

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **MYALEPTA**<sup>MC</sup>

Métréleptine pour injection

Poudre pour solution injectable, 3 mg/fiole, 5,8 mg/fiole et 11,3 mg/fiole, pour injection sous-cutanée

Analogue recombinant de la leptine humaine

Code ATC : A16AA07

**Fabricant :**

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

Date de l'autorisation initiale :

17 janvier 2024

**Importé par :**

Medison Pharma Canada Inc.  
1, rue Dundas Ouest, bureau 2500  
Toronto (Ontario) M5G 1Z3  
Canada

Date de révision :

02 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 287676

MYALEPTA est une marque déposée de Chiesi, utilisée sous licence par Medison Pharma Canada Inc.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	8
4.4 Administration .....	11
4.5 Dose oubliée .....	12
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>12</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>13</b>
7.1 Populations particulières .....	16
7.1.1 Femmes enceintes .....	16
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	16
7.1.3 Enfants .....	16
7.1.4 Personnes âgées .....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	20

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	21
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	24
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	24
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>24</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.3	Interactions médicaments-comportement .....	25
9.4	Interactions médicament-médicament .....	25
9.5	Interactions médicament-aliment .....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.7	Interactions médicaments-examens de laboratoire .....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie .....	25
10.3	Pharmacocinétique.....	25
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>27</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>27</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>28</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>28</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>28</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	28
14.2	Résultats de l'étude .....	30
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>31</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>31</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>33</b>
<b>MODE D'EMPLOI .....</b>		<b>40</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Myalepta (métréleptine pour injection) 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 :

- présentant une lipodystrophie généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez les adultes ou les enfants âgés de 2 ans et plus;
- présentant une lipodystrophie partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez les adultes ou les enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie métabolique importante et persistante chez qui les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir une maîtrise métabolique suffisante.

#### **1.1 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de Myalepta chez les enfants de 0 à 2 ans atteints de lipodystrophie généralisée et chez les enfants de 0 à 12 ans atteints de lipodystrophie partielle n'ont pas été établies. Très peu de données sont disponibles sur les enfants de moins de 6 ans atteints de lipodystrophie généralisée (n = 5; plage : 1 à 4 ans) et sur les enfants de moins de 18 ans atteints de lipodystrophie partielle (n = 5; plage : 15 à 17 ans).

La poudre lyophilisée Myalepta reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection (contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation) n'est pas indiquée chez les enfants de moins de 3 ans ni chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Les études cliniques sur Myalepta ne comportaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus (n = 1) pour déterminer s'ils répondent au traitement différemment des patients plus jeunes.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Myalepta est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Myalepta est contre-indiqué chez les patients présentant une obésité générale non liée à un déficit généralisé en leptine confirmé ou à une lipodystrophie partielle confirmée.
- Myalepta est contre-indiqué chez les patients présentant une lipodystrophie liée au VIH.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- La présence d'anticorps anti-métréleptine neutralisants a été décelée chez des patients traités par Myalepta. Les conséquences de ces anticorps n'ont pas été clairement établies, mais elles peuvent comprendre une inhibition des effets de la leptine endogène et une perte d'efficacité de Myalepta. On a également signalé une diminution de l'équilibre métabolique et/ou la survenue d'une infection sévère. Il convient d'effectuer le dépistage des anticorps anti-métréleptine neutralisants chez les patients présentant une infection sévère ou chez qui on observe une perte d'efficacité pendant le traitement par Myalepta. Veuillez communiquer avec Chiesi ([medinfo@amrytpharma.com](mailto:medinfo@amrytpharma.com)) pour effectuer le dépistage des anticorps neutralisants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Des cas de lymphome à cellules T ont été signalés chez des patients atteints de lipodystrophie généralisée acquise traités ou non par Myalepta. Les risques et bienfaits du traitement par Myalepta doivent être évalués attentivement chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives et/ou les patients atteints de lipodystrophie acquise (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit être instauré et surveillé par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge des troubles métaboliques associés à la lipodystrophie.
- Des ajustements de la dose d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline (p. ex., sulfonylurée), dont de possibles diminutions importantes, peuvent être nécessaires chez certains patients afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il faut surveiller étroitement la glycémie chez les patients qui prennent de l'insuline, en particulier à doses élevées, ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., sulfonylurée) en concomitance avec un traitement par Myalepta (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Il faut limiter l'utilisation de l'eau bactériostatique pour injection aux patients de 3 ans et plus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Lors de l'arrêt du traitement par Myalepta, il est recommandé de diminuer progressivement la dose sur une période de 2 semaines, conjointement à un régime alimentaire faible en matières grasses. Pendant la diminution progressive de la dose, il convient de surveiller les taux de triglycérides et d'envisager l'instauration d'un traitement hypolipidémiant ou d'en ajuster la dose, au besoin. En cas d'apparition de signes et/ou de symptômes évoquant une pancréatite, une évaluation clinique appropriée devra être effectuée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose quotidienne recommandée de Myalepta est établie en fonction du poids corporel, comme l'indique le [Tableau 1](#).

Afin d'assurer que les patients et leurs aidants comprennent bien quelle dose il faut injecter, le prescripteur doit indiquer la dose appropriée en milligrammes et le volume en millilitres sur l'ordonnance. Pour éviter les erreurs médicamenteuses, notamment de surdosage, les directives relatives au calcul de la dose et des ajustements posologiques figurant ci-dessous doivent être suivies.

Le poids corporel réel au début du traitement doit toujours être utilisé pour calculer la dose.

**Tableau 1. Dose recommandée de Myalepta**

<b>POIDS INITIAL</b>	<b>DOSE QUOTIDIENNE INITIALE (VOLUME D'INJECTION)</b>	<b>AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES (VOLUME D'INJECTION)</b>	<b>DOSE QUOTIDIENNE 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 de > 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 de > 40 kg	5 mg (1 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)

#### **Ajustement posologique**

Selon la réponse clinique (p. ex., maîtrise métabolique insuffisante) ou d'autres considérations (p. ex., problèmes de tolérance, perte de poids excessive, particulièrement chez les enfants), la dose peut être diminuée ou augmentée jusqu'à la dose maximale selon les paliers recommandés dans le [Tableau 1](#). En cas de perte de poids excessive, la dose maximale tolérée peut être inférieure à la dose quotidienne maximale figurant dans le [Tableau 1](#), même si la réponse métabolique est insuffisante.

Une réponse clinique minimale est définie comme suit :

- réduction d'au moins 0,5 % du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et/ou réduction d'au moins 25 % des besoins en insuline;
- et/ou
- réduction d'au moins 15 % du taux de triglycérides.

Si aucune réponse clinique n'est obtenue après 6 mois de traitement, le médecin doit s'assurer que le patient respecte la technique d'administration, qu'il reçoit la dose adéquate et qu'il observe son régime alimentaire.

Dans le cas d'une réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose de Myalepta peut être envisagée chez les adultes et les enfants au moins 6 mois après l'instauration du traitement.

Des anomalies métaboliques n'étant pas toujours présentes au début du traitement chez les enfants, il est possible qu'aucune réduction des taux d'HbA1c et de triglycérides ne soit constatée. La plupart des enfants auront sans doute besoin d'une augmentation de la dose par kg, surtout lorsqu'ils atteignent la puberté. Les taux de triglycérides et d'HbA1c peuvent être de plus en plus anormaux, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose. Les ajustements de la dose chez les enfants qui ne présentent pas d'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 raison d'une perte de poids peuvent être effectuées toutes les semaines.

La dose unique quotidienne de Myalepta peut être augmentée selon les paliers figurant dans le [Tableau 1](#) jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne maximale.

**Tableau 2. Calcul de la dose initiale**

Poids et sexe	Calcul de la dose initiale
Dose unique quotidienne pour les femmes et les hommes pesant $\leq 40$ kg	$\text{Poids (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{dose unique quotidienne initiale individuelle en mg}$ $\text{Poids (kg)} \times 0,012 \text{ mL/kg} = \text{volume unique quotidien initial individuel à injecter en mL}$  Exemple : Pour un patient pesant 25 kg, la dose initiale de Myalepta est de 0,06 mg/kg, ce qui correspond à une dose individuelle de 1,5 mg. Pour un patient pesant 25 kg, le volume initial de Myalepta est de 0,012 mL/kg, ce qui correspond à 0,3 mL de solution injectable.
Dose unique quotidienne pour les hommes pesant $> 40$ kg	Dose unique quotidienne individuelle en mg = 2,5 mg Volume unique quotidien à injecter = 0,5 mL
Dose unique quotidienne pour les femmes pesant $> 40$ kg	Dose unique quotidienne individuelle en mg = 5 mg Volume unique quotidien à injecter = 1 mL

### Populations particulières

**Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de Myalepta chez les enfants de 0 à 2 ans atteints de lipodystrophie généralisée et chez les enfants de 0 à 12 ans atteints de lipodystrophie partielle n'ont pas été établies. Très peu de données sont disponibles sur les enfants de moins de 6 ans atteints de lipodystrophie généralisée (n = 5; plage : 1 à 4 ans) et sur les enfants de moins de 18 ans atteints de lipodystrophie partielle (n = 5; plage : 15 à 17 ans). La poudre lyophilisée Myalepta reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection (contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation) ne doit pas être administrée aux patients de moins de 3 ans.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans)** : Les études cliniques sur Myalepta ne comportaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus (n = 1) pour déterminer s'ils répondent au traitement différemment des patients plus jeunes.

**Patients atteints d'insuffisance rénale** : Myalepta n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

**Patients atteints d'insuffisance hépatique** : Myalepta n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### 4.3 Reconstitution

Les patients doivent suivre les directives ci-dessous pour reconstituer le produit avec la poudre lyophilisée. Les patients doivent également être dirigés vers les ressources éducatives offertes au <https://www.medisonpharma.com/product-monographs/> :

- a) Sortir la fiole contenant la poudre lyophilisée Myalepta du réfrigérateur et laisser la fiole se réchauffer à la température ambiante (de 20 °C à 25 °C) avant la reconstitution.
- b) Inspecter visuellement la fiole contenant Myalepta. Le lyophilisat doit être intact et de couleur blanche.
- c) Myalepta à 3 mg, poudre pour solution injectable – à usage unique  
À l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'une aiguille de calibre 21 ou d'un diamètre plus petit, prélever 0,6 mL d'eau stérile pour injection sans agent de conservation seulement. Ne pas reconstituer avec d'autres diluants.

Myalepta à 5,8 mg, poudre pour solution injectable – à usage unique

À l'aide d'une seringue de 3 mL munie d'une aiguille de calibre 21 ou d'un diamètre plus petit, prélever 1,1 mL d'eau stérile pour injection sans agent de conservation seulement. Ne pas reconstituer avec d'autres diluants.

La solution Myalepta à 3 mg et à 5,8 mg doit être utilisée immédiatement. Toute portion inutilisée de solution reconstituée doit être jetée.

Myalepta à 11,3 mg, poudre pour solution injectable – à usages multiples

À l'aide d'une seringue de 3 mL munie d'une aiguille de calibre 21 ou d'un diamètre plus petit, prélever 2,2 mL d'eau bactériostatique pour injection.

L'eau bactériostatique pour injection contient de l'alcool benzylique à 0,9 % comme agent de conservation.

La solution Myalepta à 11,3 mg reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection doit être utilisée dans les trois jours qui suivent la reconstitution si elle est conservée à une température de 2 °C à 8 °C à l'abri de la lumière.

Chez les patients de moins de 3 ans ou chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique, les fioles de Myalepta à 3 mg, 5,8 mg et 11,3 mg doivent être reconstituées avec de l'eau stérile pour injection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La solution Myalepta reconstituée avec de l'eau stérile pour injection doit être utilisée immédiatement. Toute portion inutilisée de solution reconstituée doit être jetée. L'utilisation d'autres diluants est à éviter.

- d) Injecter lentement l'eau stérile pour injection ou l'eau bactériostatique pour injection dans la fiole contenant la poudre lyophilisée Myalepta en dirigeant le jet sur la paroi de la fiole. La présence de quelques bulles d'air est normale.
- e) Retirer l'aiguille et la seringue de la fiole et **remuer délicatement** le contenu en faisant tourner la fiole pour reconstituer le produit. **Ne pas secouer ni agiter vigoureusement** la fiole. Une fois bien mélangée, la solution reconstituée de Myalepta doit être limpide et exempte de grumeaux, de résidus de poudre sèche, de bulles ou de mousse. Ne pas utiliser la solution si

- elle a changé de couleur, si elle est trouble ou si des particules persistent.
- f) Après la reconstitution, chaque mL de solution contient 5 mg de Myalepta.
- g) Au sujet de la compatibilité de la solution reconstituée de Myalepta avec d'autres solutions :
- Ne pas mélanger le contenu de la fiole avec celui d'une autre fiole de Myalepta.
  - Ne pas ajouter d'autres médicaments, y compris l'insuline. Utiliser une seringue distincte pour injecter l'insuline.

**Tableau 3. Seringue requise pour reconstituer Myalepta avec de l'eau stérile pour injection ou de l'eau bactériostatique pour injection**

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

**Tableau 4. Seringue requise pour administrer la dose de Myalepta**

Seringue	Calibre et longueur de l'aiguille	Plage de doses de Myalepta à administrer
Seringue à insuline U100 de 0,3 mL	Calibre 31 Aiguille de 8 mm	Pour les doses de : ≤ 1,5 mg / ≤ 0,3 mL de volume par jour
1,0 mL	Calibre 30 Aiguille de 13 mm	Pour les doses de : > 1,5 mg à 5 mg / 0,3 à 1,0 mL de volume par jour
3,0 mL OU 2 x 1,0 mL*	Calibre 30 Aiguille de 13 mm	Pour les doses de : > 5 mg à 10 mg / > 1,0 mL de volume par jour

\* Les doses excédant 1 mL peuvent être administrées en deux injections à l'aide de deux seringues de 1,0 mL.

Pour les patients pesant 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. Tableau de conversion pour une seringue à insuline U100 de 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

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
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 unique quotidienne de Myalepta peut être augmentée par paliers comme il est indiqué dans le [Tableau 6](#) jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne maximale.

**Tableau 6. Calcul de l'ajustement posologique**

Ajuster la dose comme suit (au besoin)	Action
Hommes et femmes pesant ≤ 40 kg	<p>Poids (kg) x 0,02 mg/kg = ajustement de la dose en mg</p> <p>Le volume quotidien total à injecter correspond à la dose totale en mg divisée par 5.</p> <p>Exemple : Un patient pesant 15 kg reçoit une dose initiale de 0,06 mg/kg de Myalepta. La dose individuelle du patient est de 0,9 mg. Une augmentation de la dose de 0,02 mg/kg porte la dose quotidienne à 0,08 mg/kg, soit 1,2 mg. Le volume quotidien total à injecter correspond à la dose totale en mg divisée par 5, soit dans ce cas <math>1,2 \text{ mg}/5 = 0,24 \text{ mL}</math>, ce qui correspond à 24 unités à injecter avec une seringue à insuline de 0,3 mL.</p> <p>La dose quotidienne maximale chez les hommes et les femmes est de 0,13 mg/kg ou de 0,026 mL/kg de volume injectable.</p>

Ajuster la dose comme suit (au besoin)	Action
Hommes et femmes pesant > 40 kg	<p>Pour tous les patients pesant plus de 40 kg, la dose quotidienne est augmentée par paliers de 1,25 mg ou de 0,25 mL de volume injectable.</p> <p>Le volume quotidien total à injecter correspond à la dose totale en mg divisée par 5.</p> <p>Exemple : Un homme reçoit une dose initiale de 2,5 mg de Myalepta par jour. Une augmentation de la dose de 1,25 mg porte la dose quotidienne à 3,75 mg.</p> <p>Le volume quotidien total à injecter est de <math>3,75 \text{ mg} / 5 = 0,75 \text{ mL}</math>.</p> <p>La dose quotidienne maximale chez les hommes et les femmes est de 10 mg ou de 2 mL de volume injectable.</p>

#### 4.4 Administration

Myalepta doit être administré une fois par jour, à la même heure tous les jours. Myalepta peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment de l'heure des repas.

Les professionnels de la santé doivent soigneusement expliquer la technique d'injection sous-cutanée appropriée aux patients et aux aidants afin d'éviter toute injection intramusculaire chez les patients présentant peu de tissu adipeux sous-cutané. Les patients et/ou les aidants doivent préparer et administrer la première dose de médicament sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié. Myalepta ne doit jamais être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire.

Les patients doivent utiliser la technique d'injection recommandée :

- a) À l'aide d'une seringue munie d'une aiguille convenant aux injections sous-cutanées (voir le [Tableau 4](#)), prélever la dose prescrite de solution reconstituée de Myalepta.
- b) Retirer les éventuelles poches d'air ou grosses bulles d'air de la seringue remplie avant l'administration. Il peut y avoir quelques petites bulles d'air dans la seringue.
- c) Injecter Myalepta dans le tissu sous-cutané de l'abdomen, de la cuisse ou du haut du bras. Conseiller aux patients d'utiliser un point d'injection différent chaque jour si les injections sont pratiquées dans la même région. Après avoir choisi le point d'injection, pincer la peau et insérer la seringue à un angle de 45 degrés dans le tissu sous-cutané pour injecter la solution reconstituée de Myalepta. Éviter l'injection intramusculaire, surtout chez les patients présentant peu de tissu adipeux sous-cutané.
- d) Les doses excédant 1 mL peuvent être administrées en deux injections (diviser la dose totale en deux parts égales) pour minimiser l'inconfort potentiel au point d'injection causé par le volume injecté. Si les doses sont divisées en raison du volume, elles peuvent être administrées l'une après l'autre.
- e) Chez les enfants, les faibles volumes à administrer peuvent entraîner des erreurs médicamenteuses si la dose n'est pas mesurée correctement. Il peut être préférable d'utiliser une plus petite seringue chez les enfants pesant 25 kg ou moins. S'assurer de choisir la seringue de la bonne taille.

- f) Lorsque de faibles doses/volumes sont prescrits (p. ex., aux enfants de moins de 3 ans chez qui on ne peut pas utiliser de l'eau bactériostatique pour injection), il restera beaucoup de médicament dans la fiole après le prélèvement de la dose requise. La portion inutilisée de médicament reconstitué avec de l'eau pour injection doit être jetée après l'administration de la dose.

Ne pas mélanger Myalepta avec de l'insuline. Utiliser une seringue distincte pour administrer chaque médicament. Si Myalepta et l'insuline sont administrés au même moment de la journée, ils peuvent être injectés dans la même région du corps, à des points d'injection différents.

Il est recommandé de faire la rotation des points d'injection chez les patients prenant de l'insuline (ou d'autres médicaments administrés par voie sous-cutanée) et Myalepta en concomitance.

#### 4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit l'administrer dès que l'oubli est constaté et reprendre le traitement le lendemain selon l'horaire habituel. Une double dose ne doit pas être administrée pour compenser une dose oubliée.

## 5 SURDOSAGE

Dans un rapport de pharmacovigilance, un nourrisson a été exposé pendant 8 mois à une dose de Myalepta 10 fois supérieure à la dose habituelle. Dans ce cas, le surdosage prolongé a été 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 l'ajustement de la dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

En cas de surdosage, il faut surveiller de près les patients afin de détecter les signes ou symptômes d'effets indésirables et instaurer un traitement symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 7. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique, teneur, composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Poudre pour solution injectable, 3 mg/fiole, 5,8 mg/fiole et 11,3 mg/fiole	Acide glutamique, glycine, hydroxyde de sodium, polysorbate 20, saccharose

Le lyophilisat doit être intact et de couleur blanche.

Myalepta à 3 mg/fiole, poudre pour solution injectable

Fiole en verre de type I (3 mL) munie d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et d'un capuchon amovible en plastique rouge avec sceau en aluminium

Myalepta à 5,8 mg/fiole, poudre pour solution injectable  
Fiole en verre de type I (3 mL) munie d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et d'un capuchon amovible en plastique bleu avec sceau en aluminium.

Myalepta à 11,3 mg/fiole, poudre pour solution injectable  
Fiole en verre de type I (5 mL) munie d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl et d'un capuchon amovible en plastique blanc avec sceau en aluminium.

Les emballages contiennent 1 fiole ou 30 fioles.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

#### *Toxicité liée à l'alcool benzylique*

Myalepta contient de l'alcool benzylique lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau bactériostatique pour injection. Myalepta ne contient aucun agent de conservation lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection. L'utilisation d'alcool benzylique comme agent de conservation a été associée à des effets indésirables graves et à des décès chez les enfants, en particulier les nouveau-nés et les prématurés.

### **Erreurs médicamenteuses**

Chez les enfants, les faibles volumes à administrer peuvent entraîner des erreurs médicamenteuses. Dans un rapport de pharmacovigilance, un nourrisson a été exposé pendant 8 mois à une dose de Myalepta 10 fois supérieure à la dose habituelle. Dans ce cas, le surdosage prolongé a été 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 l'ajustement de la dose.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

#### *Lymphome à cellules T*

Trois cas de lymphome à cellules T ont été signalés dans les études cliniques portant sur le traitement de la lipodystrophie par Myalepta; les trois patients étaient atteints de lipodystrophie généralisée acquise. Un diagnostic de lymphome T périphérique a été posé chez deux de ces patients pendant le traitement par Myalepta. Ces deux patients présentaient une immunodéficience et des anomalies hématologiques significatives, notamment des anomalies sévères de la moelle osseuse, avant le début du traitement par Myalepta. Un autre cas de lymphome anaplasique à grandes cellules a été signalé chez un patient recevant Myalepta qui ne présentait aucune anomalie hématologique avant le traitement.

Des troubles lymphoprolifératifs, y compris des lymphomes, ont été signalés chez des patients atteints de lipodystrophie généralisée acquise qui ne recevaient pas Myalepta. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par Myalepta et l'apparition et/ou l'évolution d'un lymphome. Les lipodystrophies acquises sont associées à des maladies auto-immunes, lesquelles sont associées à un risque accru de cancers, y compris les lymphomes.

Les risques et bienfaits du traitement par Myalepta doivent être évalués attentivement chez les patients atteints de lipodystrophie acquise et/ou chez ceux présentant des anomalies hématologiques significatives (y compris leucopénie, neutropénie, anomalies médullaires, lymphome et/ou lymphadénopathie (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses. Myalepta a un effet minime sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines, en raison de la fatigue et des étourdissements (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### *Hypoglycémie associée à l'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, mais sans s'y limiter, de l'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (p. ex., sulfonylurées). Des diminutions considérables de la dose d'insuline initiale peuvent être nécessaires au cours des 2 premières semaines de traitement. Un ajustement de la dose des autres antidiabétiques peut également être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Il convient de surveiller de près la glycémie chez les patients prenant de l'insuline en concomitance, en particulier à doses élevées, ou des sécrétagogues de l'insuline et des traitements d'association. Il faut indiquer aux patients et à leurs aidants de surveiller l'apparition de signes et symptômes d'hypoglycémie. La prise en charge de l'hypoglycémie doit être réévaluée et renforcée lors de l'instauration du traitement par Myalepta (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### *Pancréatite aiguë*

L'arrêt de Myalepta peut entraîner une aggravation de l'hypertriglycéridémie et d'une pancréatite associée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de pancréatite (p. ex., antécédents de pancréatite, hypertriglycéridémie sévère).

Si un patient présente une pancréatite pendant le traitement par Myalepta, il est recommandé de poursuivre le traitement, car un arrêt soudain pourrait exacerber la maladie. Si l'administration de Myalepta doit être interrompue, il est recommandé de diminuer progressivement la dose sur une période de 2 semaines, conjointement à un régime alimentaire faible en matières grasses (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Pendant la diminution progressive de la dose, il convient de surveiller les taux de triglycérides et d'envisager l'instauration d'un traitement hypolipidémiant ou d'en ajuster la dose, au besoin. En cas d'apparition de signes et/ou de symptômes évoquant une pancréatite, une évaluation clinique appropriée devra être effectuée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Système immunitaire**

#### *Réactions d'hypersensibilité*

Des cas d'hypersensibilité généralisée (p. ex., anaphylaxie, urticaire ou éruption cutanée généralisée) ont été signalés chez des patients recevant de la métréleptine. Des réactions anaphylactiques peuvent se produire immédiatement après l'administration du médicament. En cas de réaction anaphylactique

ou d'autres réactions allergiques graves, il faut cesser immédiatement et définitivement l'administration de métréleptine et instaurer un traitement approprié.

#### *Anticorps anti-médicament*

Au cours des essais cliniques, des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre Myalepta sont apparus chez 86 % des patients d'un sous-groupe de patients évaluables atteints de lipodystrophie généralisée et de lipodystrophie partielle (48/56 patients). Une activité neutralisante a été observée chez 95 % des patients d'un sous-groupe élargi (78/82 patients; voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Des infections graves et/ou sévères associées dans le temps à des anticorps neutralisants dirigés contre Myalepta sont survenues chez 6 patients atteints de lipodystrophie généralisée et chez 2 patients atteints de lipodystrophie partielle dans le sous-groupe. Les patients atteints de lipodystrophie ayant développé des anticorps contre Myalepta et des infections concomitantes ont répondu au traitement standard. Chez les patients présentant des infections graves et sévères, la décision de poursuivre le traitement par Myalepta est laissée à la discrétion du prescripteur. Un lien entre l'apparition d'une activité bloquant Myalepta et les infections graves et sévères ne peut être exclu.

Les anticorps anti-métréleptine neutralisants pourraient inhiber l'action de la leptine endogène et/ou entraîner une perte d'efficacité de Myalepta.

Il convient d'effectuer le dépistage des anticorps anti-métréleptine neutralisants chez les patients qui présentent une infection sévère ou chez qui on observe une perte d'efficacité pendant le traitement par Myalepta. Veuillez communiquer avec Chiesi ([medinfo@amrytpharma.com](mailto:medinfo@amrytpharma.com)) pour effectuer le dépistage des anticorps neutralisants (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

#### *Maladies auto-immunes*

Des cas d'évolution ou de poussée de maladies auto-immunes, notamment d'hépatite auto-immune sévère, ont été observés chez certains patients traités par Myalepta. La leptine joue un rôle dans l'homéostasie du système immunitaire. Les lipodystrophies acquises sont associées à des maladies auto-immunes, dont l'hépatite auto-immune et la glomérulonéphrite membranoproliférative. Des cas d'hépatite auto-immune et de glomérulonéphrite membranoproliférative évolutives (associées à une protéinurie importante et à une insuffisance rénale), ont été observés chez certains patients atteints de lipodystrophie généralisée acquise recevant Myalepta. Aucun lien de causalité n'a toutefois été établi entre le traitement par Myalepta et la survenue et/ou 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 risques et bienfaits potentiels du traitement par Myalepta doivent être soigneusement évalués chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

#### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Fertilité**

Les effets du médicament sur l'hormone lutéinisante peuvent mener à des grossesses non planifiées.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Myalepta n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception. Des cas de fausse couche, de mortinatalité et d'accouchement prématuré ont été signalés chez des femmes exposées à la métréleptine pendant la grossesse. Dans deux études sur le développement prénatal et postnatal menées chez des souris, l'administration de métréleptine à des doses de départ correspondant à peu près à la dose clinique maximale recommandée a provoqué une gestation prolongée et une dystocie, ce qui a causé le décès de la mère pendant la parturition et une survie plus faible de la progéniture immédiatement après la naissance (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si la métréleptine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. La leptine endogène est toutefois présente dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de la métréleptine sur l'enfant allaité ou sur la production de lait.

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

Il faut décider de cesser l'allaitement ou de cesser le traitement par Myalepta ou de s'en abstenir en s'inspirant des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et les bienfaits du traitement pour la mère.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de Myalepta chez les enfants de 0 à 2 ans atteints de lipodystrophie généralisée et chez les enfants de 0 à 12 ans atteints de lipodystrophie partielle n'ont pas été établies. Très peu de données sont disponibles sur les enfants de moins de 6 ans atteints de lipodystrophie généralisée (n = 5; plage : 1 à 4 ans) et sur les enfants de moins de 18 ans atteints de lipodystrophie partielle (n = 5; plage : 15 à 17 ans).

La poudre lyophilisée Myalepta reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection (contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation) ne doit pas être administrée aux patients de moins de 3 ans.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les études cliniques sur Myalepta ne comportaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus (n = 1) pour déterminer s'ils répondent au traitement différemment des patients plus jeunes.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la perte de poids (17 %), l'hypoglycémie (14 %) et la fatigue (7 %) (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Dans les essais cliniques (étude NIH 991265/20010769 et étude FHA101), les effets indésirables graves signalés par plus de 1 patient atteint de lipodystrophie généralisée étaient les douleurs abdominales et

la pancréatite (4 patients chacun; 5 %), ainsi que la pneumonie, la septicémie, un trouble hépatique (aggravation d'une maladie hépatique sous-jacente), l'insuffisance cardiaque et l'élévation des résultats aux tests de la fonction hépatique (2 patients chacun; 3 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents dans le sous-groupe de patients atteints de lipodystrophie partielle étaient les douleurs abdominales (3 patients; 8 %) et la cellulite (2 patients; 5 %). Des cas de maladies auto-immunes, y compris des cas d'hépatite auto-immune et de glomérulonéphrite membranoproliférative évolutives (associées à une protéinurie importante et à une insuffisance rénale) ont été observés chez certains patients atteints de lipodystrophie généralisée acquise recevant Myalepta (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans l'ensemble, 7 patients (6 %) se sont retirés en raison d'un effet indésirable survenu en cours de traitement, soit 6 (8 %) des 75 patients du groupe de lipodystrophie généralisée et 1 (3 %) des 38 patients du sous-groupe de lipodystrophie partielle. Les effets indésirables survenus en cours de traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement chez les patients atteints de lipodystrophie généralisée (signalés chez 1 patient chacun) étaient les suivants : diabète mal maîtrisé et augmentation de la triglycéridémie, insuffisance rénale, lymphome à cellules T périphérique non caractérisé, insuffisance hépatique chronique, arrêt cardiaque et adénocarcinome. Dans le sous-groupe des patients atteints de lipodystrophie partielle, un seul effet indésirable survenu en cours de traitement a entraîné l'arrêt du traitement, soit l'encéphalopathie hypoxique-ischémique. Cinq (4 %) patients sont décédés pendant les études, dont 4 des 6 patients atteints de lipodystrophie généralisée qui s'étaient retirés en raison d'un effet indésirable survenu en cours de traitement (insuffisance rénale, insuffisance hépatique chronique, arrêt cardiaque et adénocarcinome) et 1 des patients du sous-groupe de lipodystrophie partielle (encéphalopathie hypoxique-ischémique).

Les effets indésirables liés au médicament signalés après la commercialisation sont décrits dans la section [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les données sur l'innocuité et l'efficacité ont été analysées dans un sous-groupe de patients atteints de lipodystrophie partielle présentant les caractéristiques suivantes : âge de 12 ans et plus, taux de leptine < 12 ng/mL, taux de triglycérides  $\geq 5,65$  mmol/L et/ou taux d'HbA1c  $\geq 6,5$  %.

Au total, 113 patients (de 1 à 68 ans) atteints de lipodystrophie généralisée ou partielle ont reçu Myalepta dans le cadre d'études cliniques. Le suivi a duré de 79 jours à 14 ans et a été mené auprès de 75 patients atteints de lipodystrophie généralisée et de 38 patients du sous-groupe de lipodystrophie partielle.

Les effets indésirables survenant en cours de traitement signalés chez les patients recevant Myalepta (fréquence  $\geq 5$  %) sont présentés dans le [Tableau 8](#).

**Tableau 8. Effets indésirables survenant en cours de traitement signalés dans les essais cliniques (études NIH 991265/20010769 et FHA101; fréquence ≥ 5 %)**

Classification par système organique	Terme privilégié par MedDRA	Lipodystrophie généralisée (N = 75)	Lipodystrophie partielle (N = 38)	Ensemble (N = 113)
		n (%)	n (%)	n (%)
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	13 (17,3 %)	7 (18,4 %)	20 (17,7 %)
	Constipation	4 (5,3 %)	3 (7,9 %)	7 (6,2 %)
	Nausées	7 (9,3 %)	7 (18,4 %)	14 (12,4 %)
	Vomissements	3 (4,0 %)	4 (10,5 %)	7 (6,2 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	6 (8,0 %)	4 (10,5 %)	10 (8,8 %)
Infections et infestations	Infection de l'oreille	8 (10,7 %)	0 (0,0 %)	8 (7,1 %)
	Sinusite	2 (2,7 %)	4 (10,5 %)	6 (5,3 %)
	Infection des voies respiratoires supérieures	7 (9,3 %)	4 (10,5 %)	11 (9,7 %)
	Infections des voies urinaires	4 (5,3 %)	4 (10,5 %)	8 (7,1 %)
Investigations	Perte de poids	18 (24,0 %)	2 (5,3 %)	20 (17,7 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	8 (10,7 %)	1 (2,6 %)	9 (8,0 %)
	Hypoglycémie	12 (16,0 %)	9 (23,7 %)	21 (18,6 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	7 (9,3 %)	3 (7,9 %)	10 (8,8 %)
	Dorsalgie	5 (6,7 %)	3 (7,9 %)	8 (7,1 %)
	Douleur aux extrémités	4 (5,3 %)	2 (5,3 %)	6 (5,3 %)
Affections du système nerveux	Céphalées	9 (12,0 %)	1 (2,6 %)	10 (8,8 %)
Affections psychiatriques	Anxiété	6 (8,0 %)	2 (5,3 %)	8 (7,1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	4 (5,3 %)	2 (5,3 %)	6 (5,3 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	3 (4,0 %)	3 (7,9 %)	6 (5,3 %)
Affections vasculaires	Hypertension	5 (6,7 %)	1 (2,6 %)	6 (5,3 %)

La classification par système organique et les termes privilégiés sont désignés conformément à la version 19.0 du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

### *Pancréatite aiguë*

Au cours des essais cliniques, 6 patients (4 atteints de lipodystrophie généralisée et 2 de lipodystrophie partielle) ont présenté une pancréatite en cours de traitement. Tous les patients avaient des antécédents de pancréatite et d'hypertriglycéridémie. L'arrêt soudain et/ou la non-observance du traitement par la métréleptine ont été soupçonnés comme des facteurs ayant contribué à l'apparition de la pancréatite chez 2 patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### *Hypoglycémie*

Myalepta peut diminuer l'insulinorésistance en présence de diabète, ce qui entraîne une hypoglycémie chez les patients atteints de lipodystrophie et de diabète concomitant. Une hypoglycémie a été signalée chez 12 (16 %) des 75 patients du groupe de lipodystrophie généralisée. Sur les 38 patients du sous-groupe de lipodystrophie partielle, 9 (24 %) ont présenté des épisodes d'hypoglycémie pendant l'étude. Tous les cas d'hypoglycémie signalés étaient d'intensité légère à modérée, et aucun n'a entraîné l'abandon du traitement.

Il n'y avait pas de schéma d'apparition; les épisodes d'hypoglycémie sont survenus à différents moments après le début du traitement, dès la première semaine de traitement jusqu'à 2 à 10 ans après l'instauration du traitement. En règle générale, la consommation de nourriture permettait d'atténuer les symptômes d'hypoglycémie. Chez 4 patients, l'hypoglycémie a nécessité la modification de la dose du médicament antidiabétique.

### *Lymphome à cellules T*

Trois cas de lymphome à cellules T ont été déclarés pendant l'utilisation de la métréleptine au cours des essais cliniques. Les trois patients étaient atteints de lipodystrophie généralisée acquise. Un diagnostic de lymphome T périphérique a été posé chez deux de ces patients pendant le traitement par le médicament à l'étude. Ces deux patients présentaient une immunodéficience et 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 signalé chez un enfant recevant le médicament à l'étude qui ne présentait aucune anomalie hématologique avant le traitement (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### *Immunogénicité*

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection des anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'épreuve employée. Les épreuves d'immunogénicité utilisées dans les essais cliniques n'étaient pas suffisamment sensibles, ce qui peut avoir entraîné la sous-estimation du nombre d'échantillons positifs pour les anticorps anti-métréleptine ayant une activité neutralisante. De plus, le taux observé de positivité pour la présence d'anticorps (y compris des anticorps neutralisants) peut avoir été influencé par plusieurs facteurs, dont la méthode d'analyse, la manipulation des échantillons, l'heure du prélèvement, les médicaments concomitants et la présence de maladies sous-jacentes. Il peut donc être trompeur de comparer l'incidence des anticorps contre la métréleptine à celle des anticorps contre d'autres produits.

Des données sur la liaison des anticorps anti-médicament (AAM) étaient disponibles chez 56 (50 %) des 113 patients dans les groupes combinés de lipodystrophie généralisée et de lipodystrophie partielle. Parmi ces 56 patients, 48 (86 %) présentaient des AAM tandis que les 8 autres (14 %) n'en avaient pas. Une activité bloquante (neutralisante) a été observée chez 95 % des patients d'un groupe élargi (78

patients sur 82). La base de données actuelle sur l'immunogénicité n'est pas assez exhaustive pour pouvoir saisir l'ampleur et la persistance des réponses AAM observées.

Des données sur les titres maximaux d'AAM étaient disponibles pour un sous-groupe de 31 patients atteints de lipodystrophie généralisée et 12 patients atteints de lipodystrophie partielle dans le sous-groupe. Chez ces 43 patients, les titres maximaux étaient  $\leq 125$  pour la majorité des patients (23, 53 %); les titres maximaux étaient de 625 ou de 3125 pour 15 patients (35 %) et  $\geq 15\ 625$  pour 5 patients (12 %).

Des infections graves et/ou sévères temporellement associées à une activité bloquant (neutralisant) la métréleptine sont survenues chez 6 patients atteints de lipodystrophie généralisée et 2 patients atteints de lipodystrophie partielle dans le sous-groupe. Ces infections comprenaient un épisode d'appendicite grave et sévère chez 1 patient, deux épisodes de pneumonie grave et sévère chez des patients, un épisode isolé de septicémie grave et sévère et de gingivite sévère non grave chez 1 patient, six épisodes de septicémie ou de bactériémie grave et sévère, deux épisodes de cellulite grave et sévère chez 2 patients (l'un de ces patients a également présenté une pharyngite grave et sévère causée par une infection sévère à streptocoque tandis que l'autre a contracté une ostéomyélite grave et sévère) et un épisode d'infection auriculaire sévère non grave chez 1 patient. Les patients atteints de lipodystrophie présentant une activité neutralisant la métréleptine et des infections concomitantes ont répondu au traitement standard (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### *Réactions au point d'injection*

Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 3,4 % des patients atteints de lipodystrophie recevant la métréleptine. Toutes les réactions déclarées dans les essais cliniques chez les patients atteints de lipodystrophie étaient d'intensité légère à modérée. Aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement. La plupart des réactions sont survenues dans les deux premiers mois suivant l'instauration du traitement.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

Au cours des deux essais cliniques terminés (NIH 991265/20010769 et FHA101), 53 enfants (5 dans le sous-groupe de lipodystrophie partielle et 48 dans le groupe de lipodystrophie généralisée) ont été inclus et exposés à Myalepta. Très peu de données sont disponibles sur les enfants de moins de 6 ans atteints de lipodystrophie généralisée (n = 5; plage : 1 à 4 ans) ou sur les enfants de moins de 18 ans atteints de lipodystrophie partielle (n = 5; plage : 15 à 17 ans). En général, le profil d'innocuité et de tolérabilité observé de Myalepta semble similaire chez les enfants et les adultes.

Chez les patients atteints de lipodystrophie généralisée, la fréquence globale des effets indésirables semble similaire, peu importe l'âge des patients. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 2 patients, notamment l'aggravation d'une hypertension et un lymphome anaplasique à grandes cellules.

Chez les patients atteints de lipodystrophie partielle, l'évaluation entre les divers groupes d'âge est limitée en raison de la taille réduite de l'échantillon.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Tableau 9. Effets indésirables liés au traitement signalés pendant les essais cliniques (études NIH 991265/20010769, FHA101) à une fréquence inférieure à 5 %

Classification par système organique	Terme privilégié par MedDRA	Lipodystrophie généralisée (N = 75) n (%)	Lipodystrophie partielle (N = 38) n (%)	Ensemble (N = 113) n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie ferriprive	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
Affections cardiaques	Tachycardie	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	1 (1,3 %)	1 (2,6 %)	2 (1,8 %)
	Incontinence anale	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
	Dyspepsie	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
	Nausées	2 (2,7 %)	2 (5,3 %)	4 (3,5 %)
	Vomissements	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
	Échymose au point d'injection	1 (1,3 %)	1 (2,6 %)	2 (1,8 %)
	Érythème au point d'injection	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
	Durcissement de la peau au point d'injection	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
	Inflammation au point d'injection	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
	Douleur au point d'injection	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,9 %)
	Réaction au point d'injection	2 (2,7 %)	2 (5,3 %)	4 (3,5 %)
	Urticaire au point d'injection	1 (1,3 %)	1 (2,6 %)	2 (1,8 %)
Investigations	Élévation des taux aux tests de la fonction hépatique	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
	Présence d'anticorps neutralisants	4 (5,3 %)	0 (0,0 %)	4 (3,5 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	4 (5,3 %)	0 (0,0 %)	4 (3,5 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,9 %)

<b>Classification par système organique</b>	<b>Terme privilégié par MedDRA</b>	<b>Lipodystrophie généralisée (N = 75) n (%)</b>	<b>Lipodystrophie partielle (N = 38) n (%)</b>	<b>Ensemble (N = 113) n (%)</b>
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	Lymphome anaplasique à grandes cellules	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
Affections du système nerveux	Trouble de l'attention	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,9 %)
	Étourdissements	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,9 %)
	Céphalées	1 (1,3 %)	1 (2,6 %)	2 (1,8 %)
Affections du rein et des voies urinaires	Incontinence urinaire	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
Affections des organes de reproduction et du sein	Ménorragie	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
	Hémorragie vaginale	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Détresse respiratoire	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	2 (2,7 %)	2 (5,3 %)	4 (3,5 %)
	Sueurs nocturnes	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,9 %)
Affections vasculaires	Hypertension	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)

La classification par système organique et les termes privilégiés sont désignés conformément à la version 19.0 du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

**Tableau 10. Effets indésirables graves ou sévères survenant pendant le traitement signalés pendant les essais cliniques à une fréquence inférieure à 5 % (2 à 5 patients)**

Classification par système organique	Terme privilégié par MedDRA	Lipodystrophie généralisée (N = 75) n (%)	Lipodystrophie partielle (N = 38) n (%)	Ensemble (N = 113) n (%)
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
Affections gastro-intestinales	Hémorragie des voies digestives basses	1 (1,3 %)	1 (2,6 %)	2 (1,8 %)
	Nausées	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
	Pancréatite	4 (5,3 %)	1 (2,6 %)	5 (4,4 %)
	Vomissements	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
Affections hépatobiliaires	Trouble hépatique	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
Infections et infestations	Cellulite	0 (0,0 %)	2 (5,3 %)	2 (1,8 %)
	Pneumonie	3 (4,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,7 %)
	Septicémie	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
Investigations	Élévation des taux aux tests de la fonction hépatique	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
	Présence d'anticorps neutralisants	4 (5,3 %)	0 (0,0 %)	4 (3,5 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	1 (1,3 %)	2 (5,3 %)	3 (2,7 %)
	Douleur aux extrémités	3 (4,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,7 %)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	Lymphome à cellules T périphérique non caractérisé	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
Affections psychiatriques	Pensées suicidaires	1 (1,3 %)	1 (2,6 %)	2 (1,8 %)
Affections du rein et des voies urinaires	Néphropathie terminale	1 (1,3 %)	1 (2,6 %)	2 (1,8 %)
	Protéinurie	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)

La classification par système organique et les termes privilégiés sont désignés conformément à la version 19.0 du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

## **8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

### **Données d'étude clinique**

#### *Fonction hépatique*

Dans l'étude NIH 991265/2001769, des élévations des taux d'ALT ou d'AST de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 4 patients atteints de lipodystrophie généralisée. Trois de ces 4 patients ont déclaré des effets indésirables associés à ces élévations : élévation des taux d'enzymes hépatiques, évolution de la maladie hépatique sous-jacente (trouble hépatique) et hypoalbuminémie, et élévation des taux d'ALT. Tous ces patients présentaient une maladie hépatique au départ, y compris une hépatite auto-immune, une fibrose hépatique, stéatohépatite non alcoolique, une stéatose hépatique ou une hépatomégalie.

Pendant l'étude FHA101, une élévation des taux aux tests de la fonction hépatique a été signalée comme effet indésirable chez 2 patients atteints de lipodystrophie généralisée (l'un d'entre eux présentait une élévation du taux d'AST de 5 à 20 fois la LSN) et chez 1 patient du sous-groupe de lipodystrophie partielle (élévation des taux d'ALT et d'AST de 1 à 3 fois la LSN).

#### *Protéinurie*

Dans l'étude NIH 991265/2001769, la protéinurie a été signalée comme effet indésirable (dont un cas grave) chez 5 patients atteints de lipodystrophie généralisée. Ces 5 patients présentaient des taux élevés d'excrétion des protéines au départ. Aucun cas de protéinurie n'a été signalé comme effet indésirable dans le sous-groupe de patients atteints de lipodystrophie partielle.

Les résultats des analyses d'urine n'ont pas été documentés dans l'étude FHA101.

## **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de Myalepta après son homologation. Comme ces effets ont été signalés volontairement par une population dont on ignore la taille, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec exactitude ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

- Administration de la mauvaise dose; surdosage accidentel
- Réaction au point d'injection, y compris une inflammation et une hyperpigmentation

#### *Erreur médicamenteuse*

Dans un rapport de pharmacovigilance, un nourrisson a été exposé pendant 8 mois à une dose de Myalepta 10 fois supérieure à la dose habituelle. Dans ce cas, le surdosage prolongé a été 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 l'ajustement de la dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée chez l'humain.

La leptine est une cytokine et a le potentiel de modifier la formation des enzymes du cytochrome P450

(CYP450). Comme on ne peut exclure la possibilité que la métréleptine réduise l'exposition aux substrats du CYP3A par l'intermédiaire de l'induction enzymatique, l'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être diminuée en cas d'administration concomitante avec la métréleptine. Par conséquent, il faut envisager d'utiliser une méthode de contraception non hormonale additionnelle pendant le traitement. L'effet de la métréleptine sur les enzymes du CYP450 peut être significatif sur le plan clinique pour les substrats du CYP450 dont l'indice thérapeutique est étroit, lorsque la dose est adaptée individuellement. À l'instauration ou à l'interruption du traitement par la métréleptine, chez les patients qui prennent ce type de produits, il est recommandé de surveiller attentivement l'effet (p. ex., de la warfarine) ou les concentrations médicamenteuses (p. ex., de la cyclosporine ou de la théophylline) et d'ajuster la dose de chaque médicament 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 sécrétagogues de l'insuline.

### **9.3 Interactions médicaments-comportement**

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicaments-examens de laboratoire**

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

La métréleptine reproduit les effets physiologiques de la leptine en se liant au récepteur de la leptine humaine (ObR) et en l'activant. L'ObR appartient à la famille de récepteurs des cytokines de classe I qui émet des signaux par la voie de transduction JAK/STAT.

Seuls les effets métaboliques de la métréleptine ont été étudiés.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Aucune étude formelle n'a été menée sur la pharmacodynamie de la métréleptine.

### **10.3 Pharmacocinétique**

Les données relatives à la pharmacocinétique de la métréleptine administrée par voie sous-cutanée à des patients atteints de lipodystrophie étant très limitées, l'incidence du type de maladie (LD généralisée ou partielle) sur la pharmacocinétique de la métréleptine est inconnue. Il convient de préciser que l'analyse de la métréleptine mesure les concentrations de leptine endogène ainsi que les concentrations de métréleptine administrées de façon exogène.

**Tableau 11. Résumé des paramètres pharmacocinétiques groupés de la métréleptine chez 4 adultes atteints de lipodystrophie partielle et chez 1 adolescent de 16 ans atteint de lipodystrophie généralisée**

	<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL/kg)	<b>T<sub>max</sub></b> (h)	<b>ASC<sub>0-10</sub></b> (ng•h/mL/kg)
<b>Valeur moyenne ajustée par rapport au départ et normalisée en fonction de la dose (É.-T.)</b>	9,02 (5,555)	4,00 (2,0, 6,0)	58,55 (32,564)

C<sub>max</sub> : concentration sérique maximale de métréleptine observée

T<sub>max</sub> : délai avant l'atteinte de la concentration sérique maximale de métréleptine (C<sub>max</sub>), exprimée sous forme de médiane (plage)

ASC<sub>0-10</sub> : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (de 0 à 10 heures)

### Absorption

L'exposition à la métréleptine a augmenté presque proportionnellement à la dose après l'administration sous-cutanée de doses uniques allant de 0,01 à 0,3 mg/kg à des sujets en bonne santé. Le T<sub>max</sub> moyen de la métréleptine était de 4 à 4,8 heures chez les sujets en bonne santé. Le T<sub>max</sub> médian de la métréleptine était de 4 heures (plage : 2 à 8 heures; N = 5) après l'administration d'une seule dose de métréleptine chez les patients atteints de lipodystrophie (Tableau 11).

### Distribution

Le volume de distribution apparent observé pendant la phase terminale (V<sub>z</sub>/F) après l'administration sous-cutanée d'un bolus chez des sujets en bonne santé variait de 803,8 mL/kg à 444,4 mL/kg à des doses allant de 0,01 à 0,3 mg/kg, respectivement.

### Métabolisme

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 et que le métabolisme ou la dégradation systémique ne semblent pas y contribuer. Après l'administration sous-cutanée de doses individuelles de 0,01 à 0,3 mg/kg de métréleptine à des sujets adultes en bonne santé, la demi-vie était comprise entre 3,8 et 4,7 heures. La demi-vie de la métréleptine chez les patients atteints de lipodystrophie est inconnue. Une exposition plus importante à la métréleptine est observée avec des taux d'anticorps anti-médicament plus élevés.

### Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Des données pharmacocinétiques ont été recueillies pour 1 adolescent de 16 ans atteint de lipodystrophie généralisée. L'exposition à la métréleptine et le titre d'anticorps anti-médicament ont augmenté dans les trois mois suivant le début du traitement.

Très peu de données sont disponibles sur les enfants de moins de 6 ans atteints de lipodystrophie généralisée (n = 5; plage : 1 à 4 ans) et sur les enfants de moins de 18 ans atteints de lipodystrophie partielle (n = 5; plage : 15 à 17 ans). Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les patients de < 2 ans atteints de lipodystrophie généralisée et pour les patients de < 12 ans atteints de lipodystrophie partielle.

- **Âge, sexe, race, indice de masse corporelle** : Aucune étude clinique spécifique n'a été menée pour évaluer les effets de l'âge, du sexe, de la race et de l'indice de masse corporelle sur la

pharmacocinétique de la métréleptine chez les patients atteints de lipodystrophie.

- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude de pharmacocinétique formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude de pharmacocinétique formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

- Myalepta doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière, jusqu'au moment de la préparation. Les fioles de Myalepta doivent être conservées dans la boîte lorsqu'elles ne sont pas utilisées.
- Myalepta ne doit pas être utilisé après la date de péremption.
- Myalepta ne doit pas être congelé.
- Ne pas utiliser si le lyophilisat blanc a changé de couleur.
- Lorsque Myalepta à 11,3 mg est reconstitué avec de l'eau bactériostatique pour injection, la fiole peut être utilisée dans les trois jours suivants pour administrer plusieurs doses si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière.
- Lorsque Myalepta est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, la fiole peut être utilisée pour administrer une seule dose immédiatement. La portion inutilisée de la solution reconstituée ne peut pas être conservée pour un usage ultérieur et doit être jetée.
- Après la reconstitution, les fioles ne doivent pas être congelées (sous 0 °C) ni agitées vigoureusement. Si le produit reconstitué a été congelé par inadvertance, il doit être jeté.
- Garder hors de la portée des enfants.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : métréleptine

Nom chimique : méthionyl-leptine recombinante humaine

Formule et masse moléculaires :  $C_{714}H_{1167}N_{191}O_{221}S_6$ , poids moléculaire d'environ 16,15 kDa

Formule développée : La métréleptine est un polypeptide constitué de 147 acides aminés avec un pont disulfure entre les cystéines Cys-97 et Cys-147.

Propriétés physicochimiques : La métréleptine est une protéine acide ayant un point isoélectrique (pI) de 6,2 et un coefficient d'extinction de  $0,97 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  à 280 nm. La solubilité de la métréleptine à un pH de 4 est de plus de 70 mg/mL et diminue à environ 2 mg/mL à un pH neutre. La métréleptine s'associe pour former des oligomères solubles dans une solution aqueuse. Cette association réversible dépend de la concentration, de la température et du temps.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

**Tableau 12. Résumé des caractéristiques démographiques des patients participant aux essais cliniques sur la lipodystrophie généralisée congénitale ou acquise et la lipodystrophie partielle familiale ou acquise**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge médian	Sexe
NIH 991265/20010769	Étude en mode ouvert à un seul groupe	Dose de métréleptine établie en fonction du poids, administrée par injection sous-cutanée Jusqu'à 14 ans	107 (66 atteints de LD généralisée et 41 atteints de LD partielle) Sur 41 patients atteints de LD partielle, 31 étaient dans le sous-groupe de LD partielle*	LD généralisée : 15 ans  Sous-groupe de LD partielle* : 38 ans	LD généralisée : 77 % de femmes, 23 % d'hommes  Sous-groupe de LD partielle* : 97 % de femmes, 3 % d'hommes

\* Sous-groupe de LD partielle = patients ayant un taux d'HbA1c  $\geq 6,5$  % et/ou de triglycérides  $\geq 5,65$  mmol/L au départ

L'efficacité du traitement par la métréleptine a été évaluée dans le cadre de l'étude NIH 991265/20010769, un essai en mode ouvert, à un seul groupe. L'étude pilote (991265) était une étude à doses croissantes de courte durée (jusqu'à 8 mois). L'étude à long terme (20010769) permettait l'admission des patients ayant participé à l'étude pilote, ainsi que l'admission de nouveaux patients. Les patients (de sexe féminin et de sexe masculin) atteints de lipodystrophie généralisée congénitale ou

acquise et de lipodystrophie partielle familiale ou acquise étaient admis s'ils présentaient au moins une des trois anomalies métaboliques suivantes :

- Diabète;
- Concentration d'insuline à jeun > 30 µU/mL;
- Taux de triglycérides à jeun > 2,26 mmol/L ou > 5,65 mmol/L après un repas.

Le schéma posologique des agents antihyperglycémiantes et des agents hypolipidémiantes administrés en concomitance n'était pas stable pendant l'étude. Par exemple, chez certains patients recevant de l'insuline, la dose a été augmentée, alors que chez d'autres patients, la dose a été réduite considérablement ou le traitement a été arrêté.

#### *Lipodystrophie généralisée*

Au total, 66 patients atteints de lipodystrophie généralisée ont été admis et ont reçu un traitement, y compris 45 patients atteints de la forme congénitale et 21 patients atteints de la forme acquise. Sur ces patients, 77 % étaient des femmes; 47 % étaient de race blanche; 3 % étaient d'origine hispanique; 24 % étaient de race noire. L'âge médian au départ était de 15 ans (plage : 1 à 68 ans); 45 (68 %) des patients étaient des enfants ou des adolescents (< 18 ans). La concentration médiane de leptine à jeun au départ était de 1,0 ng/mL (plage : 0,3 à 3,3 ng/mL) chez les hommes et de 1,1 ng/mL chez les femmes.

La durée globale médiane du traitement était de 49,9 mois (plage : 3,4 à 166,0 mois). Myalepta était administré par voie sous-cutanée une ou deux fois par jour (en deux doses égales). La dose quotidienne moyenne pondérée (c.-à-d. la dose moyenne qui tient compte de la durée du traitement à différentes doses) chez les patients pesant plus de 40 kg (48 patients) était de 2,6 mg chez les hommes et de 5,2 mg chez les femmes pendant la première année de traitement, et de 3,7 mg chez les hommes et de 6,5 mg chez les femmes pendant toute l'étude. Chez les 18 patients dont le poids corporel initial était inférieur ou égal à 40 kg, la dose quotidienne moyenne pondérée était de 2,0 mg chez les hommes et de 2,3 mg chez les femmes pendant la première année de traitement, et de 2,5 mg chez les hommes et de 3,2 mg chez les femmes pendant toute l'étude.

#### *Lipodystrophie partielle*

Au total, 41 patients atteints de lipodystrophie partielle ont été admis, dont 31 patients dans le sous-groupe de lipodystrophie partielle (patients ayant un taux d'HbA1c ≥ 6,5 % et/ou de triglycérides ≥ 5,65 mmol/L au départ) et inclus dans une analyse *a posteriori*. Le sous-groupe de lipodystrophie partielle comptait 27 patients atteints de la forme familiale et 4 patients atteints de la forme acquise. Parmi les patients du sous-groupe de lipodystrophie partielle, 97 % (30) étaient des femmes; 84 % étaient de race blanche; 7 % étaient d'origine hispanique; 0 % était de race noire. L'âge médian au départ était de 38 ans (plage : 15 à 64 ans); 5 (16 %) des patients étaient des adolescents (< 18 ans). La concentration médiane de leptine à jeun au départ était de 5,9 ng/mL (plage : 1,6 à 16,9 ng/mL) dans le sous-groupe de lipodystrophie partielle (le seul patient de sexe masculin dans ce sous-groupe avait une concentration médiane de leptine à jeun de 5,4 ng/mL au départ).

La durée globale médiane du traitement était de 29,3 mois (plage : 6,7 à 167,7 mois). Myalepta était administré par voie sous-cutanée une ou deux fois par jour (en deux doses égales). Les 31 patients du sous-groupe pesaient plus de 40 kg. La dose quotidienne moyenne pondérée pendant la première année de traitement était de 7 mg et de 8,4 mg pendant toute l'étude.

## 14.2 Résultats de l'étude

L'efficacité de la métréleptine a été mesurée d'après les paramètres d'évaluation principaux combinés suivants :

- variation absolue du taux d'HbA1c après 12 mois par rapport au départ;
- variation relative du taux sérique de triglycérides à jeun après 12 mois par rapport au départ.

Les résultats descriptifs pour la lipodystrophie généralisée et la lipodystrophie partielle sont présentés au [Tableau 13](#) et au [Tableau 14](#), respectivement.

**Tableau 13. Résultats concernant le paramètre d'évaluation principal dans une étude en mode ouvert et à un seul groupe (NIH 991265/20010769) menée chez des patients atteints de lipodystrophie généralisée**

Paramètre		Départ	Mois 12	Variation entre le départ et le mois 12
HbA1c (%)	N	62	59	59
	Moyenne (É.-T.)	8,6 (2,33)	6,4 (1,68)	-2,2 (2,15)
	[IC à 95 %]	[8,0 à 9,2]	[6,0 à 6,9]	[-2,7 à -1,6]
Triglycérides (mmol/L)	N	61	58	57
	Médiane (Q1, Q3)	4,6 (2,5, 13,8)	2,3 (1,5, 3,5)	-53,3 (-77,0, -0,2)
	Moyenne (É.-T.)	14,7 (25,66)	4,5 (6,10)	-32,1 % (71,28 %)
	[IC à 95 %]	[8,1 à 21,2]	[2,9 à 6,1]	[-51,0 % à -13,2 %]

Abréviations : É.-T. = écart-type; HbA1c = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance

Remarque :

- a Les valeurs N dans le tableau correspondent au nombre de patients ayant présenté des variations par rapport au départ du paramètre analysé.

**Tableau 14. Résultats concernant le paramètre d'évaluation principal dans une étude en mode ouvert et à un seul groupe (NIH 991265/20010769) menée chez des patients atteints de lipodystrophie partielle ayant un taux d'HbA1c  $\geq$  6,5 % et/ou de triglycérides  $\geq$  5,65 mmol/L au départ**

Paramètre		Départ	Mois 12	Variation entre le départ et le mois 12
HbA1c (%)	N	29	27	27
	Moyenne (É.-T.)	8,8 (1,91)	8,0 (1,83)	-0,9 (1,23)
	[IC à 95 %]	[8,1 à 9,5]	[7,2 à 8,7]	[-1,4 à -0,4]
Triglycérides (mmol/L)	N	29	27	27
	Médiane (Q1, Q3)	5,7 (2,9, 14,0)	3,4 (2,0, 5,6)	-37,9 % (-54,2, -17,3)
	Moyenne (É.-T.)	15,7 (26,42)	6,0 (8,41)	-37,4 % (30,81 %)
	[IC à 95 %]	[5,6 à 25,7]	[2,7 à 9,4]	[-49,6 % à -25,2 %]

Abréviations : É.-T. = écart-type; HbA1c = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance

Remarque :

- a Les valeurs N dans le tableau correspondent au nombre de patients ayant présenté des variations par rapport au départ du paramètre analysé.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Deux études pivots de toxicité à doses répétées ont été menées chez des souris et des chiens. Des résultats semblables ont été obtenus chez les deux espèces quant aux effets pharmacodynamiques exagérés qui ont entraîné une perte de poids, une diminution de la consommation de nourriture et une atrophie du tissu adipeux.

La métréleptine (0, 0,3, 1, 3, 10 et 30 mg/kg) a été administrée par voie sous-cutanée une fois par jour à des souris pendant 3 ou 6 mois (y compris une évaluation du rétablissement de 28 jours après 6 mois de traitement). La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été déterminée comme étant de 1 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été observé à des doses correspondant à 0,12 et à 0,24 fois la dose clinique maximale recommandée en fonction de la surface corporelle d'un patient de 20 et de 60 kg, respectivement. Les principaux effets toxiques observés à des doses plus élevées étaient une diminution du poids du thymus et de la rate, une dégénérescence des hépatocytes centrolobulaires, une lymphocytolyse dans les tissus lymphoïdes et une érosion de la muqueuse gastrique. Un abcès des glandes préputiales avec ulcération de la peau et un ostéosarcome ont été observés chez une souris recevant une faible dose, et un lymphosarcome a été observé chez une souris recevant une forte dose. La relation entre ces résultats et la métréleptine n'a pas été établie.

La métréleptine (0,05, 0,15, 0,5, 1,5 et 5 mg/kg) a été administrée par voie sous-cutanée une fois par jour à des chiens pendant 1, 3 ou 6 mois. Une DSENO n'a pu être établie parce que des effets indésirables ont été observés à toutes les doses. La dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) était à peu près égale à la dose clinique maximale recommandée en fonction de la surface corporelle d'un patient de 20 et de 60 kg. Les effets nocifs comprenaient une hémorragie et une inflammation dans le tractus gastro-intestinal, les tissus gingivaux, la conjonctive de l'œil et la vessie; une périvasculite dans le tissu adipeux, le foie et les reins; une hyperplasie des ganglions lymphatiques, et une hypertrophie/hyperplasie de la thyroïde.

**Cancérogénicité :** Aucune étude sur la cancérogénicité de la métréleptine n'a été menée.

**Génotoxicité :** *In vitro*, le test de Ames a révélé que la métréleptine n'a aucun pouvoir mutagène et qu'elle n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique humain. Deux dosages distincts de mutation allélique directe de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HGPRT) effectués sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ont également été jugés négatifs. Des études ont été menées *in vivo* afin d'évaluer la clastogénicité dans un test du micronoyau d'érythrocytes de mammifères chez des souris mâles CD-1 recevant des doses i.v. uniques de 0, 10, 30 et 100 mg/kg. Aucune augmentation des érythrocytes polychromatiques micronucléés n'a été observée chez les animaux testés 24 et 48 heures après l'administration.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Une étude de fertilité, une étude sur le développement embryofœtal, ainsi que deux études sur le développement prénatal et postnatal ont été menées chez des souris recevant la métréleptine. Une étude sur le développement embryofœtal, qui doit normalement être menée chez une deuxième espèce (comme les lapins), n'était pas disponible pour la métréleptine. D'après les études de toxicité pour la reproduction qui ont été menées, aucun effet indésirable sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été observé à des doses correspondant à 4 et à 7 fois la dose clinique maximale recommandée en fonction de la surface corporelle d'un patient de 20 et 60 kg, respectivement.

Deux études sur le développement prénatal et postnatal ont été menées chez des souris. Dans la première étude, la métréleptine (3, 10 et 30 mg/kg) a été administrée par voie sous-cutanée une fois par jour à des souris femelles accouplées à partir du 6<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au 20<sup>e</sup> jour de lactation. Dans la seconde étude, 10 mg/kg de métréleptine ont été administrés par voie sous-cutanée une fois par jour à des souris femelles accouplées pendant des durées variables (du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation, du 15<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation ou du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation). Une dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a pu être établie dans ces études parce que la métréleptine a provoqué une gestation prolongée et une dystocie à toutes les doses évaluées. La dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) était à peu près égale à la dose clinique maximale recommandée en fonction 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 immédiatement après la naissance. Ces résultats sont considérés comme étant liés à la pharmacologie de la métréleptine, laquelle entraîne une carence nutritionnelle chez les animaux traités, et aussi peut-être à un effet inhibiteur sur les contractions spontanées et induites par l'ocytocine, comme il a été observé sur des échantillons de myomètre humain exposé à la leptine. Une diminution du poids corporel maternel a été observée de la gestation jusqu'à la lactation à toutes les doses, et a entraîné une réduction du poids de la progéniture à la naissance, qui a persisté à l'âge adulte. Cependant, aucune anomalie du développement n'a été observée, et la capacité reproductive de la première ou de la deuxième génération n'a pas été affectée, quelle que soit la dose du médicament.

Les études concernant les effets toxiques sur la reproduction ne comportaient pas d'analyse toxicocinétique. Cependant, des études séparées 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'aire sous la courbe (ASC) de l'exposition des souris gravides était 2 à 3 fois plus élevée que celle observée chez les souris non gravides après l'administration sous-cutanée de 10 mg/kg de métréleptine. Les valeurs de la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) étaient 4 à 5 fois plus élevées chez les souris gravides que chez les souris non gravides. L'exposition plus importante à la métréleptine et la demi-vie plus longue observées chez les animaux gravides pourraient être liées à une capacité d'élimination réduite causée par la liaison au récepteur soluble de la leptine présent à des taux plus élevés chez les souris gravides.

**Toxicité chez les jeunes animaux :** Aucune étude comportant l'administration directe de métréleptine à de jeunes animaux n'a été réalisée.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### MYALEPTA

##### Métréleptine pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **MYALEPTA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MYALEPTA** sont disponibles.

##### Pourquoi utilise-t-on MYALEPTA?

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 :

- qui sont atteints de lipodystrophie généralisée (insuffisance de tissu adipeux dans tout l'organisme).

Il est aussi utilisé lorsque d'autres traitements se sont avérés inefficaces chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus :

- qui sont atteints de lipodystrophie partielle familiale (également appelée lipodystrophie congénitale ou héréditaire);
- qui sont atteints de lipodystrophie partielle causée par une réponse de l'organisme à quelque chose comme une maladie virale (également appelée lipodystrophie acquise).

##### Comment MYALEPTA agit-il?

La leptine est produite naturellement par les tissus adipeux et joue plusieurs rôles dans l'organisme, dont les suivants :

- contrôler la sensation de faim et les niveaux d'énergie;
- aider l'insuline dans l'organisme à réguler le taux de sucre dans le sang (glycémie).

MYALEPTA agit en reproduisant les effets de la leptine, ce qui améliore la capacité de l'organisme à contrôler les niveaux d'énergie.

##### Quels sont les ingrédients de MYALEPTA?

Ingrédient médicamenteux : métréleptine

Ingrédients non médicinaux : acide glutamique, glycine, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, saccharose

##### MYALEPTA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre pour solution injectable, 3 mg, 5,8 mg et 11,3 mg

##### N'utilisez pas MYALEPTA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MYALEPTA afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes enceinte;
- si vous avez déjà eu un type de cancer appelé lymphome;
- si vous avez déjà eu des problèmes de sang (comme un faible taux de globules sanguins);
- si vous avez déjà eu une inflammation du pancréas (appelée pancréatite);
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre système immunitaire (maladie auto-immune, y compris des troubles hépatiques auto-immuns).

### **Autres mises en garde**

#### *Lymphome*

Les personnes atteintes de lipodystrophie peuvent avoir un type de cancer du sang appelé lymphome, qu'elles prennent MYALEPTA ou non. Toutefois, vous pourriez présenter un risque plus élevé de lymphome si vous utilisez ce médicament.

- Votre médecin déterminera si vous pouvez utiliser MYALEPTA et vous surveillera pendant votre traitement.

#### *Infections graves et sévères*

Pendant le traitement par MYALEPTA, votre corps pourrait produire des anticorps, ce qui peut augmenter votre risque d'avoir des infections graves ou sévères. Informez immédiatement votre médecin si vous faites de la fièvre et que vous ressentez une fatigue croissante.

#### *Faible taux de sucre avec l'emploi d'insuline ou d'autres médicaments antidiabétiques*

Si vous prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour traiter votre diabète, votre médecin surveillera de près votre taux de sucre dans le sang (glycémie). Votre médecin modifiera votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments, au besoin, pour éviter une baisse trop importante du taux de sucre dans votre sang (ce qu'on appelle une hypoglycémie).

#### *Taux élevés de sucre ou de gras dans le sang*

Vous pourriez présenter des taux élevés de sucre (une hyperglycémie) ou de gras (une hypertriglycéridémie) dans votre sang pendant le traitement par MYALEPTA, ce qui pourrait indiquer que le médicament n'est pas aussi efficace qu'il le devrait.

#### *Maladie auto-immune*

Pendant le traitement par MYALEPTA, les personnes qui ont ou ont déjà eu des problèmes avec leur système immunitaire (une maladie auto-immune, y compris des troubles hépatiques auto-immuns) peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quels sont les symptômes à surveiller qui pourraient nécessiter des examens supplémentaires.

#### *Réaction allergique*

Pendant le traitement par MYALEPTA, vous pourriez avoir une réaction allergique. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de réaction allergique.

#### *Fertilité*

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

### *Grossesse et allaitement*

Si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre MYALEPTA si vous êtes enceinte ou si vous pouvez le devenir, car on ne sait pas les effets que MYALEPTA peut avoir sur l'enfant à naître.

- Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace, y compris des méthodes non hormonales telles que les condoms, pendant le traitement par MYALEPTA.

Consultez votre médecin si vous allaitez. Votre médecin et vous déterminerez si vous devez poursuivre ou arrêter l'allaitement pendant que vous prenez ce médicament.

On ne sait pas si la métréleptine passe dans le lait maternel.

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

L'effet de MYALEPTA sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines est minime. Vous pourriez ressentir des étourdissements ou de la fatigue pendant l'utilisation de ce médicament. Si cela se produit, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines. Consultez votre médecin si vous avez un doute.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec MYALEPTA :**

- les statines utilisées pour réduire le taux de cholestérol (p. ex., l'atorvastatine);
- les médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle appelés « inhibiteur des canaux calciques »;
- la théophylline utilisée pour traiter certaines maladies pulmonaires comme l'asthme;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang (p. ex., la warfarine ou la phenprocoumone);
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou les crises convulsives (p. ex., la phénytoïne);
- les médicaments utilisés pour supprimer l'activité du système immunitaire (p. ex., la cyclosporine);
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles de sommeil et l'anxiété appelés « benzodiazépines ».

### **Comment utiliser MYALEPTA?**

- MYALEPTA est injecté sous la peau (injection sous-cutanée) une fois par jour. Il est indiqué chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes atteints de lipodystrophie généralisée. Il est également indiqué chez les enfants de 12 ans et plus, les adolescents et les adultes atteints de lipodystrophie partielle.
- Vous ou votre enfant serez sous la surveillance de votre médecin pendant l'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera la dose que vous ou votre enfant devez prendre.
- Consultez le MODE D'EMPLOI pour obtenir les directives d'administration complètes.

Votre médecin pourrait décider que vous ferez vous-même les injections. Votre médecin, infirmière ou pharmacien vous montrera comment préparer et injecter ce médicament correctement.

- Ne tentez pas de préparer ou de vous injecter vous-même ce médicament si vous n'avez pas reçu la formation nécessaire pour le faire.

## **Dose habituelle**

### *Quantité à injecter*

Votre dose de MYALEPTA peut changer au fil du temps en fonction de l'action du médicament sur vous. Pour préparer la solution injectable, vous devez dissoudre la poudre MYALEPTA en la mélangeant avec de l'eau pour injection. Lisez le MODE D'EMPLOI pour savoir comment préparer la solution avant de l'injecter.

Votre médecin vous a prescrit la dose qui vous convient en fonction des éléments 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 que vous pesez plus de 40 kg :
  - La dose initiale est de 2,5 mg (0,5 mL de solution).
- Si vous êtes une femme et que vous 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, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de l'injecter.

- La seringue que vous devez utiliser pour injecter ce médicament dépend de la dose qui vous a été prescrite.
  - Consultez le MODE D'EMPLOI pour savoir quelle seringue utiliser.
- Pour calculer la quantité de médicament à 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, vous divisez 5 mg par 5, ce qui donne 1 mL. C'est la quantité de solution que vous devez injecter à l'aide d'une seringue de 1 mL.

- Si votre dose est de 1,5 mg (0,3 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 ».
  - Consultez le MODE D'EMPLOI pour savoir comment lire et utiliser les différentes seringues.
  - Pour calculer la quantité de solution à injecter (en unités), divisez votre dose (en mg) par 5, puis multipliez-la par 100.
- Si vous devez injecter 1 mL ou plus de solution MYALEPTA, votre médecin peut vous proposer d'administrer la dose en deux injections séparées pour 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, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de l'injecter.

## **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de MYALEPTA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous oubliez d'injecter une dose, injectez-la dès que vous constatez votre oubli. Le lendemain, prenez votre dose selon l'horaire habituel.

Ne doublez pas la dose pour compenser une dose que vous avez oubliée.

Si la dose de MYALEPTA que vous avez injectée est inférieure à celle que vous deviez prendre, consultez votre médecin immédiatement. Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYALEPTA?

Lorsque vous prenez MYALEPTA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Perte d'intérêt pour la nourriture
- Maux de tête
- Perte de cheveux
- Menstruations plus abondantes ou longues que d'habitude
- Fatigue
- Ecchymoses (bleus), rougeurs, démangeaisons ou urticaire au point d'injection
- Perte de poids

Effets indésirables graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Hypoglycémie : étourdissements, somnolence ou confusion, maladresse, appétit plus important que d'habitude, irritabilité ou nervosité		X	
Hyperglycémie : sensation de soif ou de faim intense, envies d'uriner plus fréquentes, somnolence, nausées ou vomissements, vision trouble, douleurs dans la poitrine ou le dos, essoufflement	X		

Effets indésirables graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense et soudaine, nausées, diarrhée		X	
Réaction allergique : problèmes respiratoires, enflure et rougeur de la peau, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, douleur abdominale, évanouissement ou étourdissements, battements de cœur très rapides		X	
Caillot de sang dans les veines (thrombose veineuse profonde) : douleur, enflure, chaleur et rougeur survenant généralement dans le mollet ou la cuisse		X	
Liquide dans les poumons : difficulté à respirer ou toux		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## Conservation

MYALEPTA doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière, jusqu'au moment de la préparation. Conservez les fioles de MYALEPTA dans l'emballage lorsqu'elles ne sont pas utilisées.

MYALEPTA ne doit pas être congelé.

Ne pas utiliser ce médicament si la solution est trouble, si elle a changé de couleur ou si elle présente des particules.

Lorsque MYALEPTA est reconstitué avec de l'eau bactériostatique pour injection, la fiole peut être utilisée dans les trois jours suivants pour administrer plusieurs doses si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière.

Lorsque MYALEPTA est reconstitué avec de l'eau pour injection, la fiole peut être utilisée pour administrer une seule dose immédiatement. La portion inutilisée de la solution reconstituée ne peut pas être conservée pour un usage ultérieur et doit être jetée.

Après la reconstitution, les fioles ne doivent pas être congelées (sous 0 °C) ni agitées vigoureusement. Si le produit reconstitué a été congelé par inadvertance, il doit être jeté.

Gardez hors de la portée des enfants.

### Pour en savoir plus sur MYALEPTA :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.amrytpharma.com](http://www.amrytpharma.com)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-696-1341.

Le présent feuillet a été rédigé par Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Dernière révision : 02 août 2024

## MODE D'EMPLOI

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### MYALEPTA

##### Métréleptine pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser Myalepta et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Avant que vous puissiez vous administrer vous-même ce médicament à la maison, votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien vous expliquera comment préparer et injecter Myalepta. Communiquez avec eux si vous avez des questions ou si vous avez besoin de plus d'informations ou d'aide. Prenez votre temps pour préparer et injecter votre médicament, ce qui devrait vous prendre environ 20 minutes en tout, en incluant le temps nécessaire pour réchauffer la fiole après sa sortie du réfrigérateur.

##### **Assurez-vous d'avoir toutes les fournitures ci-dessous AVANT d'utiliser Myalepta.**

Vous pouvez obtenir ces fournitures sur ordonnance de votre professionnel de la santé, à une pharmacie de détail ou d'hôpital, ou à la pharmacie spécialisée qui distribue Myalepta.

- Fiole contenant le liquide utilisé pour préparer Myalepta
  - L'eau stérile pour injection doit être utilisée chez les enfants de moins de 3 ans ou chez les adultes présentant une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique.
  - L'eau bactériostatique pour injection doit être utilisée chez les enfants plus vieux et les adultes.
- Seringue de 3 mL munie d'une aiguille plus longue pour préparer Myalepta
- Fiole contenant la poudre Myalepta
  - Les fioles de 3 mg et 5,8 mg sont à usage unique et doivent être reconstituées avec de l'eau stérile pour injection. La solution doit être utilisée immédiatement. Toute portion inutilisée de solution reconstituée doit être jetée.
  - La fiole de 11,3 mg est à usages multiples et doit être reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection. La solution peut être utilisée dans les trois jours suivant la reconstitution si elle est conservée à une température de 2 °C à 8 °C à l'abri de la lumière.
- Seringue pour injecter Myalepta sous la peau (l'aiguille de cette seringue est beaucoup plus courte)
  - La taille de cette deuxième seringue sera choisie par votre médecin ou votre pharmacien en fonction de votre dose de Myalepta.
    - Si votre dose est de 1,25 mg ou moins, vous utiliserez une seringue de 0,3 mL.
    - Si votre dose se situe entre 1,25 mg et 5 mg, vous utiliserez une seringue de 1 mL.

- Si votre dose est supérieure à 5 mg, vous utiliserez une seringue de 3,0 mL.
- 2 tampons d'alcool
- 1 contenant pour objets pointus ou tranchants pour jeter les aiguilles et seringues usagées (voir « **Mise au rebut des aiguilles et des seringues usagées** » à la fin du mode d'emploi)
- Autocollants pour inscrire la date à laquelle le médicament reconstitué doit être jeté.

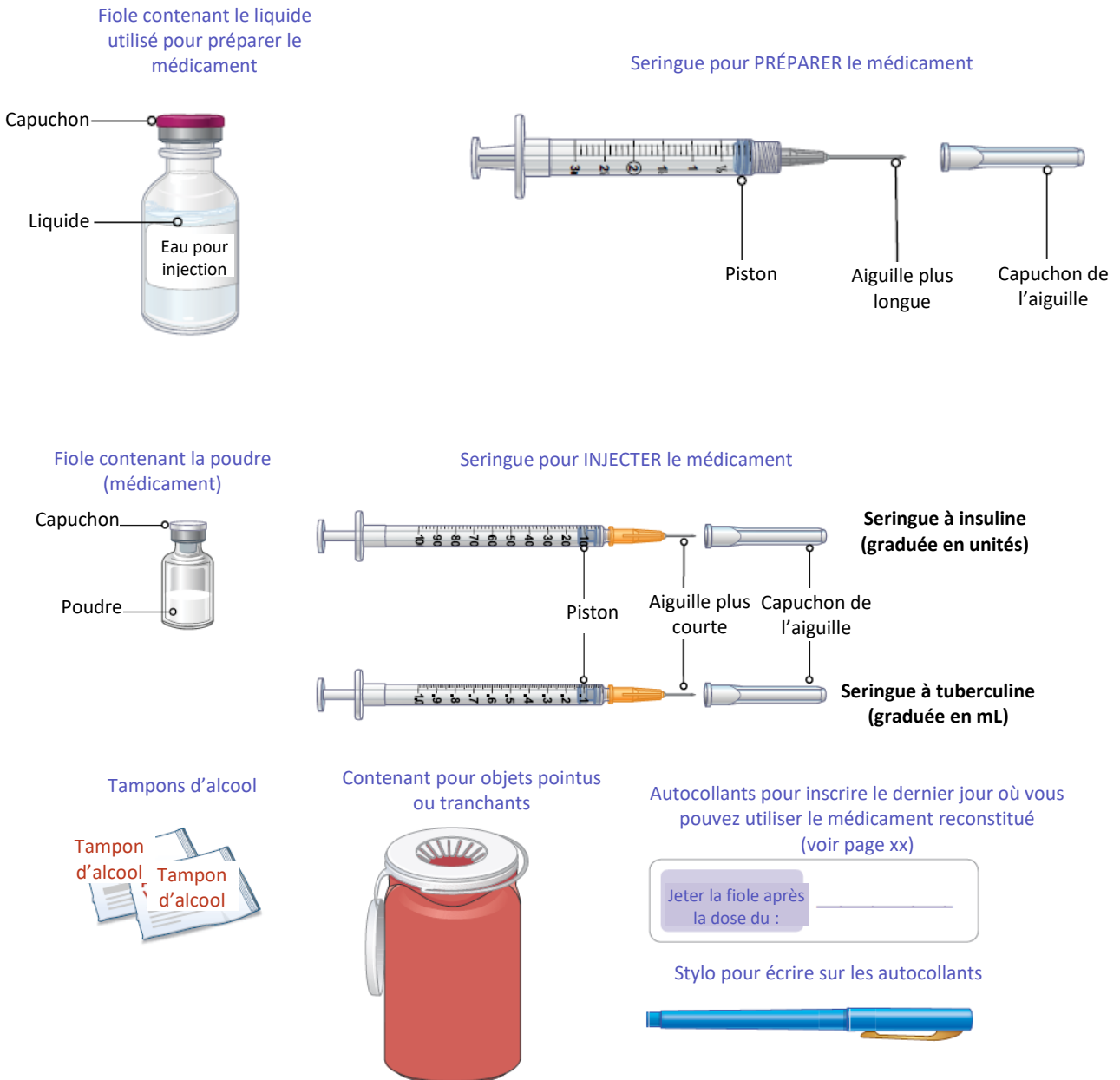


Figure A

## Comment lire les seringues :

### Seringue de 0,3 mL (Figure B)

- La seringue de 0,3 mL indique la quantité injectable en unités (U) et non en millilitres (mL).
- 1 unité correspond à 0,01 mL (voir « Quantité à injecter » dans les Renseignements destinés aux patients pour plus d'information).
- Chaque palier de 0,05 mL est représenté par un chiffre et un gros trait. Ceci correspond à 5 U.
- Chaque palier de 0,005 mL est représenté par un petit trait entre les gros traits. Ceci correspond à 0,5 U.

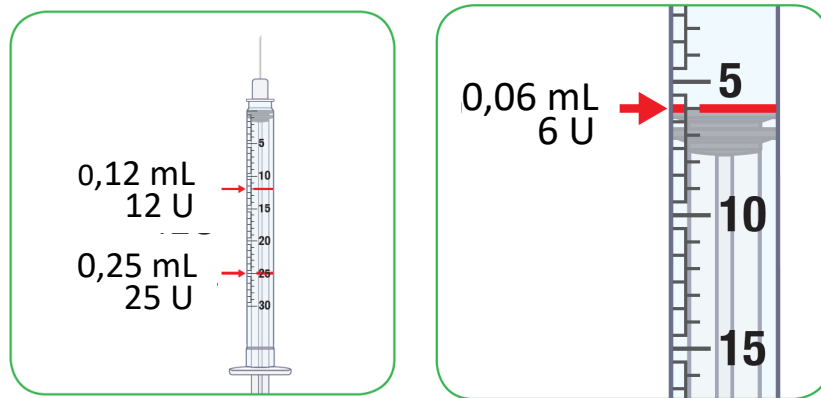


Figure B

### Seringue de 1 mL (Figure C)

- Chaque palier de 0,1 mL est représenté par un chiffre et un gros trait.
- Chaque palier de 0,05 mL est représenté par un trait moyen.
- Chaque palier de 0,01 mL est représenté par un petit trait.

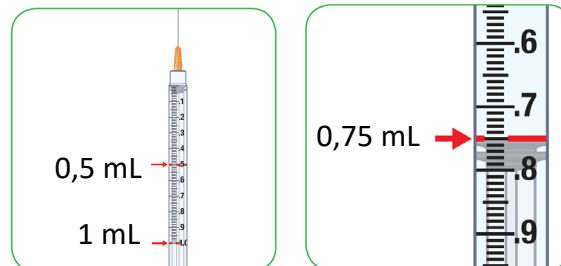


Figure C

### Seringue de 3,0 mL (Figure D)

- Chaque palier de 0,5 mL est représenté par un chiffre et un gros trait.
- Chaque palier de 0,1 mL est représenté par un petit trait entre les gros traits.

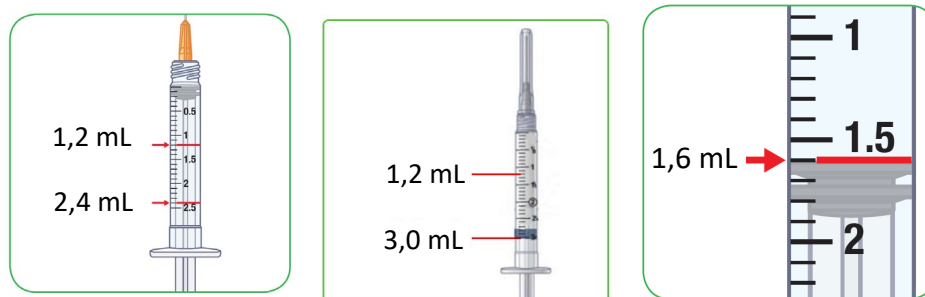


Figure D

La seringue de 3 mL est munie d'une aiguille plus longue (voir Figure B).

C'est la seringue de 3 mL que vous devez utiliser pour préparer Myalepta. Remplissez toujours la seringue de 3 mL avec 2,2 mL de liquide. **Ne faites pas l'injection avec la seringue de 3 mL.**

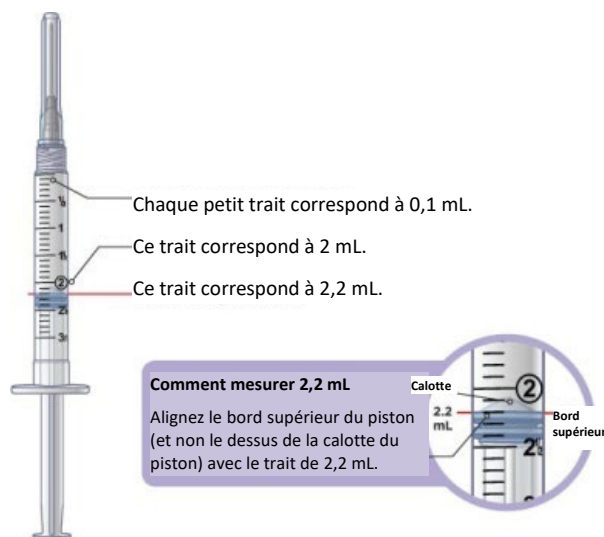


Figure E

Les seringues d'injection sont munies d'une aiguille plus courte (voir Figures B à D).

- La taille de la seringue d'injection sera choisie par votre médecin ou votre pharmacien en fonction de votre dose de Myalepta.
  - Si votre dose est de 1,25 mg ou moins, vous utiliserez une seringue de 0,3 mL.
  - Si votre dose se situe entre 1,25 mg et 5 mg, vous utiliserez une seringue de 1 mL.
  - Si votre dose est supérieure à 5 mg, vous utiliserez une seringue de 3,0 mL.

## ÉTAPE 1 : Pour commencer

Votre dose de Myalepta peut changer au fil du temps en fonction de l'action du médicament sur vous. Il est donc important de faire le suivi de vos doses. Écrivez ci-dessous votre dose en mL et la date. Assurez-vous de modifier ces renseignements si votre dose change.

\_\_\_\_\_ mL \_\_\_\_\_ Date  
Dose à prendre tous les jours

Sortez 1 fiole de Myalepta du réfrigérateur 10 minutes avant l'injection pour lui permettre d'atteindre la température ambiante.

Déposez 1 fiole contenant le liquide dont vous aurez besoin pour préparer Myalepta sur votre surface de travail.

Vérifiez la poudre contenue dans la fiole de Myalepta. Elle doit être blanche. **N'utilisez pas** Myalepta si la poudre a changé de couleur. Jetez la fiole et prenez-en une nouvelle.

Vérifiez la date de péremption (EXP) imprimée sur la fiole de Myalepta. **N'utilisez pas** Myalepta après la date de péremption indiquée sur la fiole (**voir Figure F**).



Figure F

Pour cette étape, vous aurez besoin des éléments suivants :

Fiole contenant le liquide utilisé pour préparer Myalepta



Fiole contenant la poudre (Myalepta)



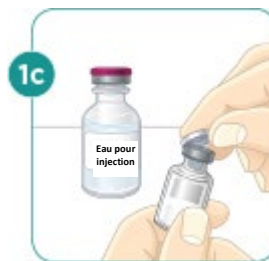
Tampons d'alcool



1a Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.



1b Retirez 2 tampons d'alcool de leur emballage. Déposez



1c Avec votre pouce, retirez le capuchon de chaque fiole.



1d Nettoyez le dessus de chaque fiole avec l'un des tampons

les tampons sur leur emballage pour qu'ils restent propres.

d'alcool.

## ÉTAPE 2 : Remplissage de la seringue de 3 mL (utilisée pour préparer Myalepta) avec 2,2 mL de liquide

Pour cette étape, vous aurez besoin des éléments suivants :

Seringue de 3 mL (munie d'une aiguille plus longue) utilisée pour préparer Myalepta



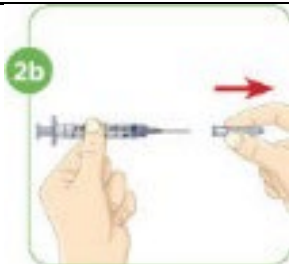
Fiole de liquide (de l'étape 1)



Contenant pour objets pointus ou tranchants

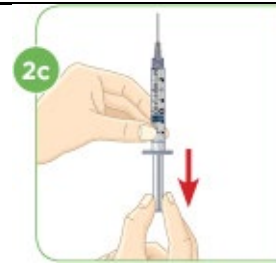


- 2a** Sortez la seringue de 3 mL de son emballage en plastique. Utilisez toujours une seringue neuve.



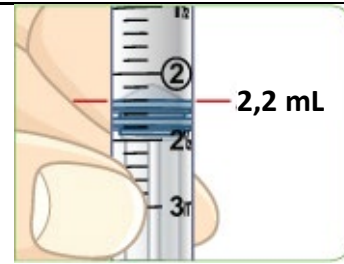
Retirez le capuchon de l'aiguille en le tirant tout droit. **Ne tournez pas** l'aiguille lorsque vous retirez le capuchon.

Mettez le capuchon de l'aiguille dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.



Tirez le piston pour remplir la seringue d'air.

Vous **devez d'abord** remplir la seringue d'air et transférer cet air dans la fiole pour faciliter le remplissage de la seringue avec le liquide.



Alignez le bord supérieur du piston avec le trait noir représentant le palier de 2,2 mL.



2d Déposez la fiole contenant le liquide sur la surface de travail. Insérez l'aiguille dans le haut de la fiole.



Enfoncez complètement le piston pour remplir la fiole d'air.



2e Retournez la fiole et la seringue, sans retirer l'aiguille de la fiole.

Gardez toute l'aiguille dans le liquide.



2f Tirez le piston jusqu'à ce que son bord supérieur soit aligné avec le trait noir représentant le palier de 2,2 mL.



2g Assurez-vous qu'il n'y a pas de poche d'air dans la seringue.

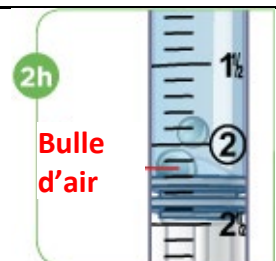
Si vous voyez une poche d'air, tapotez le côté de la seringue pour la faire remonter à la surface.



Poussez le piston pour éliminer la poche d'air.

**Vous devez éliminer la poche d'air pour pouvoir remplir la seringue avec 2,2 mL de liquide.**

**Remarque : La seringue de 3 mL sera toujours remplie avec 2,2 mL de liquide.**



2h Assurez-vous qu'il n'y a pas de grosses



Poussez le piston pour éliminer le



2i Tirez le piston jusqu'à ce que son bord supérieur



2j Retirez l'aiguille de la fiole en prenant soin

bulles d'air dans la seringue.

Si vous voyez de grosses bulles d'air, tapotez la seringue pour les faire remonter à la surface.

S'il reste quelques petites bulles, ce n'est pas grave.

plus de grosses bulles d'air possible.

soit aligné avec le trait noir représentant le palier de 2,2 mL.

Gardez toute l'aiguille dans le liquide.

de ne pas déplacer le piston de la seringue.

Gardez la seringue dans votre main. **Ne** la déposez **pas**.

Pour savoir comment jeter la fiole de liquide usagé, lisez l'emballage de cette fiole.

---

### ÉTAPE 3 : Préparation de Myalepta

**Remarque :** Si vous avez déjà préparé Myalepta, passez à la section « Utilisation d'une fiole de Myalepta mélangé » à la fin de cette étape.

#### Option 1 : Préparation d'une nouvelle fiole de Myalepta

**Pour cette étape, vous aurez besoin des éléments suivants :**

Seringue de 3 mL remplie de 2,2 mL de liquide (de l'étape 2)



Fiole de poudre (de l'étape 1)



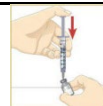
Contenant pour objets pointus ou tranchants



Déposez la fiole contenant la poudre Myalepta sur la surface de travail. Insérez l'aiguille directement dans le centre de la fiole.



Inclinez ensuite la fiole de façon à ce que la pointe de l'aiguille soit dirigée vers la paroi intérieure de la fiole.



Avec votre pouce, enfoncez lentement le piston jusqu'au bout. Le liquide doit descendre le long de la paroi intérieure de la



**Veillez à ajouter le liquide lentement pour éviter la formation de bulles d'air dans la fiole.**

Il ne faut pas laisser

fiOLE.

de liquide dans la  
seringue.



Sortez l'aiguille de la fiole en gardant le piston enfoncé.

Jetez la seringue dans le contenant pour objets pointus ou tranchants sans en retirer l'aiguille.

**Ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille, car vous risqueriez de vous blesser en vous piquant avec l'aiguille.



Pour mélanger la poudre et le liquide, **remuez doucement la fiole en faisant un cercle** (mouvement circulaire) jusqu'à ce que le liquide soit clair. **N'agitez pas** la fiole.



Lorsque le médicament est bien mélangé, le liquide est clair. Il ne doit pas y avoir de grumeaux, de poudre, de bulles ou de mousse.

Conseil : Si Myalepta n'est pas bien mélangé dans la fiole, retournez à l'étape 3c.

Remarque : Passez à l'étape 4 si vous venez de préparer une nouvelle fiole de Myalepta.

### Option 2 : Utilisation d'une fiole de Myalepta mélangé

Remarque : Si vous administrez Myalepta à un **nouveau-né ou à un nourrisson, vous devez jeter toute portion inutilisée de Myalepta immédiatement**. Ne conservez pas le mélange pour une autre utilisation.

**Pour cette étape, vous aurez besoin des éléments suivants :**

**Fiole de Myalepta mélangé Tampons d'alcool**



Choisissez une **surface de travail propre et plane** suffisamment grande pour permettre la préparation du médicament.



Sortez 1 fiole de Myalepta mélangé du réfrigérateur.

Seul Myalepta mélangé avec de l'eau bactériostatique pour injection peut être conservé pour une autre utilisation.

Vous devez utiliser la fiole dans les 2 jours qui suivent le jour de la préparation du médicament.



Laissez la fiole de Myalepta mélangé sur la surface de travail pendant 10 à 15 minutes pour lui permettre d'atteindre la température ambiante.



Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.



Retirez 2 tampons d'alcool de leur emballage.

Déposez les tampons sur leur emballage pour qu'ils restent propres.



Nettoyez le dessus de la fiole avec un tampon d'alcool.



Assurez-vous que la préparation de Myalepta est bien mélangée et que la solution est limpide. Il ne doit pas y avoir de grumeaux, de poudre, de bulles ou de mousse.

Si la fiole contient des grumeaux, de la poudre, des bulles ou de la mousse, jetez-la dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.

**Important :** N'ajoutez pas de liquide ou de médicament mélangé provenant d'une autre fiole dans la fiole que vous venez de nettoyer.

## ÉTAPE 4 : Remplissage de la seringue utilisée pour injecter Myalepta

Assurez-vous d'utiliser la seringue de la bonne taille.

Pour cette étape, vous aurez besoin des éléments suivants :

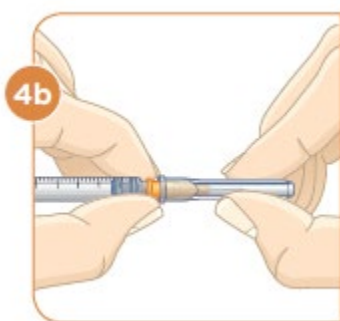
Seringue (munie d'une aiguille plus courte) utilisée pour injecter Myalepta (voir les Figures B à D)

Fiole de Myalepta mélangé (de l'étape 3)

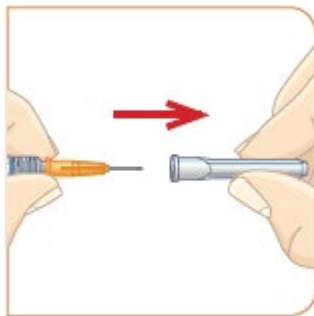
Contenant pour objets pointus ou tranchants



**4a** Sortez la seringue d'injection de son emballage en plastique. Utilisez toujours une seringue neuve.

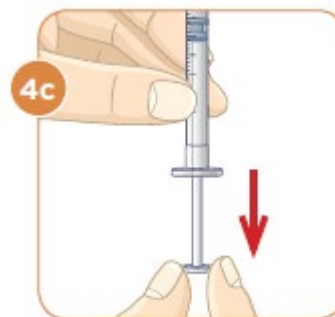


Saisissez fermement la base de l'aiguille.



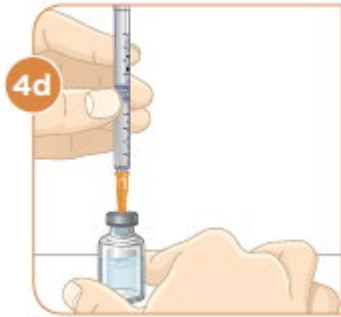
Retirez le capuchon de l'aiguille en le tirant tout droit.

Jetez le capuchon de l'aiguille dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.



Tirez le piston jusqu'à ce que son bord supérieur soit aligné avec le trait noir représentant la dose que votre professionnel de la santé vous a prescrite.

Vous **devez d'abord** remplir la seringue d'air et transférer cet air dans la fiole pour faciliter le remplissage de la seringue avec le liquide.



Prenez la fiole de Myalepta mélangé. Insérez l'aiguille dans le haut de la fiole.

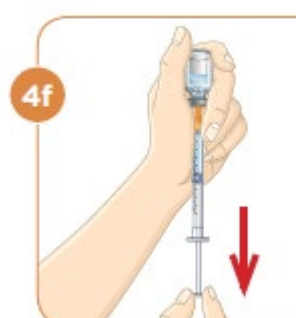


Enfoncez le piston jusqu'au bout pour remplir la fiole d'air.



Retournez la fiole et la seringue, sans retirer l'aiguille de la fiole.

Gardez toute l'aiguille dans le liquide. Ce n'est pas grave si le piston se déplace vers le bas.



Tirez le piston jusqu'à ce que son bord supérieur soit aligné avec le trait noir représentant la dose que votre professionnel de la santé vous a prescrite.



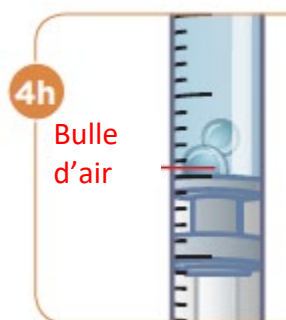
Assurez-vous qu'il n'y a pas de poche d'air dans la seringue.

Si vous voyez une poche d'air, tapotez le côté de la seringue pour la faire remonter à la surface.



Poussez le piston pour éliminer la poche d'air.

Vous devez éliminer la poche d'air pour pouvoir remplir la seringue avec une dose complète de Myalepta.



Assurez-vous qu'il n'y a pas de grosses bulles d'air dans la seringue.

Si vous voyez de grosses bulles d'air, tapotez la seringue pour les faire remonter à la surface.

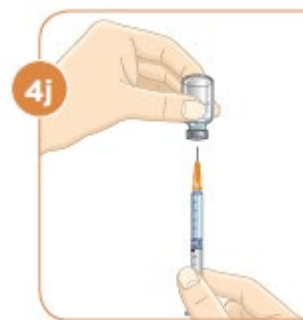
S'il reste quelques petites bulles, ce n'est pas grave.



Poussez le piston pour éliminer le plus de grosses bulles d'air possible.



Tirez le piston jusqu'à ce que son bord supérieur soit aligné avec le trait noir représentant la dose que votre professionnel de la santé vous a prescrite.



Retirez l'aiguille de la fiole.

Déposez la fiole sur la surface de travail, mais **ne déposez pas** la seringue.

## ÉTAPE 5 : Injection de Myalepta

Pour cette étape, vous aurez besoin des éléments suivants :

Seringue remplie de la dose de Myalepta (de l'étape 4)

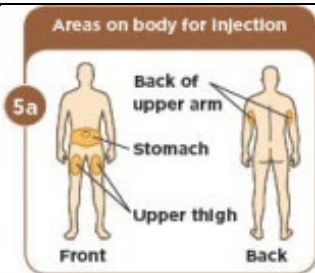


Tampon d'alcool (de l'étape 1)



Contenant pour objets pointus ou tranchants





Régions du corps pour l'injection  
 Arrière du bras  
 Abdomen  
 Haut de la cuisse  
 Devant                      Derrière

Choisissez l'endroit où vous injecterez votre dose de Myalepta.

Les points d'injection recommandés sont une région de votre corps qui contient le plus de tissu adipeux, comme l'abdomen (ventre), les cuisses ou l'arrière des bras.

Vous pouvez utiliser la même région du corps à chaque injection.

Assurez-vous toutefois d'utiliser différents points d'injection dans cette même région.

Si vous injectez d'autres médicaments, vous devez choisir un point différent de celui où vous injectez Myalepta.

**N'injectez pas** Myalepta au même endroit que vos autres médicaments.



Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool.

Laissez l'alcool sécher avant de passer à l'étape 5c.



Pincez la peau avec une main.

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

Insérez l'aiguille dans la peau, de biais.

**N'insérez pas** l'aiguille en ligne droite.



Relâchez la peau.

Utilisez votre pouce pour enfoncer le piston jusqu'au bout.

Retirez l'aiguille de votre peau.

**Important :**

Injectez Myalepta sous la peau (sous-cutané). **N'injectez pas** Myalepta dans un muscle ou une veine.



Jetez la seringue dans le contenant pour objets pointus ou tranchants sans en retirer l'aiguille. Voir « **Mise au rebut des aiguilles et des seringues usagées** » à la fin de ce document.

**Ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille, car vous risqueriez de vous blesser en vous piquant avec l'aiguille.

**Important :**

La portion inutilisée de Myalepta mélangé avec de l'eau stérile pour injection (pour les enfants de moins de 3 ans ou les adultes présentant une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique) **doit être jeté.**

**Ne conservez pas** le mélange pour une autre utilisation.

Myalepta mélangé avec de l'eau bactériostatique pour injection peut être conservé pour une autre utilisation.



Mettez la fiole de Myalepta mélangé au réfrigérateur dès que vous avez terminé.



Sur un calendrier, comptez 2 jours après le jour où vous avez mélangé Myalepta. Par exemple, si vous avez mélangé Myalepta le lundi 2 janvier, vous devez le jeter le mercredi 4 janvier **après avoir administré votre dose.**



Inscrivez cette date sur l'autocollant dans l'espace à droite.



Posez l'autocollant sur la fiole de Myalepta mélangé.

**Important :**

**Autocollants pour inscrire la date du dernier jour où vous pouvez utiliser Myalepta mélangé avec de l'eau bactériostatique pour injection**

JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____
JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____
JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____
JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____
JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____
JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____
JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____
JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____
JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____	JETER LA FIOLE APRÈS LA DOSE DU _____

**ÉTAPE 6 : Mise au rebut des aiguilles et seringues usagées**

Mettez vos aiguilles et seringues usagées dans un contenant pour objets pointus ou tranchants immédiatement après leur utilisation. **Ne jetez pas** les aiguilles détachées et les seringues dans les ordures ménagères.

**Pour en savoir plus sur Myalepta :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.amrytpharma.com](http://www.amrytpharma.com)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-696-1341.

Ce mode d'emploi a été rédigé par Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Dernière révision : 02 août 2024