatiques auto-immuns)

### Lymphome

Les personnes atteintes de lipodystrophie peuvent développer un cancer du sang appelé lymphome, qu'elles prennent Myalepta ou non.

Toutefois, il est possible que le risque de développer un lymphome soit plus élevé lors de la prise du médicament.

Votre médecin déterminera si vous devez utiliser Myalepta et vous surveillera pendant votre traitement.

### Infections graves et sévères

Pendant le traitement par Myalepta, votre corps peut produire des anticorps pouvant augmenter le risque de développer des infections graves ou sévères. Signalez immédiatement à votre médecin si vous avez une température élevée accompagnée d'une fatigue croissante (voir rubrique 4).

### Glycémie basse sous insuline ou autres médicaments antidiabétiques

Si vous prenez un médicament tel que de l'insuline ou d'autres médicaments pour votre diabète, votre médecin surveillera votre glycémie de près. Votre médecin modifiera votre dose d'insuline ou d'autres médicaments si nécessaire.

Cela permettra d'éviter que le taux de sucres dans votre sang soit trop bas (« hypoglycémie »). Pour connaître les signes de l'hypoglycémie, reportez-vous à la rubrique 4 « Signes de l'hyper- et de l'hypoglycémie ».

### Glycémie et niveaux de graisses élevés

Vous pouvez avoir de plus grandes quantités de sucres (« hyperglycémie ») ou de graisses (« hypertriglycémie ») dans votre sang pendant le traitement par Myalepta, ce qui peut indiquer que ce médicament n'est pas aussi efficace qu'il le devrait. Les signes de l'hyperglycémie et de l'hypertriglycémie sont indiqués dans la rubrique 4 « Signes de l'hyper- et de l'hypoglycémie » et « Signes de l'hypertriglycémie ».

Si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus et décrits dans la rubrique 4 de la présente notice, ou si vous avez un doute, consultez immédiatement votre médecin. Il pourrait avoir besoin de modifier votre traitement.

### Maladie auto-immune

Les personnes ayant ou ayant eu des problèmes avec leur système immunitaire (maladie auto-immune, notamment des problèmes hépatiques auto-immuns) peuvent présenter une aggravation de leurs

symptômes sous Myalepta. Adressez-vous à votre médecin pour savoir quels sont les symptômes à surveiller qui pourraient nécessiter des examens complémentaires.

### Réactions allergiques

Pendant le traitement par Myalepta, il est possible que vous développiez une réaction allergique. Si vous remarquez des symptômes de réaction allergique, signalez-le immédiatement à votre médecin. Les signes de réaction allergique sont indiqués dans la rubrique 4 « Réactions allergiques ».

### Fertilité

Myalepta peut augmenter la fertilité chez les femmes atteintes de lipodystrophie (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).

### **Myalepta contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 2 ans atteints de lipodystrophie généralisée ou aux enfants de moins de 12 ans atteints de lipodystrophie partielle. On ne sait pas comment ce médicament affectera ces enfants.

### **Autres médicaments et Myalepta**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Myalepta peut affecter le mécanisme d'action d'autres médicaments. De la même manière, certains médicaments peuvent affecter le mécanisme d'action de ce médicament.

En particulier, si vous prenez l'un des médicaments suivants, veuillez le signaler à votre médecin :

- contraceptifs hormonaux car Myalepta peut diminuer leur efficacité à prévenir une grossesse
- théophylline, utilisée pour les problèmes pulmonaires tels que l'asthme
- médicaments qui fluidifient le sang (comme la warfarine ou la phénprocoumone)
- médicaments qui diminuent le système immunitaire (comme la ciclosporine)
- médicaments antidiabétiques (tels que l'insuline ou les sécrétagogues de l'insuline), voir la rubrique 2 « Glycémie basse sous insuline ou autres médicaments antidiabétiques »

Si l'un de ces cas vous concerne (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Myalepta. Certains médicaments nécessitent un suivi pendant la prise de Myalepta car la dose de ces médicaments pourrait avoir besoin d'être modifiée.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Myalepta si vous êtes enceinte ou susceptible de devenir enceinte. En effet, on ne sait pas dans quelle mesure Myalepta affectera votre enfant à naître. Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace, notamment des méthodes non hormonales telles que des préservatifs, pendant le traitement par Myalepta. Discutez des méthodes contraceptives adaptées avec votre médecin, car Myalepta peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux à prévenir une grossesse.

On ne sait pas si Myalepta passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, informez-en votre médecin. Votre médecin et vous-même déterminerez s'il est préférable de poursuivre l'allaitement ou non pendant la prise de ce médicament en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour le bébé et du bénéfice de Myalepta pour la mère.

Myalepta peut augmenter la fertilité chez les femmes atteintes de lipodystrophie.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Myalepta a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est possible que vous ressentiez des sensations de vertige ou de fatigue pendant la prise de ce médicament. Si tel est le cas, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines. Parlez-en à votre médecin en cas de doute.

### 3. Comment utiliser Myalepta ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Myalepta s'administre par injection sous la peau (« injection sous-cutanée ») une fois par jour. Ce médicament est indiqué chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes atteints de lipodystrophie généralisée ; il est également indiqué chez les enfants âgés de 12 ans et plus, les adolescents et les adultes atteints de lipodystrophie partielle.

Pendant l'utilisation de ce médicament, votre médecin vous surveillera, ou surveillera votre enfant, et fixera la dose que vous devrez utiliser ou que votre enfant devra utiliser.

Votre médecin peut décider que vous vous injectiez le médicament vous-même. Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous montrera comment préparer et injecter ce médicament.

- **Ne tentez pas** de préparer le médicament ou de vous l'injecter sans avoir été préalablement formé(e).

#### Quantité à injecter

Votre dose de Myalepta peut changer au fil du temps, selon l'efficacité du médicament chez vous. Pour préparer la solution pour injection, la poudre de Myalepta est dissoute en la mélangeant à de l'eau pour préparations injectables. Lisez les « Instructions d'utilisation » pour savoir comment préparer la solution avant de l'injecter.

Votre médecin vous a prescrit la dose qui vous est adaptée, en fonction des paramètres suivants :

- Si vous pesez 40 kg ou moins :
  - La dose initiale est de 0,06 mg (0,012 mL de solution) pour chaque kilogramme de poids corporel.
- Si vous êtes **un homme** et pesez plus de 40 kg :
  - La dose initiale est de 2,5 mg (0,5 mL de solution).
- Si vous êtes **une femme** et pesez plus de 40 kg :
  - La dose initiale est de 5 mg (1 mL de solution).

Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la quantité de solution à injecter. Si vous avez un doute sur la quantité de solution à injecter, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant l'injection.

- La seringue dont vous avez besoin pour injecter ce médicament dépend de la dose qui vous est prescrite.
  - Votre pharmacien vous délivrera la seringue adaptée pour l'injection.
  - Voir les « Instructions d'utilisation » pour savoir quelle seringue utiliser.
- Pour savoir quelle quantité de médicament injecter (en mL), vous devez diviser votre dose (en mg) par 5.
  - Par exemple, si on vous a prescrit une dose de 5 mg de Myalepta, 5 mg divisés par 5 vous donnent 1 mL, ce qui représente la quantité de solution à injecter avec une seringue de 1 mL.
- Si votre dose est de 1,50 mg (0,30 mL de solution) ou moins, vous devrez utiliser une seringue de 0,3 mL.
  - La seringue de 0,3 mL vous indiquera la quantité injectable en « Unités » et non en « mL ». Reportez-vous aux « Instructions d'utilisation » (rubrique 7) pour plus d'informations sur la lecture et l'utilisation des différentes seringues.
  - Pour savoir quelle quantité de solution injecter (en Unités), vous devez diviser votre dose (en mg) par 5, puis multiplier le résultat par 100.

Si vous devez injecter 1 mL de Myalepta en solution ou plus, votre médecin pourra vous proposer de l'administrer en deux injections séparées. Cela peut aider à rendre les injections plus confortables. Vous devez utiliser une seringue et une aiguille propres pour les deux injections.

Si vous avez un doute sur la quantité de solution à injecter, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant l'injection.

Lorsque de faibles doses/volumes sont prescrits (chez les enfants par exemple), les flacons resteront presque entièrement remplis de produit après le prélèvement de la dose requise. Le reste de la solution devra être jeté après utilisation.

#### **Si vous avez utilisé plus de Myalepta que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Myalepta que vous n'auriez dû, signalez-le à votre médecin ou rendez vous immédiatement à l'hôpital. Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

#### **Si vous oubliez d'utiliser Myalepta**

- Si vous oubliez de vous injecter une dose, faites l'injection dès que vous vous en apercevez.
- Reprenez ensuite votre dose habituelle le lendemain.
- N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez injecté moins de Myalepta que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à votre médecin. Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Myalepta**

N'arrêtez pas d'utiliser Myalepta sans en parler à votre médecin. Votre médecin décidera si vous devez arrêter d'utiliser ce médicament.

Si vous devez arrêter d'utiliser Myalepta, votre médecin diminuera progressivement la dose sur deux semaines avant de l'arrêter complètement. Votre médecin vous demandera également de suivre un régime alimentaire pauvre en matières grasses.

- Il est important de diminuer la dose progressivement sur deux semaines car cela peut contribuer à prévenir une augmentation soudaine des taux de graisses (les « triglycérides ») dans votre sang.
- Une augmentation soudaine des triglycérides dans votre sang peut provoquer une inflammation de votre pancréas (« pancréatite »). Une diminution progressive de votre dose et une alimentation pauvre en matières grasses peuvent contribuer à éviter ce phénomène.

Vous ne devez pas cesser d'utiliser Myalepta sans que votre médecin vous y invite.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables éventuels de ce médicament :

#### **Effets indésirables graves**

Si vous ressentez l'un des effets indésirables graves ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence. Si vous ne parvenez pas à joindre votre médecin, recherchez une aide médicale d'urgence :

- taux de sucre (glucose) bas, voir rubrique « Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie » ci-dessous.
- taux de sucre (glucose) élevé
- caillot de sang dans vos veines (thrombose veineuse profonde) – douleur, gonflement, peau chaude et rouge, généralement apparaissant sur le mollet ou la cuisse
- liquide dans vos poumons – difficultés à respirer ou toux
- somnolence ou confusion

### **Réactions allergiques**

Si vous remarquez l'un des symptômes de réaction allergique sévère ci-dessous, signalez-le immédiatement à votre médecin :

- problèmes respiratoires
- gonflement et rougissement de la peau, urticaire
- gonflement de votre visage, vos lèvres, votre langue ou votre gorge
- douleur à l'estomac, envie de vomir (nausées) et vomissements
- évanouissement ou sensations de vertige
- douleurs abdominales intenses
- accélération des battements du cœur

### **Inflammation du pancréas (« pancréatite ») :**

Si vous remarquez l'un des signes d'inflammation du pancréas ci-dessous, signalez-le immédiatement à votre médecin :

- douleurs abdominales intenses et soudaines
- envie de vomir (nausées) ou vomissements
- diarrhée

### **Autres effets indésirables**

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, signalez-le à votre médecin :

#### **Très fréquent** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- perte de poids

#### **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- baisse de l'appétit
- maux de tête
- perte de cheveux
- règles plus abondantes ou plus longues que d'habitude
- fatigue
- hématomes, rougeurs, démangeaisons ou urticaire au point d'injection
- production par votre corps d'anticorps anti-métréptine pouvant augmenter le risque de développer des infections graves ou sévères. Il est possible que vous développiez de la fièvre accompagnée d'une fatigue intense

#### **Fréquence non déterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- syndrome grippal
- infection pulmonaire
- diabète
- appétit plus important que d'habitude ou alimentation excessive
- accélération des battements du cœur
- toux
- essoufflement
- douleur musculaire (« myalgie »)
- douleur articulaire
- gonflement des mains et des pieds
- augmentation du tissu adipeux
- gonflement ou saignement sous la peau, au point d'injection
- douleur au point d'injection
- démangeaisons au point d'injection
- sensation générale de gêne, de mal-être ou de douleur (« malaise »)
- augmentation des graisses dans le sang (« triglycérides ») (voir rubrique « Signes d'hypertriglycémie » ci-dessous)
- augmentation de l'HbA1c dans votre sang, confirmée par des analyses
- prise de poids

- gonflement ou saignement sous la peau (« hémorragie »)
- taux de sucre dans le sang élevé (voir rubrique « Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie » ci-dessous).

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, signalez-le à votre médecin.

### **Signes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie**

Les symptômes de l'**hypoglycémie** incluent :

- sensations de vertige
- envie de dormir ou confusion
- maladresse et chute d'objets
- sensation de faim plus importante que d'habitude
- transpiration excessive
- irritabilité ou nervosité

Si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus, ou si vous avez un doute, consultez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier votre traitement.

Les symptômes de l'**hyperglycémie** incluent :

- sensation de soif ou de faim intense
- envie d'uriner plus fréquente
- envie de dormir plus que d'habitude
- envie de vomir ou vomissements
- troubles de la vision
- douleur dans la poitrine ou dans le dos
- sensation d'essoufflement

### **Signes d'hypertriglycéridémie**

Les symptômes de l'**hypertriglycéridémie** incluent :

- douleur dans la poitrine
- douleur sous les côtes, telles que brûlures d'estomac ou indigestion
- envie de vomir ou vomissements

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, signalez-le à votre médecin.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Myalepta ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une fois reconstituée, la solution doit être administrée immédiatement et ne peut être conservée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament restant doit être éliminé.

N'utilisez pas ce médicament si la solution n'est pas limpide, est colorée ou contient des grumeaux ou particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Myalepta**

- La substance active est la métréleptine.  
Chaque flacon contient 11,3 milligrammes de métréleptine. Une fois le contenu du flacon dissout dans 2,2 millilitres d'eau pour préparations injectables, chaque millilitre contient 5 milligrammes de métréleptine.
- Les autres composants sont : glycine, saccharose, polysorbate 20, acide glutamique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

### **Comment se présente Myalepta et contenu de l'emballage extérieur**

Myalepta se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable (*powder for injection*). Il s'agit d'une poudre blanche dans un flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un opercule d'étanchéité en aluminium et un capuchon amovible en plastique blanc.

Myalepta est disponible en boîte de 1 ou 30 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous délivrera séparément les seringues et aiguilles appropriées, ainsi que des lingettes et de l'eau pour préparations injectables pour vous permettre de préparer et injecter Myalepta. Il/Elle vous remettra également un conteneur pour objets piquants pour jeter vos flacons, seringues et aiguilles usagés.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlande  
medinfo@amrytpharma.com

### **Fabricant**

Eurofins PHAST GmbH  
Kardinal-Wendel-Straße 16  
66424 Homburg  
Allemagne

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

## Instructions d'utilisation

**Avant d'utiliser Myalepta, vous devez lire les rubriques 1 à 6 de cette notice, puis ces Instructions d'utilisation.**

Avant de vous auto-administrer ce médicament chez vous, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous montrera comment préparer et injecter Myalepta. Contactez-les si vous avez un doute ou besoin de plus d'informations ou d'aide. Prenez votre temps pour soigneusement préparer et injecter votre médicament ; cela devrait vous prendre 20 minutes en tout, en incluant le temps pour réchauffer le flacon après sa sortie du réfrigérateur.

### Autres supports éducatifs

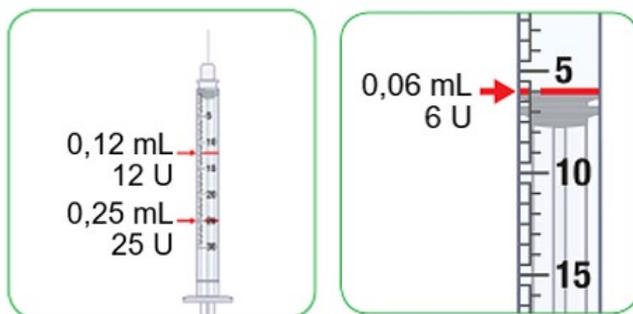
Il existe d'autres informations et vidéos éducatives qui vous aideront à savoir comment utiliser Myalepta correctement. Votre médecin vous indiquera comment accéder à ces supports.

### Lecture de la seringue

Alignez le rebord supérieur du piston et la graduation correspondant à la dose prescrite. Un exemple est fourni ci-dessous pour les différentes tailles de seringue. Si votre seringue vous paraît différente ou porte des repères de dose différents, demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

#### Utilisation de la seringue de 0,3 mL

- La seringue de 0,3 mL indique la quantité injectable en « U » et non en « mL ».
- « U » signifie « Unités ».
- 1 U correspond à 0,01 mL.
- Chaque palier de 5 U est représenté par un chiffre avec une graduation longue. Ceci correspond à 0,05 mL.
- Chaque palier de 1 U est représenté par une graduation plus courte entre les grosses graduations. Ceci correspond à 0,01 mL.
- Chaque palier de 0,5 U est représenté par une graduation courte entre 2 graduations de 1 U. Ceci correspond à 0,005 mL.



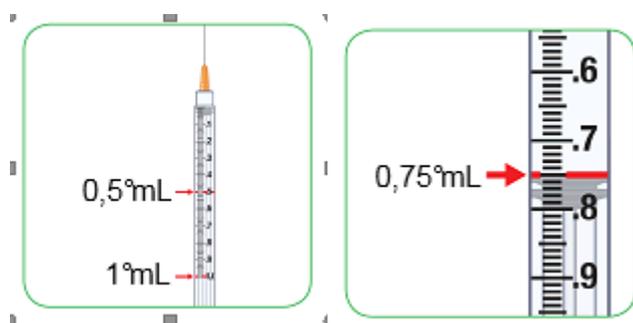
- Pour vous aider à injecter la solution de Myalepta avec la petite seringue de 0,3 mL, la dernière colonne du tableau ci-dessous montre la mesure en « Unité » sur la seringue qui correspond aux différentes doses possibles du médicament prescrites par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

### Conversion de la dose de « mL » en « Unités » avec la seringue de 0,3 mL

Poids de l'enfant	Dose de Myalepta	Quantité de solution de Myalepta mélangée	Quantité de solution de Myalepta mélangée à injecter en mesure « Unités » avec votre seringue de 0,3 mL
9 kg	0,54 mg	0,10 mL	10
10 kg	0,60 mg	0,12 mL	12
11 kg	0,66 mg	0,13 mL	13
12 kg	0,72 mg	0,14 mL	14
13 kg	0,78 mg	0,15 mL	15
14 kg	0,84 mg	0,16 mL	16
15 kg	0,90 mg	0,18 mL	18
16 kg	0,96 mg	0,19 mL	19
17 kg	1,02 mg	0,20 mL	20
18 kg	1,08 mg	0,21 mL	21
19 kg	1,14 mg	0,22 mL	22
20 kg	1,20 mg	0,24 mL	24
21 kg	1,26 mg	0,25 mL	25
22 kg	1,32 mg	0,26 mL	26
23 kg	1,38 mg	0,27 mL	27
24 kg	1,44 mg	0,28 mL	28
25 kg	1,50 mg	0,30 mL	30

### Utilisation de la seringue de 1 mL

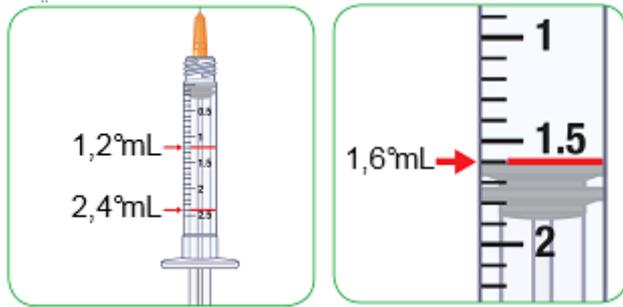
- La seringue vous indique le volume injectable en mL ; vous devez donc injecter la quantité prescrite par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Vous n'avez pas besoin de convertir la quantité de mL en Unités.
- On vous remettra la seringue de 1 mL si votre dose journalière est comprise entre 1,5 mg et 5 mg, ce qui correspond à un volume de solution de Myalepta compris entre 0,3 mL et 1,0 mL.
- Chaque 0,1 mL est représenté par un chiffre avec une graduation longue.
- Chaque 0,05 mL est représenté par une graduation moyenne.
- Chaque 0,01 mL est représenté par une graduation plus courte.



### Utilisation de la seringue de 2,5 mL

- La seringue vous indique le volume injectable en mL ; vous devez donc injecter la quantité prescrite par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Vous n'avez pas besoin de convertir la quantité de mL en Unités.
- On vous remettra la seringue de 2,5 mL si votre dose journalière est comprise entre 5 mg et 10 mg, ce qui correspond à un volume de solution de Myalepta supérieur à 1,0 mL.
- Chaque 0,5 mL est représenté par un chiffre avec une graduation longue.

- Chaque 0,1 mL est représenté par une graduation plus courte.



### Étape A : Préparatifs

1) Réunissez le matériel dont vous avez besoin pour votre injection. Ce matériel vous aura été délivré par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Posez les éléments suivants sur une surface propre et bien éclairée :

- Un flacon en verre de poudre de Myalepta
- Un récipient contenant l'eau pour préparations injectables pour dissoudre la poudre de Myalepta
  - L'eau pour préparations injectables se présente dans des ampoules en verre ou en plastique, ou dans des flacons en verre munis d'un bouchon en caoutchouc.
- Des lingettes imbibées d'alcool (pour nettoyer votre peau avant l'injection et pour nettoyer le haut des flacons)
- Un conteneur pour objets piquants (pour jeter le matériel d'injection en toute sécurité)

Vous aurez besoin de 2 seringues :

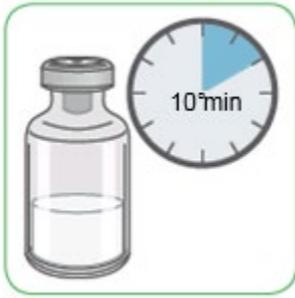
- Une seringue de 3 mL avec une aiguille de 40 mm et de calibre 21 pour dissoudre la poudre
- Une seringue d'injection munie d'une aiguille beaucoup plus courte pour injecter la solution sous votre peau

La taille de cette seringue sera choisie par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien en fonction de votre dose de Myalepta.

- Si votre dose est de 1,5 mg ou moins, vous utiliserez une seringue de 0,3 mL.
- Si votre dose est de 1,5 mg à 5 mg, vous utiliserez une seringue de 1 mL.
- Si votre dose est supérieure à 5 mg, vous utiliserez une seringue de 2,5 mL.
- Si votre dose est supérieure à 5 mg, votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien pourra vous inviter à l'administrer en deux injections séparées. Voir la rubrique 3 « Quantité à injecter » pour plus d'informations.



2) Avant de préparer la solution de Myalepta, laissez le flacon de poudre atteindre la température ambiante pendant environ 10 minutes.



3) Lavez-vous les mains avant de préparer le médicament.

### **Étape B : Remplissage de la seringue de 3 mL avec 2,2 mL d'eau pour préparations injectables**

4) Sortez la seringue de 3 mL de son emballage en plastique. Utilisez toujours une seringue neuve.

- La seringue de 3 mL et l'aiguille seront délivrées séparément.
- Le raccordement de l'aiguille à la seringue dépendra de la présentation de l'eau pour préparations injectables : dans une ampoule en plastique, une ampoule en verre ou un flacon en verre (voir ci-dessous pour des instructions spécifiques).

5) Prélevez 2,2 mL d'eau pour préparations injectables avec la seringue de 3 mL.

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous délivrera l'eau pour préparations injectables avec le flacon de médicament et les seringues. Celle-ci est mélangée avec la poudre de Myalepta pour dissoudre la poudre et former un médicament liquide injectable. L'eau pour préparations injectables se présente :

- soit dans une ampoule en plastique
- soit dans une ampoule en verre
- soit dans un flacon en verre (avec bouchon en caoutchouc)

Veillez à toujours utiliser une ampoule neuve ou un flacon neuf d'eau pour préparations injectables. N'utilisez jamais l'eau pour préparations injectables restante de préparations de la solution de Myalepta faites les jours précédents.

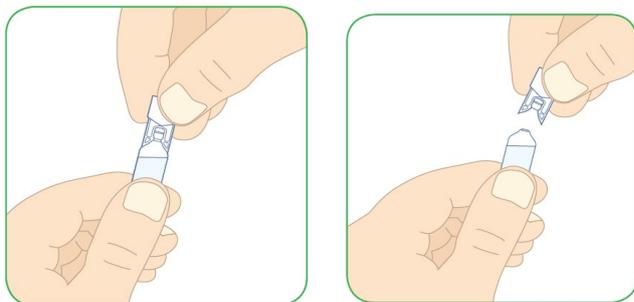
### **Ampoule d'eau pour préparations injectables en plastique**



L'ampoule en plastique est un récipient fermé par un embout détachable.

Pour prélever l'eau pour préparations injectables, détachez l'embout de l'ampoule pour l'ouvrir.

- Tenez l'ampoule avec l'embout vers le haut.
- Tenez le bas de l'ampoule d'une main et le haut de l'ampoule avec l'autre main.
- En tenant bien l'ampoule, tournez délicatement l'embout de l'ampoule jusqu'à le détacher.

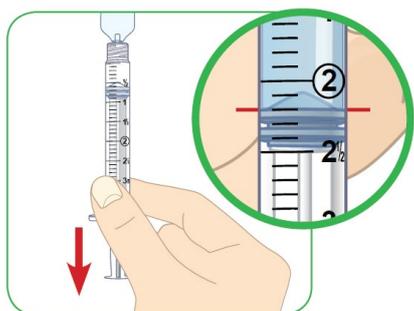


- Ne raccordez pas l'aiguille à la seringue.
- Sans raccorder l'aiguille, insérer l'embout de la seringue de 3 mL le plus loin possible par le haut de l'ampoule en plastique.

Une fois la seringue dans l'ampoule, retournez l'ampoule. La seringue est à présent dirigée vers le haut.

Toujours avec la seringue dans l'ampoule, tirez sur le piston délicatement.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 2,2 mL.

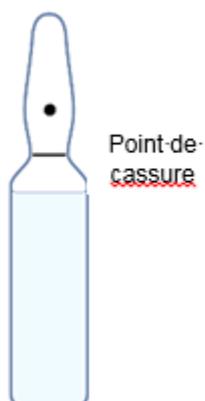


- Vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 3 mL. Reportez-vous aux étapes 6 à 8 ci-dessous pour éliminer les poches d'air et les bulles d'air de la seringue.
- Retirez la seringue de l'ampoule en plastique.

Raccordez l'aiguille à la seringue.

- Ne serrez pas trop l'aiguille.
- Ne retirez pas le protecteur d'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.

### Ampoule d'eau pour préparations injectables en verre



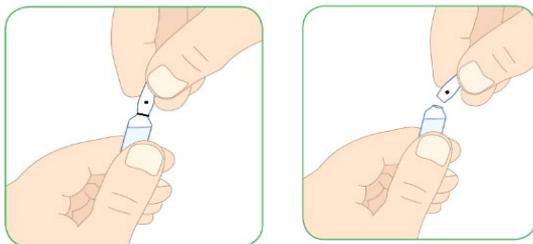
L'ampoule en verre est un récipient fermé.

Avant d'ouvrir l'ampoule d'eau pour préparations injectables, préparez la seringue de 3 mL en y raccordant l'aiguille. Ne serrez pas trop l'aiguille.

- Retirez le capuchon de l'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.

Pour prélever l'eau pour préparations injectables, cassez l'ampoule au point de cassure comme indiqué dans l'image ci-dessus.

- Tenez l'ampoule avec l'embout vers le haut.
- Utilisez la lingette imbibée d'alcool pour nettoyer le point de cassure de l'ampoule.
- Tenez le bas de l'ampoule d'une main et le haut de l'ampoule avec l'autre main.
- Tenez le bas de l'ampoule et cassez l'embout.

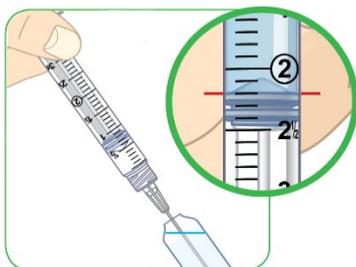


Insérez l'aiguille raccordée à la seringue de 3 mL dans l'ampoule en verre.

- L'ampoule en verre doit former un angle de 45 degrés par rapport au sol.
- L'aiguille doit aller le plus loin possible dans l'ampoule.

Toujours avec la seringue dans l'ampoule, tirez délicatement sur le piston.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 2,2 mL.
- Vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 3 mL. Reportez-vous aux étapes 6 à 8 ci-dessous pour éliminer les poches d'air et les bulles d'air de la seringue.



### Flacon d'eau pour préparations injectables en verre



Le flacon en verre est muni d'un bouchon en plastique que vous devez retirer pour faire apparaître la membrane en caoutchouc qui est en dessous.

- Ne retirez pas la membrane en caoutchouc.

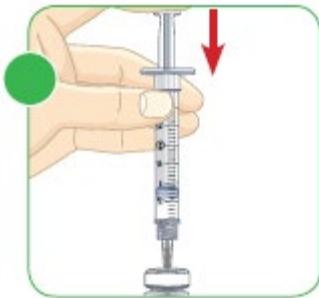
Raccordez l'aiguille à la seringue de 3 mL. Ne serrez pas trop l'aiguille.

- Retirez le capuchon de l'aiguille.
- Ne touchez pas l'aiguille.
- Tirez le piston jusqu'à la graduation de 2,2 mL pour aspirer de l'air dans la seringue.

Posez le flacon sur une surface rigide et plate.

- Insérez l'aiguille raccordée à la seringue de 3 mL dans le flacon à travers la membrane en caoutchouc.
- L'aiguille doit être vers le bas.
- L'aiguille doit descendre dans le flacon.

Poussez le piston complètement.



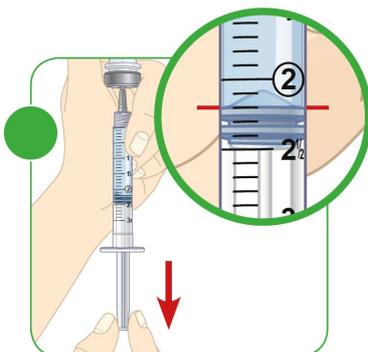
Une fois l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon et la seringue. L'aiguille est à présent dirigée vers le haut.

- Ne retirez pas l'aiguille du flacon.



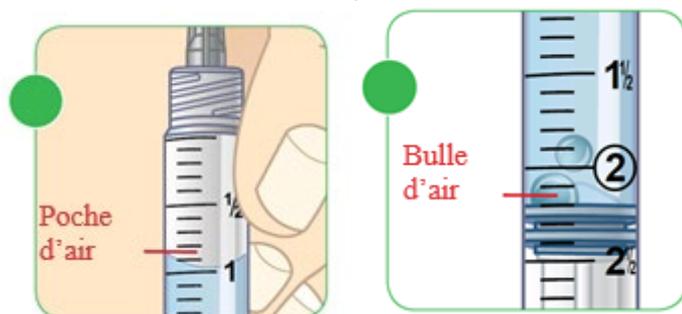
Tirez délicatement sur le piston.

- Tirez jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation noire de 2,2 mL.



6) Que vous ayez prélevé l'eau pour préparations injectables dans un flacon ou une ampoule, vous devez vérifier l'absence de poches d'air ou de bulles d'air dans votre seringue de 3 mL.

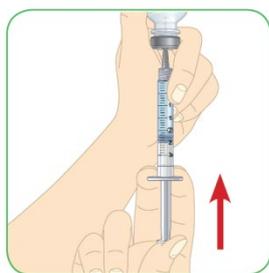
- Parfois, de grandes poches d'air se forment dans la seringue. De petites bulles d'air peuvent également être présentes dans la seringue.
- **Vous devez éliminer les éventuelles poches d'air et bulles d'air de la seringue** pour obtenir la quantité exacte d'eau stérile dans la seringue.



7) Éliminez les éventuelles poches d'air et bulles d'air.

#### Utilisation d'un flacon en verre ou d'une ampoule en plastique

- Une fois la seringue insérée dans le flacon en verre ou l'ampoule en plastique, tapotez sur les côtés de la seringue pour faire remonter la poche d'air/les bulles d'air dans la seringue.
- Pressez délicatement le piston vers le haut pour faire sortir l'air de la seringue.



#### Utilisation d'une ampoule en verre

- Retirez la seringue de l'ampoule et tenez-la en dirigeant l'aiguille vers le haut.
- Tapotez sur les côtés de la seringue pour faire remonter la poche d'air/les bulles d'air dans la seringue.
- Pressez délicatement le piston vers le haut pour faire sortir l'air de la seringue.

8) Vérifiez la quantité d'eau pour préparations injectables

- S'il y a moins de 2,2 mL d'eau pour préparations injectables dans la seringue, ajoutez plus d'eau pour préparations injectables dans la seringue et répétez les étapes 6 et 7 jusqu'à ce qu'il y ait 2,2 mL dans la seringue.

9) Une fois qu'il y a 2,2 mL d'eau pour préparations injectables dans la seringue, retirez la seringue du flacon ou de l'ampoule.

- Ne bougez pas le piston.
- Ne touchez pas l'aiguille exposée de votre seringue car elle est stérile et vous pourriez l'endommager ou vous blesser.

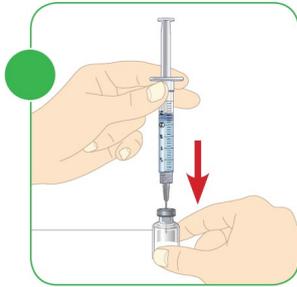
#### Étape C : Dissolution de Myalepta

10) Assurez-vous que le flacon de poudre de Myalepta a été sorti du réfrigérateur depuis au moins 10 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante.

11) Retirez le capuchon en plastique du flacon de poudre de Myalepta.

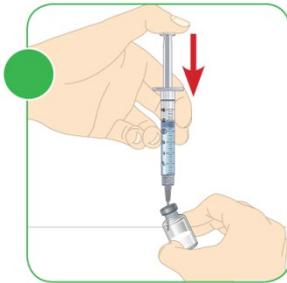
- Posez le flacon sur une surface rigide et plate.
- Nettoyez le haut du flacon avec une lingette imbibée d'alcool.

12) Introduisez entièrement l'aiguille de la seringue de 3 mL contenant les 2,2 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Myalepta contenant la poudre.

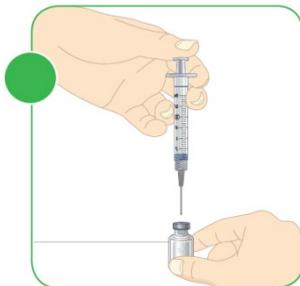


13) Tenez le flacon à 45° par rapport à la table et poussez délicatement et entièrement le piston avec le pouce.

- L'eau pour préparations injectables doit s'écouler le long de la paroi interne du flacon.
- Toute l'eau pour préparations injectables doit être injectée dans le flacon.



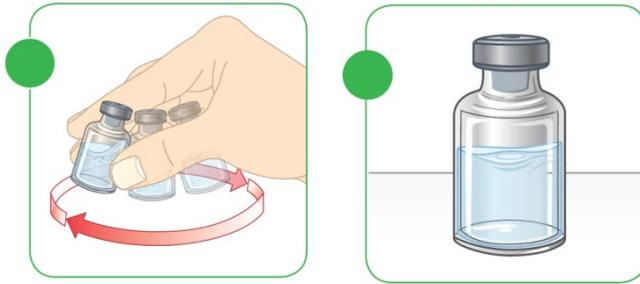
14) Sortez l'aiguille du flacon et jetez la seringue dans le conteneur pour objets piquants.



15) Mélangez la poudre et l'eau pour préparations injectables

- Agitez délicatement le flacon en faisant un cercle (mouvement circulaire) jusqu'à ce que la poudre soit dissoute et le liquide limpide. **Ne pas secouer ni mélanger vigoureusement.**
- La solution devient limpide en moins de 5 minutes.

Lorsqu'elle est bien mélangée, la solution de Myalepta doit être limpide et exempte d'agrégats, de résidus de poudre sèche, de bulles ou de mousse. Ne pas utiliser la solution si elle n'est pas limpide ou si elle contient des grumeaux ou particules. Dans ce cas, jetez-la et recommencez à partir de l'étape 1.



### Étape D : Remplissage de la seringue avec la solution injectable de Myalepta

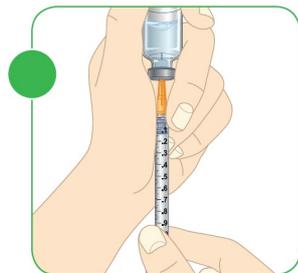
16) Pour injecter la solution de Myalepta, vous utiliserez une seringue d'injection neuve de 0,3 mL, 1,0 mL ou 2,5 mL qui vous aura été délivrée par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Retirez le capuchon de l'aiguille.

- **Ne touchez pas** l'aiguille.
- **Ne bougez pas** le piston.

17) Introduisez entièrement l'aiguille au centre de la membrane en caoutchouc du flacon contenant la solution dissoute de Myalepta.

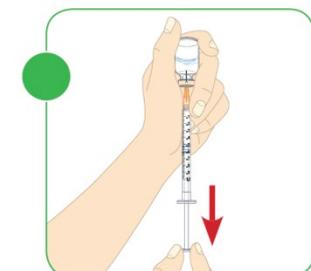


18) Une fois l'aiguille dans le flacon, retournez le flacon et la seringue.



19) En gardant l'aiguille dans le flacon, tirez sur le piston.

- Le bord supérieur du piston doit être aligné avec la graduation noire de la seringue correspondant à la quantité de solution que vous êtes sur le point d'injecter.

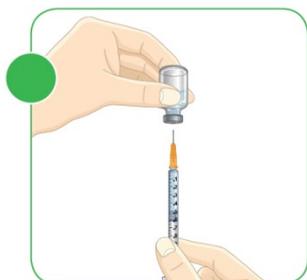


20) Vérifiez les poches d'air et les bulles d'air.

- Si vous remarquez une poche d'air ou des bulles d'air, **suivez les instructions** fournies à l'étape 7 pour **expulser l'air de la seringue**.

21) Lorsque la seringue contient la dose exacte de solution de Myalepta, retirez l'aiguille du flacon.

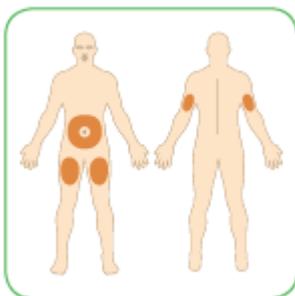
- **Ne bougez pas** le piston.
- **Ne touchez pas** l'aiguille.



### Étape E : Choix et préparation du site d'injection

22) Choisissez attentivement le site où vous souhaitez injecter Myalepta. Vous pouvez injecter ce médicament dans les zones suivantes :

- le ventre (abdomen), sauf la zone de 5 cm autour du nombril
- la cuisse
- la face externe des bras



Si vous souhaitez utiliser la même zone du corps pour chaque injection, n'utilisez pas le même endroit que lors de votre dernière injection.

- Si vous injectez d'autres médicaments, n'injectez pas Myalepta sur le même site que les autres médicaments.

23) Nettoyez la zone d'injection avec une lingette imbibée d'alcool et laissez sécher la peau.

- Ne touchez pas la zone après l'avoir nettoyée jusqu'à l'injection de Myalepta.

### Étape F : Injection de Myalepta

**Important** : Myalepta doit être injecté sous la peau (« en sous-cutanée »). **Ne l'injectez pas** dans un muscle.

24) Pour injecter sous la peau, pincez d'une main la peau de la zone où vous allez réaliser l'injection.



25) Avec l'autre main, tenez la seringue comme un crayon.

26) Insérez délicatement l'aiguille dans la peau en faisant un angle d'environ 45° avec le corps.

- **N'introduisez pas** l'aiguille dans un muscle.
- L'aiguille est courte et doit rentrer tout entière dans la peau en faisant un angle de 45°.



27) Poussez délicatement le piston à fond avec le pouce.

- Injectez tout le médicament.
- S'il reste du médicament dans la seringue, vous n'avez pas administré l'intégralité de votre dose.



28) Retirez la seringue de la peau.

### Étape G : Élimination du matériel usagé

29) Jetez immédiatement les deux seringues usagées et tous les capuchons, flacons ou ampoules dans votre conteneur pour objets piquants.

- Pour savoir comment éliminer le conteneur pour objets piquants une fois qu'il est plein, adressez-vous à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Des réglementations locales peuvent exister.



### **Important**

- N'utilisez pas les seringues plusieurs fois. Utilisez des seringues neuves à chaque fois.
- Les flacons pourront rester presque entièrement remplis de produit après le prélèvement de la dose requise. Le reste de la solution devra être jeté après utilisation.
- Ne dissolvez pas une autre dose de poudre de Myalepta avec une ampoule ou un flacon contenant un reste d'eau pour préparations injectables. Cette eau pour préparations injectables résiduelle doit être jetée dans votre conteneur pour objets piquants. Utilisez systématiquement une ampoule ou un flacon d'eau pour préparations injectables neuf pour dissoudre la poudre de Myalepta.
- Ne recyclez pas les seringues, les capuchons ou le conteneur pour objets piquants et ne les jetez pas avec les ordures ménagères.
- Veillez à toujours laisser le conteneur pour objets piquants hors de portée des enfants.

**ANNEX IV**

**MOTIFS POUR UN RENOUVELLEMENT SUPPLÉMENTAIRE**

## **Motifs pour un renouvellement supplémentaire**

Sur la base des données disponibles depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque de Myalepta reste favorable, mais considère que son profil de sécurité doit être étroitement surveillé pour les raisons suivantes:

Un deuxième renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché est nécessaire pour des raisons de pharmacovigilance.

Les problèmes de pharmacovigilance suivants requièrent un deuxième renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché:

Trois études post-commercialisation (SOBs) sont en cours et peuvent fournir des informations supplémentaires pour mieux caractériser le profil de sécurité de la métréleptine et avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque de Myalepta. Par conséquent, un deuxième renouvellement est nécessaire.

Par conséquent, sur la base du profil de sécurité de Myalepta, le CHMP a conclu que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait soumettre une demande de renouvellement supplémentaire dans cinq ans.