

MYALEPT[®]
metreleptina

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

3,0 mg, 5,8 mg e 11,3 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MYALEPT®

metreleptina

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável, em frasco-ampola contendo 3,0 mg de metreleptina.

Pó liofilizado para solução injetável, em frasco-ampola contendo 5,8 mg de metreleptina.

Pó liofilizado para solução injetável, em frasco-ampola contendo 11,3 mg de metreleptina.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola para administração.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO CONFORME INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

metreleptina.....3,0 mg

Excipientes: glicina, sacarose, polissorbato 20, ácido glutâmico, hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

*Após a reconstituição com 0,6 mL de água para preparações injetáveis, cada ml contém 5 mg de metreleptina.

Cada frasco-ampola contém:

metreleptina.....5,8 mg

Excipientes: glicina, sacarose, polissorbato 20, ácido glutâmico, hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

*Após a reconstituição com 1,1 mL de água para preparações injetáveis, cada ml contém 5 mg de metreleptina.

Cada frasco-ampola contém:

metreleptina.....11,3 mg

Excipientes: glicina, sacarose, polissorbato 20, ácido glutâmico, hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

*Após a reconstituição com 2,2 mL de água para preparações injetáveis, cada ml contém 5 mg de metreleptina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

MYALEPT® é indicado como terapia de reposição adjuvante da dieta para tratamento das complicações da deficiência de leptina em pacientes com lipodistrofia (LD):

- generalizada congênita confirmada (síndrome de Berardinelli-Seip) ou generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) em pacientes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos.
- parcial familiar confirmada ou parcial adquirida (síndrome de Barraquer Simons), em pacientes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controle metabólico adequado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Eficácia e segurança clínica

A eficácia e segurança do tratamento com metreleptina foram avaliadas em um estudo em regime aberto, de braço único (Estudo NIH 991265/20010769) em pacientes com LD generalizada congênita ou adquirida, ou LD parcial familiar ou adquirida. Os pacientes eram elegíveis para inclusão caso tivessem > 6 meses de idade, com nível de leptina de < 12 ng/ml, e pelo menos 1 das 3 alterações metabólicas seguintes:

- Presença de diabetes mellitus, ou
- Concentração de insulina em jejum > 30 μ U/ml, ou
- Concentração de TG em jejum > 2,26 mmol/l (200 mg/dl) ou triglicerídeos pós-prandial elevado > 5,65 mmol/l (500 mg/dl).

Os objetivos de eficácia co-primários neste estudo foram definidos como:

- Alteração da HbA1c do período basal até o Mês 12 e,
- Alteração percentual de TG sérico em jejum do período basal até o Mês 12.

O estudo NIH 991265/20010769 foi realizado ao longo de 14 anos, com as avaliações primárias de eficácia realizadas tanto nos pacientes com LD generalizada como nos pacientes com LD parcial após 12 meses de tratamento. Foram explorados vários regimes posológicos durante o estudo no NIH, que levou à posologia recomendada no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Os regimes posológicos concomitantes antidiabéticos e hipolipemiantes não foram mantidos de forma constante durante o estudo, mas as análises não revelaram qualquer diferença significativa na eficácia entre os pacientes que não tiveram aumento de dose ou adição de medicamentos aos seus tratamentos antidiabéticos ou hipolipemiantes em comparação com a população geral do estudo.

LD generalizada

Dos 66 pacientes com LD generalizada, 45 (68%) tinham LD generalizada congênita e 21 (32%) tinham LD generalizada adquirida. De modo geral, 51 (77%) dos pacientes eram de sexo feminino, 31 (47%) caucasianos, 11 (17%) hispânicos e 16 (24%) negros. A idade mediana no início do estudo foi de 15 anos (intervalo: 1-68 anos), com 45 (68%) pacientes com menos de 18 anos de idade. A concentração mediana de leptina basal em jejum foi de 1,0 ng/ml nos pacientes do sexo masculino (intervalo; 0,3-3,3 ng/ml) e

1,1 ng/ml em pacientes do sexo feminino (intervalo: 0,2-5,3 ng/ml) usando o método do teste LINCO Ria.

A duração mediana do tratamento com metreleptina foi de 4,2 anos (intervalo: 3,4 meses - 13,8 anos). O medicamento foi administrado por via subcutânea uma vez por dia ou duas vezes por dia (em duas doses iguais). A média ponderada da dose diária (isto é, a dose média tendo em consideração a duração do tratamento em doses diferentes) para os 48 pacientes com peso corporal basal superior a 40 kg foi de 2,6 mg para pacientes do sexo masculino e 5,2 mg para pacientes do sexo feminino durante o primeiro ano de tratamento e de 3,7 mg para pacientes do sexo masculino e 6,5 mg para pacientes do sexo feminino durante todo o período do estudo. Nos 18 pacientes com peso corporal basal inferior ou igual a 40 kg, a média ponderada da dose diária foi de 2,0 mg para pacientes do sexo masculino e 2,3 mg para pacientes do sexo feminino durante o primeiro ano de tratamento e de 2,5 mg para pacientes do sexo masculino e 3,2 mg para pacientes do sexo feminino durante todo o período do estudo.

Tabela 1. Resultados primários em um estudo em regime aberto, de braço único (NIH 991265/20010769) em pacientes avaliáveis com LD generalizada tratados com metreleptina aos 12 meses

Parâmetro	n	Basal	Alteração do período basal ao mês 12
HbA1c	59		
Média (DP)		8,6 % (2,33%)	-2,2% (2,15%)
P			< 0,001
TG em jejum	58		
Média (DP)		14,7 (25,6) mmol/l (equivalente a 1300,88 mg/dl (2265,49))	-32,1 (71,28) mmol/l (equivalente a -2840,71 mg/dl 6307,96)
P			0.001

DP = desvio-padrão

Entre 45 pacientes com LD generalizada que tinham HbA1c basal de 7% ou superior e dados avaliáveis ao Mês 12, a HbA1c média (DP) basal foi de 9,6% (1,63) e a redução média na HbA1c ao Mês 12 foi de 2,8%. Entre 24 pacientes com LD generalizada que tinham nível de TG basal de 5,65 mmol/l (500 mg/dl) ou superior e dados avaliáveis ao

Mês 12, o nível médio (DP) de TG basal foi de 31,7 mmol/l (33,68) [2805,31 mg/dl (2980,53)] e a redução média percentual nos triglicerídeos ao mês 12 foi de 72%.

Entre os 39 pacientes com LD generalizada que recebiam insulina no início do estudo, 16 (41%) conseguiram interromper a utilização de insulina completamente após iniciar a metreleptina. A maioria destes pacientes (13 em 16) conseguiu interromper a utilização de insulina no primeiro ano de metreleptina. Entre os 32 pacientes com LD generalizada que recebiam medicamentos antidiabéticos orais no início do estudo, 7 (22%) conseguiram interromper a utilização destes. Um total de 8 (24%) dos 34 pacientes com LD generalizada que recebiam terapêutica hipolipemiante no início do estudo interromperam a utilização desta durante o tratamento com metreleptina.

Houve evidência de melhoria na função renal e hepática nos pacientes com LD generalizada tratados com metreleptina. Em 24 pacientes com dados renais disponíveis, a alteração média ao Mês 12 na taxa de excreção de proteína em comparação com o início do estudo (1.675,7 mg/24 horas) foi de -906,1 mg/24 horas. Em 43 pacientes com dados hepáticos disponíveis, a alteração média ao Mês 12 na alanina aminotransferase em comparação com o início do estudo (112,5 U/l) foi de -53,1 U/l, e de aspartato aminotransferase em comparação com o início do estudo (75,3 U/l) foi de -23,8 U/l.

Subgrupo de LD parcial

Foi analisado um subgrupo de pacientes com LD parcial os quais tinham TG $\geq 5,65$ mmol/l (500 mg/dl) e/ou HbA1c $\geq 6,5\%$ no início do estudo. Dos 31 pacientes do subgrupo de LD parcial avaliados, 27 (87%) tinham LD parcial familiar e 4 (13%) tinham LD parcial adquirida. De modo geral, 30 (97%) dos pacientes eram de sexo feminino, 26 (84%) caucasianos, 2 (7%) hispânicos e 0 negros. A idade mediana na situação basal foi de 38 anos (intervalo: 15-64 anos), com 5 (16%) pacientes com menos de 18 anos de idade. A concentração mediana de leptina basal em jejum foi de 5,9 ng/ml (1,6 - 16,9) usando o método do teste LINCO Ria.

A duração mediana do tratamento com metreleptina foi de 2,4 anos (intervalo: 6,7 meses - 14,0 anos). O medicamento foi administrado por via subcutânea uma vez por dia ou duas vezes por dia (em duas doses iguais). A média ponderada da dose diária (isto é, a dose média levando em consideração a duração do tratamento em doses diferentes) para os 31 pacientes com peso corporal no início do estudo superior a 40 kg foi de 7,0 mg durante o primeiro ano e 8,4 mg durante todo o período do estudo.

Tabela 2. Resultados primários no estudo (NIH 991265/20010769) no subgrupo de pacientes avaliáveis com LD parcial tratados com metreleptina aos 12 meses

Parâmetro	n	Basal	Alteração do período basal ao mês 12
HbA1c	27		

Média (DP)		8,8% (1,91%)	-0,9% (1,23%)
P			< 0,001
Triglicerídeos em jejum	27		
Média (DP)		15,7 (26,42) mmol/l (equivalente a 1389,38 mg/dl 2338,05)	-37,4% (30,81) mmol/l (equivalente a -3309,73 mg/dl 2726,55)
P			< 0,001

DP = desvio-padrão

Entre os 15 pacientes no subgrupo com LD parcial com nível de TG basal de 5,65 mmol/l (500 mg/dl) ou superior e dados avaliáveis ao Mês 12, o nível médio (DP) de triglicerídeos na situação basal foi de 27,6 mmol/l (32,88) [2442,48 mg/dl (2909,73)] e a redução média percentual nos triglicerídeos ao Mês 12 foi de 53,7%.

Entre 18 pacientes no subgrupo com LD parcial que tiveram HbA1c basal de 8% ou superior e dados avaliáveis ao Mês 12, a HbA1c mediana (DP) basal foi de 9,9% (1,59) e a redução média na HbA1c ao Mês 12 foi de 1,3%.

População pediátrica

No grupo de LD generalizada, o número de pacientes de acordo com o grupo etário foi o seguinte: 5 pacientes < 6 anos (incluindo um paciente isolado < 2 anos), 12 pacientes ≥ 6 a < 12 anos e 28 pacientes com idades ≥ 12 a < 18 anos; no subgrupo de LD parcial, não houve pacientes com < 12 anos de idade e houve 4 pacientes ≥ 12 a < 18 anos.

No grupo de LD generalizada, foram observadas diminuições médias de HbA1c em relação ao período basal em todos os grupos etários ≥ 6 anos; as diminuições médias no Mês 12/ última observação realizada (LOCF) foram semelhantes nos dois grupos etários mais velhos (-1,1 % e -2,6%). A alteração média entre 5 pacientes < 6 anos de idade foi de 0,2 %. Estas diferenças entre os grupos etários estão provavelmente relacionadas com as diferenças na HbA1c média basal, que estava dentro do intervalo normal para pacientes < 6 anos (5,7%) e mais baixo nos pacientes ≥ 6 a < 12 anos (6,4%) em comparação com o grupo etário mais velho (9,7%). As diminuições médias do período basal até o Mês 12/LOCF nos TG para o grupo de LD generalizada foram observadas em todos os grupos etários com alterações médias maiores no grupo etário mais velho (-42,9%) em comparação com os grupos etários mais jovens (-10,5% a -14,1%).

Entre os 4 pacientes no subgrupo de LD parcial entre 12 e 18 anos de idade, a alteração média de HbA1c no Mês 12/LOCF foi de -0,7% e de triglicerídeos foi de -55,1%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de Ação

A metreleptina reproduz os efeitos fisiológicos da leptina ligando e ativando o recetor da leptina humano, que pertence à família de recetores das citocinas de Classe I que é sinalizada através da via de transdução JAK/STAT.

Só foram estudados os efeitos metabólicos da metreleptina. Não são esperados efeitos na distribuição de gordura subcutânea.

Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas

Existem dados limitados de farmacocinética de metreleptina nos pacientes com lipodistrofia e, por isso, não foi realizada qualquer análise formal de exposição-resposta.

Absorção

A concentração sérica máxima de leptina (leptina endógena e metreleptina) ($C_{\text{máx}}$) ocorreu aproximadamente 4,0 horas após administração subcutânea de doses únicas variando entre 0,1 e 0,3 mg/kg em participantes adultos saudáveis. Num ensaio de apoio em pacientes com LD, a $T_{\text{máx}}$ mediana foi de 4 horas (intervalo: 2 a 6 horas; N= 5) após administração de dose única de metreleptina.

Distribuição

Em estudos com participantes adultos saudáveis, após administração intravenosa de metreleptina, o volume de distribuição de leptina (leptina endógena e metreleptina) foi aproximadamente 4 a 5 vezes o volume do plasma; os volumes (média \pm DP) foram 370 ± 184 ml/kg, 398 ± 92 ml/kg e 463 ± 116 ml/kg para as doses de 0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg/dia, respetivamente.

Biotransformação

Não foram realizados estudos de metabolismo formais.

Eliminação

Os dados não clínicos indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação de metreleptina, sem contribuição aparente do metabolismo ou degradação sistêmica. Após doses subcutâneas únicas de 0,01 a 0,3 mg/kg de metreleptina em participantes adultos saudáveis, a meia-vida foi de 3,8 a 4,7 horas. Após administração IV, a depuração de metreleptina observada foi de 79,6 ml/kg/h em voluntários saudáveis. A depuração de metreleptina parece ser retardada na presença de anticorpos antifármaco (ADA). É observado um acúmulo maior com níveis de ADAs maiores. Os ajustes de dose deverão ser realizados com base na resposta clínica (ver item 5. AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Farmacocinética em populações especiais

Comprometimento hepático

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética em pacientes com comprometimento hepático.

Comprometimento renal

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética em pacientes com comprometimento renal. Os dados não clínicos indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação de metreleptina, sem contribuição aparente do metabolismo ou degradação sistêmica. Logo, a farmacocinética pode ser alterada em pacientes com comprometimento renal.

Idade, sexo, raça, índice de massa corporal

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar o efeito da idade, sexo, raça ou índice de massa corporal na farmacocinética de metreleptina em pacientes com lipodistrofia.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Este medicamento é contra-indicado para menores de 2 anos com lipodistrofia generalizada.

Este medicamento é contra-indicado para menores de 12 anos com lipodistrofia parcial.

MYALEPT® é contraindicado em pacientes com Hipersensibilidade conhecida à metreleptina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os dados de ensaios clínicos não sustentam a segurança e eficácia em pacientes com LD relacionada com vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A segurança e eficácia de **MYALEPT®** para o tratamento de doenças hepáticas, incluindo esteato-hepatite não alcoólica (NASH), não foram estabelecidas.

Reações de hipersensibilidade

Houve notificações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, anafilaxia, urticária ou erupção cutânea generalizada) em pacientes usando **MYALEPT®**. As reações anafiláticas podem acontecer imediatamente após a administração do medicamento. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração deverá ser permanente e imediatamente interrompida e deverá iniciar-se a terapêutica adequada.

Pancreatite aguda associada à descontinuação de MYALEPT®

A não adesão ao tratamento com **MYALEPT®** ou a descontinuação abrupta de **MYALEPT®** pode resultar no agravamento da hipertrigliceridemia e em pancreatite associada, em especial nos pacientes com fatores de risco para pancreatite (por exemplo, histórico de pancreatite, hipertrigliceridemia grave) (ver item 9.0 REAÇÕES ADVERSAS). Se um paciente desenvolver pancreatite enquanto estiver sendo tratado

com metreleptina, aconselha-se que continue a metreleptina sem interrupções, pois a parada abrupta do tratamento pode exacerbar a condição. Caso a metreleptina tenha que ser interrompida por qualquer motivo, é recomendada a diminuição da dose ao longo de um período de duas semanas em conjunto com uma dieta com baixa quantidade de gorduras, ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Durante a diminuição de dose, monitorar os níveis de triglicérides e considerar iniciar ou ajustar a dose de medicamentos hipolipemiantes conforme necessário. Os sinais e/ou sintomas consistentes com pancreatite deverão ser alvo de avaliação clínica adequada.

Hipoglicemia com utilização concomitante de insulina e outros antidiabéticos

Existe um risco de hipoglicemia em pacientes tratados com **MYALEPT**[®] que estejam utilizando medicamentos antidiabéticos, em especial insulina ou secretagogos de insulina (por exemplo, sulfonilureia). Podem ser necessárias grandes reduções de dose basal de insulina de 50% ou mais nas primeiras 2 semanas de tratamento. Depois de estabilizar a dose necessária de insulina, podem ser necessários ajustes de dose de outros antidiabéticos em alguns pacientes, para minimizar o risco de hipoglicemia.

Monitorar atentamente a glicemia em pacientes fazendo o uso concomitante de insulina, especialmente em doses elevadas, ou secretagogos de insulina e combinação de tratamentos. Os pacientes e cuidadores deverão ser alertados para estarem atentos aos sinais e sintomas de hipoglicemia.

Em estudos clínicos, a hipoglicemia foi tratada com a ingestão de alimentos/líquidos e com a alteração da dose do medicamento antidiabético. No caso de eventos hipoglicêmicos de natureza não grave, o tratamento com a ingestão de alimentos pode ser considerado uma alternativa ao ajuste da dose de antidiabéticos de acordo com o parecer do médico responsável pelo tratamento.

Recomenda-se o rodízio dos locais de injeção nos pacientes que coadministram insulina (ou outros medicamentos subcutâneos) e **MYALEPT**[®].

Linfoma de células T

Foram notificados casos de linfoma de células T (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS) durante a utilização de **MYALEPT**[®] em estudos clínicos. Não foi estabelecida uma relação causal entre o tratamento com o medicamento e o desenvolvimento e/ou progressão do linfoma.

Os benefícios e riscos do tratamento deverão ser cuidadosamente considerados nos pacientes com LD generalizada adquirida e/ou pacientes com anormalias hematológicas significativas (incluindo leucopenia, neutropenia, alterações na medula óssea, linfoma e/ou linfadenopatia).

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos, os ADAs (anticorpos antidroga) contra metreleptina ocorreram com muita frequência nos pacientes (88%). Foi observada *in vitro* uma atividade de bloqueio da reação entre metreleptina e um recetor de leptina recombinante no sangue da maioria

dos pacientes, mas não foi possível estabelecer claramente o impacto na eficácia de metreleptina (item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Nos pacientes com infecções graves e severas, a continuidade do tratamento com metreleptina deverá ficar a critério do médico prescritor. Não foi possível excluir uma associação entre o desenvolvimento de uma atividade de bloqueio contra a metreleptina e não se podem excluir infecções graves e severas (item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Embora não confirmado em ensaios clínicos, os anticorpos neutralizantes poderão, em teoria, afetar a atividade da leptina endógena.

Doenças autoimunes

A progressão/exacerbação de doença autoimune, incluindo hepatite autoimune grave, foi observada em alguns pacientes tratados com o **MYALEPT**[®], mas não foi estabelecida uma relação causal entre o tratamento com **MYALEPT**[®] e a progressão da doença autoimune. Recomenda-se a monitorização atenta das exacerbações de doença autoimune subjacente (início súbito e grave dos sintomas). Os possíveis benefícios e riscos do tratamento com **MYALEPT**[®] devem ser cuidadosamente considerados em doenças autoimunes.

Gravidez

Pode ocorrer gravidez não planejada devido à restauração da liberação do hormônio luteinizante (LH).

MYALEPT[®] não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos. Foram notificados abortos, natimortos e partos prematuros em mulheres expostas a metreleptina durante a gravidez, embora não existam evidências que sugiram uma relação causal com o tratamento. Os estudos em animais indicaram alguma evidência de toxicidade reprodutiva.

MYALEPT[®] não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Categoria de risco na Gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Desconhece-se se a metreleptina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. A leptina endógena está presente no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

O médico deve tomar uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com **MYALEPT**[®] tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.

Fertilidade

Existem dados que sugerem que a metreleptina pode aumentar a fertilidade, devido aos efeitos no LH, com consequente potencial de gravidez não planejada.

Não foram observados quaisquer efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina nos estudos em animais.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

MYALEPT® tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido a fadiga e tonturas.

Atenção: Este medicamento contém sacarose, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos, com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade, não revelam riscos adicionais aos atribuídos a um excesso de respostas esperadas de farmacodinâmica, como perda de apetite ou de peso corporal.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade de dois anos, em roedores. A metreleptina não revela potencial genotóxico e não foram observadas lesões proliferativas ou pré-neoplásicas em camundongos ou cães após tratamento de até 6 meses.

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados em camundongos não revelaram efeitos adversos no acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embrionário até à dose máxima testada, aproximadamente 15 vezes a dose clínica máxima recomendada, com base na área de superfície corporal de um paciente de 60 kg.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em camundongos, a metreleptina provocou gestação prolongada e distocia em todas as doses testadas, começando aproximadamente na dose idêntica à dose clínica máxima recomendada, com base na área de superfície corporal de um paciente de 60 kg. A gestação prolongada resultou na morte de algumas fêmeas durante o parto e sobrevivência mais baixa das crias no período pós-natal imediato. Estes resultados foram considerados como estando indiretamente relacionados com a farmacologia de metreleptina, resultando na carência nutricional dos animais tratados e, possivelmente, também devido a um efeito inibitório de contrações espontâneas e induzidas por oxitocina, como foi observado em tiras de miométrio humano expostas a leptina. O baixo peso corporal da progenitora foi observado desde a gestação até ao aleitamento em todas as doses e resultou num baixo peso das crias no nascimento, o que se manteve até à idade adulta. No entanto, não foram observadas alterações de desenvolvimento e o desempenho reprodutivo da primeira e segunda geração não foi afetado em qualquer dose.

Os estudos de toxicidade reprodutiva não incluíram análise de toxicocinética. No entanto, estudos separados revelaram que a exposição do feto de ratos a metreleptina foi baixa

(< 1 %) após administração subcutânea de metreleptina a camundongos prenhes. A exposição de AUC de camundongos prenhes foi aproximadamente 2 a 3 vezes superior do que a observada em camundongos não prenhes após 10 mg/kg de administração subcutânea de metreleptina. Foi também observado um aumento 4 a 5 vezes nos valores $t_{1/2}$ em camundongos prenhes em comparação com camundongos não prenhes. A exposição maior a metreleptina e $t_{1/2}$ mais prolongada observados em animais prenhes podem estar relacionados com uma capacidade de eliminação reduzida na ligação ao recetor de leptina solúvel encontrada em níveis mais elevados em camundongos prenhes.

Não foram realizados estudos com administração direta de metreleptina em animais jovens. Porém, em estudos publicados, o tratamento com leptina em camundongos fêmeas pré-pubertárias euleptinémicos levou a um início precoce de puberdade.

Excipientes

Este medicamento contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, essencialmente isento de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Devido à falta de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos para administração.

A leptina é uma citocina e tem o potencial de alterar a formação das enzimas do citocromo P450 (CYP450). Como não pode excluir-se que a metreleptina pode reduzir a exposição a substratos de CYP3A através da indução de enzimas, a eficácia de contraceptivos hormonais pode ser reduzida se coadministrados com metreleptina. Portanto, deverá ser considerado um método contraceptivo não hormonal adicional durante o tratamento.

O efeito de metreleptina nas enzimas CYP450 pode ser clinicamente relevante em relação aos substratos CYP450 com índice terapêutico estreito, onde a dose é individualmente ajustada.

Após início ou descontinuação de metreleptina, nos pacientes a serem tratados com estes tipos de agentes, deverá realizar-se monitorização terapêutica sobre o efeito (por exemplo, varfarina) ou concentrações de medicamento (por exemplo, ciclosporina ou teofilina) e a dose individual do agente deverá ser ajustada conforme necessário.

Existe um risco de hipoglicemia em pacientes tratados com **MYALEPT®** e que estejam fazendo o uso de medicamentos antidiabéticos, em especial insulina ou secretagogos de insulina (5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Armazenar em geladeira (2 °C a 8 °C). Manter na embalagem original até o momento do uso, para proteger da luz. Proteger do calor.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

MYALEPT® 3,0 mg é apresentado como pó para solução injetável. É um pó branco fornecido em um frasco-ampola de 3ml de vidro para injetáveis com uma tampa de borracha e selo de alumínio com tampa vermelha de plástico removível.

MYALEPT® de 5,8 mg é apresentado como pó para solução injetável. É um pó branco fornecido em um frasco-ampola de 3ml de vidro para injetáveis com uma tampa de borracha e selo de alumínio com tampa azul de plástico removível.

MYALEPT® de mg 11,3 mg é apresentado como pó para solução injetável. É um pó branco fornecido em um frasco-ampola de 5ml de vidro para injetáveis com uma tampa de borracha e selo de alumínio com tampa branca de plástico removível.

MYALEPT® deve ser administrado imediatamente após reconstituição com água para preparações injetáveis.

Este medicamento é de dose única. Qualquer solução reconstituída não utilizada deve ser descartada imediatamente.

Após reconstituição, **MYALEPT®** deverá ser transparente, incolor e sem grânulos ou pó seco, bolhas ou espuma. Não usar a solução se estiver com coloração alterada ou turva ou se houver material particulado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

O tratamento deverá ser iniciado e monitorado por um médico experiente no diagnóstico e tratamento de doenças metabólicas.

A dose diária recomendada de metreleptina é baseada no peso corporal, conforme indicado na Tabela 3.

De forma a garantir que os pacientes e cuidadores compreendam a dose correta a ser administrada, o médico deverá prescrever a dose adequada tanto em miligramas como o volume em mililitros.

De forma a evitar erros de medicação, incluindo superdosagem, as orientações abaixo para o cálculo da dose e ajuste da dose deverão ser seguidas.

É recomendada uma revisão da técnica de autoadministração do paciente a cada 6 meses, enquanto este estiver sendo tratado com **MYALEPT®**.

É recomendado que o paciente ou profissional de saúde responsável pela administração do medicamento siga as instruções para reconstituição presentes no final deste item.

O peso corporal atual no início do tratamento sempre será o peso utilizado para o cálculo da dose.

Tabela 3. Dose recomendada de metreleptina

Peso basal	Dose diária inicial (volume de injeção)	Ajustes de dose (volume de injeção)	Dose diária máxima
Homens e mulheres ≤ 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)
Homens > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Mulheres > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Tabela 4. Quadro orientativo de doses para pacientes com 40 kg ou menos

Peso	Dose inicial	Ajustes de dose	Dose diária máxima
5 kg	0,30 mg (0,06 ml ou 6 U)	0,10 mg (0,02 ml ou 2 U)	0,65 mg (0,13 ml ou 13 U)
10 kg	0,60 mg (0,12 ml ou 12 U)	0,20 mg (0,04 ml ou 4 U)	1,3 mg (0,26 ml ou 26 U)
15 kg	0,90 mg (0,18 ml ou 18 U)	0,30 mg (0,06 ml ou 6 U)	1,95 mg (0,39 ml ou 39 U)
20 kg	1,2 mg (0,24 ml ou 24 U)	0,40 mg (0,08 ml ou 8 U)	2,6 mg (0,52 ml ou 52 U)
25 kg	1,50 mg (0,3 ml ou 30 U)	0,50 mg (0,1 ml ou 10 U)	3,25 mg (0,65 ml ou 65 U)
30 kg	1,8 mg (0,36 ml ou 36 U)	0,60 mg (0,12 ml ou 12 U)	3,9 mg (0,78 ml ou 78 U)
35 kg	2,1 mg (0,42 ml ou 42 U)	0,70 mg (0,14 ml ou 14 U)	4,55 mg (0,91 ml ou 91 U)
40 kg	2,4 mg (0,48 ml ou 48 U)	0,80 mg (0,16 ml ou 16 U)	5,2 mg (1,03 ml ou 103 U)

Nota: “U” significa “Unidades”. "Unidade" volume de medição na seringa 0,3 ml a injetar. 1 U é o mesmo que 0,01 ml.

Ajustes da dose

A dose pode ser diminuída ou aumentada para a dose máxima indicada na Tabela 3, com base na resposta clínica (por exemplo, controle metabólico inadequado) ou outra consideração (por exemplo, problemas de tolerabilidade, perda de peso excessiva, especialmente nos pacientes pediátricos). A dose máxima tolerada pode ser inferior à dose diária máxima, descrita na Tabela 3, conforme evidenciado pela perda de peso excessiva, mesmo que a resposta metabólica seja incompleta.

Uma resposta clínica mínima é definida como, pelo menos:

- Redução de 0,5% de HbA1c e/ou redução de 25% da necessidade de insulina, e/ou
- 15% de redução nos triglicérides (TG)

Se não for observada resposta clínica após 6 meses de tratamento, o médico deverá confirmar se o paciente está seguindo a posologia, realizando a administração correta do medicamento, e se está aderindo à dieta. Se necessário, considerar o aumento da dose antes de interromper o tratamento.

O aumento da dose de metreleptina, em adultos e pacientes pediátricos, com base na resposta clínica incompleta pode ser considerada após 6 meses de tratamento, permitindo a redução concomitante de insulina, medicamentos antidiabéticos orais e/ou medicamentos hipolipemiantes.

As reduções na HbA1c e TG podem não ser observadas em pacientes pediátricos uma vez que as alterações metabólicas podem não estar presentes no início do tratamento. Prevê-se que a maioria dos pacientes pediátricos irá necessitar de um aumento da dose por kg, especialmente quando atingirem a puberdade. Um aumento nas alterações de TG e HbA1c pode ser observado, o que pode exigir aumento da dose. Os ajustes da dose em pacientes pediátricos sem alterações metabólicas devem ser feitos principalmente de acordo com a mudança de peso.

Os aumentos de dose não devem ser realizados com maior frequência do que a cada 4 semanas. As reduções de dose com base na perda de peso podem ser realizadas semanalmente.

Existe um risco de hipoglicemia em pacientes tratados com **MYALEPT**[®] que estejam fazendo uso simultâneo de antidiabéticos. Podem ser necessárias grandes reduções de dose basal de insulina de 50% ou mais, nas fases iniciais de tratamento. Depois de estabilizada a dose necessária de insulina, podem ser necessários ajustes de dose de outros antidiabéticos em alguns pacientes para minimizar o risco de hipoglicemia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Interrupção do tratamento em e paciente com risco de pancreatite

Quando a administração de **MYALEPT**[®] é interrompida em paciente com fatores de risco para pancreatite (por exemplo, histórico de pancreatite, hipertrigliceridemia grave), é recomendada diminuição da dose ao longo de um período de duas semanas em conjunto com uma dieta com baixa quantidade de gorduras. Durante a diminuição de dose, monitorar os níveis de triglicéridos e considerar iniciar ou ajustar a dose de medicamentos hipolipemiantes conforme necessário. Os sinais e/ou sintomas consistentes com pancreatite deverão ser alvo de avaliação clínica adequada (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dose esquecida

Se um paciente esquecer de aplicar uma dose, a dose deverá ser administrada assim que percebido o esquecimento e o esquema posológico normal deverá ser retomado no dia seguinte.

Populações especiais

Idosos

Os ensaios clínicos de metreleptina não incluíram números suficientes de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se estes respondem de forma diferente de pacientes mais jovens. De forma geral, a seleção e alteração de dose para um paciente idoso deverá ser cautelosa, embora não exista nenhuma recomendação específica para ajuste de dose nesta população.

Comprometimento renal e hepático

Metreleptina não foi estudada em pacientes com comprometimento na função renal ou hepática. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita.

População pediátrica

A segurança e eficácia de metreleptina em pacientes pediátricos dos 0 aos 2 anos de idades com LD generalizada e em pacientes pediátricos dos 0 aos 12 anos de idades com LD parcial não foram estabelecidas. Estão disponíveis dados muito limitados para pacientes pediátricos, especialmente com menos de 6 anos, com LD generalizada.

Modo de administração

Via subcutânea.

Os profissionais de saúde deverão fornecer orientação aos pacientes e cuidadores sobre a reconstituição do medicamento e técnica de injeção subcutânea adequada, de forma a evitar a injeção intramuscular nos pacientes com tecido adiposo subcutâneo mínimo.

Os pacientes e/ou cuidadores devem preparar e administrar a primeira dose do medicamento sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

A injeção deve ser administrada no mesmo horário todos os dias. Pode ser administrada em qualquer horário do dia, independente do horário das refeições.

A solução reconstituída deverá ser injetada no abdômen, coxa ou antebraço. Recomenda-se que os pacientes usem um local de injeção diferente todos os dias quando injetam na mesma região. As doses que excedam 1 ml podem ser administradas em duas injeções (a dose diária total dividida em partes iguais) para minimizar o possível desconforto no local da injeção devido ao volume de injeção. Ao dividir as doses devido ao volume, as doses podem ser administradas uma após a outra em locais diferentes de injeção.

Quando são prescritas doses/volumes pequenos (por exemplo, em pacientes pediátricos), os frascos-ampola permanecem quase completamente cheios com o produto após a retirada da dose necessária. O produto reconstituído restante deverá ser descartado após o uso.

Para instruções sobre da reconstituição do medicamento antes da administração, vide item “**Instruções de Reconstituição**” ao final desta seção.

Tabela 5. Cálculo de dose

Peso e sexo	Cálculo de dose inicial
Dose uma vez por dia para homens e mulheres ≤ 40 kg	$\text{Peso (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{Dose diária inicial individual do paciente em mg}$ $\text{Peso (kg)} \times 0,012 \text{ ml/kg} = \text{Volume diário inicial individual do paciente em ml para injetar}$ Exemplo: Um paciente de 25 kg começa com 0,06 mg/kg de MYALEPT. A dose individual do paciente = 1,5 mg O paciente de 25 kg começa com 0,012 ml/kg = 0,3 ml de solução de MYALEPT para injetar
Dose uma vez por dia para homens > 40 kg	Dose individual do paciente uma vez por dia em mg = 2,5 mg Quantidade a injetar da dose uma vez por dia = 0,5 ml
Dose uma vez por dia para mulheres > 40 kg	Dose individual do paciente uma vez por dia em mg = 5 mg Quantidade a injetar da dose uma vez por dia = 1 ml

Tabela 6. Seringa necessária para reconstituição de MYALEPT® com água para preparações injetáveis

Seringa	Calibre e comprimento da agulha
<u>MYALEPT 3 mg pó para solução injetável</u>	
1,0 ml	Calibre de 21 Agulha de 40 mm
<u>MYALEPT 5,8 mg pó para solução injetável</u>	
3,0 ml	Calibre de 21 Agulha de 40 mm
<u>MYALEPT 11,3 mg pó para solução injetável</u>	
3,0 ml	Calibre de 21 Agulha de 40 mm

Tabela 7. Seringa de administração necessária por dose de MYALEPT®

Seringa	Calibre e comprimento da agulha	Intervalo de dose de MYALEPT® a ser administrado
Seringa de insulina 0,3 ml U100	Calibre de 31 Agulha de 8 mm	Para doses de: $\leq 1,5 \text{ mg} / \leq 0,3 \text{ ml}$ volume diário
1,0 ml	Calibre de 30 Agulha de 13 mm	Para doses de: $> 1,5 \text{ mg} - 5 \text{ mg} / 0,3 - 1,0 \text{ ml}$ volume diário
3,0 ml	Calibre de 30 Agulha de 13 mm	Para doses de: $> 5 \text{ mg} - 10 \text{ mg} / > 1,0 \text{ ml}$ volume diário

Para pacientes com peso inferior a 40 kg, deverá ser utilizado o peso corporal atual no início da terapêutica para calcular a dose; destes, nos pacientes com peso igual ou inferior a 25 kg, consultar a Tabela 8 para a dose inicial.

Tabela 8. Tabela de conversão para seringa de insulina 0,3 ml U100

Peso da criança	Dose de MYALEPT®	Quantidade real de solução*	Quantidade arredondada de solução	"Unidade" Volume de medição na seringa 0,3 ml a injetar
9 kg	0,54 mg	0,108 ml	0,10 ml	10
10 kg	0,60 mg	0,120 ml	0,12 ml	12
11 kg	0,66 mg	0,132 ml	0,13 ml	13
12 kg	0,72 mg	0,144 ml	0,14 ml	14
13 kg	0,78 mg	0,156 ml	0,15 ml	15
14 kg	0,84 mg	0,168 ml	0,16 ml	16
15 kg	0,90 mg	0,180 ml	0,18 ml	18
16 kg	0,96 mg	0,192 ml	0,19 ml	19
17 kg	1,02 mg	0,204 ml	0,20 ml	20
18 kg	1,08 mg	0,216 ml	0,21 ml	21
19 kg	1,14 mg	0,228 ml	0,22 ml	22
20 kg	1,20 mg	0,240 ml	0,24 ml	24
21 kg	1,26 mg	0,252 ml	0,25 ml	25
22 kg	1,32 mg	0,264 ml	0,26 ml	26
23 kg	1,38 mg	0,276 ml	0,27 ml	27
24 kg	1,44 mg	0,288 ml	0,28 ml	28
25 kg	1,50 mg	0,300 ml	0,30 ml	30

*Nota: a dose inicial e os aumentos de dose devem ser arredondados para baixo, para o 0,01 ml mais próximo

A dose diária de MYALEPT® pode ser aumentada por incrementos conforme apresentados na Tabela 9, até uma dose diária máxima.

Tabela 9. Cálculo de ajuste de dose

Ajustar dose conforme indicado a seguir (se necessário)	Ação
Homens e mulheres ≤ 40 kg	<p>Peso (kg) x 0,02 mg/kg = quantidade de ajuste da dose em mg</p> <p>Exemplo: Um paciente de 15 kg começa com 0,06 mg/kg de MYALEPT®. A dose individual do paciente = 0,9 mg. Um aumento de dose de 0,02 mg/kg aumenta a dose diária para 0,08 mg/kg = 1,2 mg. O volume total diário a ser injetado é a dose total em mg/5, neste caso é 1,2 mg/5 = 0,24 ml, o que é igual a 24 unidades na seringa de insulina de 0,3 ml.</p>
Homens e mulheres > 40 kg	<p>Para todos os pacientes que pesem mais de 40 kg, um aumento de ajuste incremental na dose diária seria de 1,25 mg ou 0,25 ml de volume de injeção.</p> <p>O volume diário total a ser injetado é a dose total em mg/5.</p> <p>Exemplo: um paciente do sexo masculino começa com 2,5 mg de MYALEPT® por dia. Um aumento de dose de 1,25 mg aumenta a dose diária para 3,75 mg.</p> <p>O volume diário total a ser injetado é de 3,75 mg/5 = 0,75 ml.</p> <p>A dose diária máxima em homens e mulheres é de 10 mg ou 2 ml de volume de injeção</p>

O paciente irá receber uma embalagem contendo 1 ou 30 frascos-ampola de MYALEPT®, dependendo do tamanho da embalagem, que deverá ser armazenada sob refrigeração até ao dia de utilização.

O paciente deverá obter separadamente, o solvente para reconstituição (isto é, água para preparações injetáveis), as seringas/agulhas para reconstituição, as seringas/agulhas para administração, as compressas com álcool de limpeza e um recipiente para descarte de perfurocortantes.

Instruções de reconstituição

1. Retirar o frasco-ampola da refrigeração e deixar que aqueça durante 10 minutos para alcançar a temperatura ambiente antes da reconstituição.
2. Inspeccionar visualmente o frasco-ampola que contém o medicamento. O pó liofilizado deverá estar intacto e ser de cor branca.
3. MYALEPT® 3 mg pó para solução injetável

Com uma seringa de 1 ml e agulha de calibre 21 ou diâmetro inferior, retirar 0,6 ml de água para preparações injetáveis. Não reconstituir com outros diluentes.

MYALEPT® 5,8 mg pó para solução injetável

Com uma seringa de 3 ml e agulha de calibre 21 ou diâmetro inferior, retirar 1,1 ml de água para preparações injetáveis. Não reconstituir com outros diluentes.

MYALEPT® 11,3 mg pó para solução injetável

Com uma seringa de 3 ml e agulha de calibre 21 ou diâmetro inferior, retirar 2,2 ml de água para preparações injetáveis. Não reconstituir com outros diluentes.

4. Introduzir a agulha no frasco-ampola que contém o pó liofilizado, através do centro da tampa, e direcionar o fluxo de solvente para a parede do frasco-ampola para evitar o excesso de espuma.
5. Retirar a agulha e seringa do frasco-ampola e **mexer suavemente** o conteúdo para reconstituir, até o líquido ser transparente. **Não agitar ou misturar vigorosamente.** A solução reconstituída deverá demorar menos de 5 minutos para ficar transparente. Quando devidamente misturada, a solução reconstituída de **MYALEPT** deve ser transparente, incolor e sem grânulos ou pó seco, bolhas ou espuma. Não usar a solução se estiver com coloração alterada ou turva ou se permanecerem partículas.
6. Após reconstituição, cada ml contém 5 mg de metreleptina.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

Resumo do perfil de segurança

Um total de 148 pacientes com LD generalizada ou parcial recebeu metreleptina durante estudos clínicos.

Foram analisados dados de segurança e eficácia num subgrupo com pacientes com LD parcial com as seguintes características: 12 ou mais anos de idade com níveis de leptina < 12 ng/ml, TG \geq 5,65 mmol/l (500mg/dl) e/ou HbA1c \geq 8%.

As reações adversas notificadas no subgrupo de pacientes com LD generalizada e neste subgrupo de pacientes com LD parcial são descritas na Tabela 10. São ainda apresentadas as reações adversas identificadas no período pós-comercialização. As reações adversas que ocorreram com maior frequência nos estudos clínicos foram hipoglicemia (14%) e perda de peso (17%).

Tabela de resumo das reações adversas

As reações adversas são classificadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência absoluta na Tabela 10. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Devido ao número de pacientes com LD generalizada e parcial tratados em ensaios clínicos, não é possível detectar com certeza os eventos que ocorrem com uma frequência de $< 1\%$.

Tabela 10. Reações adversas notificadas com MYALEPT® em > 1 paciente durante estudos clínicos em pacientes com LD generalizada e no subgrupo de pacientes com LD parcial e experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Muito Comuns	Comuns	Frequência desconhecida*
Infeções e infestações			Gripe, pneumonia
Doenças do sistema imunológico			Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia	Diminuição do apetite	Diabetes mellitus, hiperfagia, resistência à insulina
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia	
Cardiopatias			Taquicardia
Vasculopatias			Trombose venosa profunda
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Tosse, dispneia, efusão pleural
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, náuseas	Dor abdominal superior, diarreia, pancreatite, vômito
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopecia	Prurido, erupção cutânea, urticária
Afeções musculoesqueléticas e			Artralgia, mialgia

Classe de sistemas de órgãos	Muito Comuns	Comuns	Frequência desconhecida*
dos tecidos conjuntivos			
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Menorragia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, hematoma no local da injeção, eritema no local da injeção, reação no local da injeção	Aumento do tecido adiposo, hemorragia no local da injeção, dor no local da injeção, prurido no local da injeção, inchaço no local da injeção, mal-estar, inchaço periférico, inflamação no local da injeção, hiperpigmentação no local da injeção
Investigações	Perda de peso	Anticorpos neutralizantes	Glicemia anormal, aumento dos triglicérides no sangue, presença de anticorpo específico antifármaco, aumento da hemoglobina glicosilada, aumento de peso

*Experiência global pós-comercialização. Uma vez que as reações adversas pós-comercialização são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho não definido, não é sempre possível estimar de forma confiável a frequência destes sintomas ou estabelecer a relação causal com a exposição ao medicamento. Relatos de erro da dose administrada, superdose acidental também foram relatadas no período de pós-comercialização (ver item 10. SUPERDOSE).

Pancreatite aguda associada à descontinuação de metreleptina

Em estudos clínicos, 6 pacientes (4 com LD generalizada e 2 com LD parcial) tiveram pancreatite resultante do tratamento. Todos os pacientes tinham histórico de pancreatite e hipertrigliceridemia. Suspeita-se que a interrupção abrupta e/ou não adesão à dose de metreleptina possam ter contribuído para a ocorrência de pancreatite em 2 pacientes. Presume-se que o mecanismo de pancreatite nestes pacientes seja a recorrência de hipertrigliceridemia e, por isso, o risco aumentado de pancreatite no âmbito da descontinuação da terapêutica eficaz para a hipertrigliceridemia.

Hipoglicemia

A metreleptina pode diminuir a resistência à insulina nos pacientes diabéticos, resultando em hipoglicemia em pacientes com LD e diabetes coexistente. A hipoglicemia, considerada como relacionada ao tratamento com metreleptina, ocorreu em 14,2% dos pacientes estudados. Todas as notificações de hipoglicemia nos pacientes com LD generalizada e no subgrupo de pacientes com LD parcial foram de natureza leve sem padrão no início dos sintomas ou sequelas clínicas. De um modo geral, a maioria dos eventos foi tratada com a ingestão de alimentos, apenas com relativamente poucas alterações na dose do medicamento antidiabético.

Linfoma de células T

Foram notificados três casos de linfoma de células T durante a utilização de metreleptina em estudos clínicos. Todos os três pacientes tinham LD generalizada adquirida. Dois destes pacientes foram diagnosticados com linfoma de células T periférico durante o tratamento com o medicamento. Ambos tinham imunodeficiência e alterações hematológicas significativas, incluindo alterações severas na medula óssea, antes do início do tratamento. Foi notificado um caso separado de linfoma anaplásico de células grandes num paciente pediátrico usando o medicamento, que não tinha alterações hematológicas antes do tratamento.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos (Estudos NIH 991265/20010769 e FHA101), o índice de ADA (anticorpos antidroga) para pacientes com LD generalizada e LD parcial estudados e com dados disponíveis era de 88% (65 de 74 pacientes). Foi observada uma atividade de bloqueio *in vitro* da reação entre metreleptina e um recetor de leptina recombinante no sangue da maioria de um conjunto amplo de pacientes (98 de 102 pacientes ou 96%), mas não foi possível estabelecer claramente o impacto na eficácia de metreleptina.

As infecções graves e/ou severas que foram temporariamente associadas à atividade de bloqueio > 80% contra a metreleptina ocorreram em 5 pacientes com LD generalizada. Estes eventos incluíram 1 episódio em um paciente com apendicite relevante e grave, 2 episódios em pacientes com pneumonia relevante e grave, um episódio isolado de septicemia relevante e grave, gengivite grave não relevante em um paciente e 6 episódios de septicemia ou bacteremia relevante e grave e 1 episódio de infecção no ouvido grave não relevante em 1 paciente. Foi temporariamente associada uma infecção relevante e

grave de apendicite à atividade de bloqueio contra a metreleptina em um paciente com LD parcial, que não estava no subgrupo de pacientes com LD parcial. Embora temporariamente associado, não é possível confirmar ou refutar inequivocamente uma relação direta com o tratamento com metreleptina, com base na evidência atualmente disponível. Os pacientes com LD com uma atividade de bloqueio contra a metreleptina e infecções concomitantes responderam ao tratamento padrão (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Reações no local de injeção

Foram notificadas reações no local da injeção em 3,4% dos pacientes com LD tratados com metreleptina. Todos os eventos notificados em estudos clínicos em pacientes com LD foram de intensidade leve ou moderada e nenhum resultou na interrupção do tratamento. A maioria dos eventos ocorreu durante os primeiros 1-2 meses de início do tratamento.

População pediátrica

Em dois estudos clínicos concluídos (NIH 991265/20010769 e FHA101), houve 52 pacientes pediátricos (4 no subgrupo de pacientes com LD parcial e 48 com LD generalizada) incluídos e expostos à metreleptina. Existem dados clínicos limitados em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com LD generalizada e com menos de 12 anos de idade com LD parcial.

De um modo geral, a segurança e tolerabilidade de metreleptina são semelhantes em crianças e adultos.

Nos pacientes com LD generalizada, a incidência geral de reações adversas foi semelhante independentemente da idade. Foram notificadas reações adversas graves em 2 pacientes, agravamento da hipertensão e linfoma anaplásico de células grandes.

Nos pacientes com LD parcial, a avaliação entre grupos etários é limitada, devido ao tamanho reduzido da amostra. Não foram notificadas reações adversas em pacientes pediátricos no subgrupo de pacientes com LD parcial.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE:

Em um caso durante o período de pós-comercialização, uma criança foi exposta a uma dose 10 vezes superior de metreleptina durante 8 meses. Neste caso, a superdosagem prolongada foi associada a anorexia severa, provocando deficiências vitamínicas e de zinco, anemia por deficiência de ferro, malnutrição calórica e baixo ganho de peso, resolvidos após tratamento de apoio e ajuste posológico.

No caso de superdosagem, os pacientes deverão ser rigorosamente monitorizados em relação a sinais ou sintomas de reações adversas e deverá iniciar-se o tratamento de apoio.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0058.0123

Registrado e Importado por:

CHIESI Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 – Estrada dos Romeiros Km 39,2 – Santana de Parnaíba – SP

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 – ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Produzido e embalado por (embalagem primária):

Bora Pharmaceuticals Injectables Inc. – Baltimore - EUA

Embalado (embalagem secundária) por:

Pharma Packaging Solutions, LLC dba Tjoapack, LLC – Clinton - EUA

Venda sob prescrição.



MYALEPT_PO LIOF SUS INJ_100580123_VPS02

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/06/2024	0754011241	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/12/2023	1422586/23-5	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	04/03/2024	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	TODAS
A ser gerado	A ser gerado	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração	02/07/2025	0864608/25-2	11982 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenagem	NA	-CONTRAINDICAÇÕES/ QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	TODAS

		de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12			nto do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Menor (*)		-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO/ ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? -DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--