

MYALEPTA®

(métréleptine, poudre pour solution injectable)

LIVRET À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Veillez consulter ce livret avant de prescrire, délivrer ou administrer MYALEPTA® et remettre aux patients les documents qui leur sont destinés.

Pour plus d'informations, consultez le résumé des caractéristiques du produit disponible dans la base de données publique des médicaments :

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé

<https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : **<https://ansm.sante.fr>**

Par ailleurs, tout signalement de risque d'erreur médicamenteuse, d'erreur potentielle ou d'erreur avérée sans effet indésirable, peut être transmis directement au Guichet Erreurs médicamenteuses.

SOMMAIRE

OBJECTIFS DU LIVRET ET CONDITIONS D'UTILISATION	2
POURQUOI UTILISER MYALEPTA® ET QUELS SONT LES RÉSULTATS CLINIQUES POTENTIELS ?.....	3
INDICATIONS DE MYALEPTA®	3
INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRESCRIRE MYALEPTA®	4
INFORMATIONS DE SÉCURITÉ	4
RISQUES IDENTIFIÉS	5
RISQUES POTENTIELS	8
PRESCRIPTION DE MYALEPTA® ET DES PRODUITS ANNEXES	9
INSTRUCTIONS À L'INTENTION DES PATIENTS	12
REGISTRE DES PATIENTS SOUS MYALEPTA®	16
DISPENSATION DE MYALEPTA® ET DES PRODUITS ANNEXES	17
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	18

OBJECTIFS DU LIVRET ET CONDITIONS D'UTILISATION

Ce livret a été rédigé dans le cadre des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) mises en place par le Plan de gestion des risques de MYALEPTA® dans le but de :

- Donner aux cliniciens des instructions pour s'assurer que MYALEPTA® est prescrit uniquement aux patients appropriés
- Informer les cliniciens, le personnel infirmier et les pharmaciens sur les risques associés à l'utilisation de MYALEPTA® et donner des informations sur comment réduire/gérer ces risques
- Former les professionnels de santé à la détermination de la dose correcte, à la préparation et l'administration de MYALEPTA®, et à l'importance de la formation du patient ou de l'aidant aux techniques de reconstitution et d'administration de la solution
- Former les cliniciens, le personnel infirmier et les pharmaciens à la prescription et à la fourniture des produits annexes pour la reconstitution et l'administration de MYALEPTA®

POURQUOI UTILISER MYALEPTA® ET QUELS SONT LES RÉSULTATS CLINIQUES POTENTIELS ?

PRÉSENTATION DE LA MALADIE

Les lipodystrophies forment un groupe hétérogène de maladies rares qui se caractérisent par une absence partielle ou totale de tissu adipeux. Elles peuvent être héréditaires ou acquises.¹ Les patients atteints de lipodystrophie souffrent souvent des conséquences métaboliques précoces liées à l'absence de tissu adipeux et au déficit en leptine qui l'accompagne.^{2,3} Chez les sujets sains, la leptine est une hormone clé sécrétée par le tissu adipeux, exerçant diverses fonctions métaboliques.^{2,4}

Le déficit en tissu adipeux et en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie peut entraîner une série de désordres tels qu'une hypertriglycémie avec accumulation ectopique de graisse dans le foie et les muscles, une hyperglycémie consécutive à une insulino-résistance et une faim insatiable due à l'absence de signaux de satiété.^{1,2} Sans prise en charge du déficit sous-jacent en leptine des lipodystrophies, le traitement avec un régime alimentaire, des antidiabétiques et des hypolipémiants peut avoir un résultat clinique limité.⁵

I MYALEPTA® ET LE TRAITEMENT DES LIPODYSTROPHIES

MYALEPTA® (métréleptine) est un traitement de substitution de la leptine, utilisé en complément d'un régime alimentaire pour traiter les conséquences du déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie.⁶

En prenant en charge le déficit en leptine, on observe une amélioration de l'hypertriglycémie, de l'insulino-résistance et du diabète, certains patients pouvant réduire les doses voire arrêter les traitements antidiabétiques et les traitements hypolipémiants.⁶

INDICATIONS DE MYALEPTA®

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

- Avec une LD généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus
- Avec une LD partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standard n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant⁶

Le traitement par MYALEPTA® doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière de diagnostic et de prise en charge des troubles métaboliques.⁶

INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRESCRIRE MYALEPTA®

I CONTRE-INDICATIONS

MYALEPTA® est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la métréleptine ou à l'un de ses excipients.⁶

I POPULATIONS PARTICULIÈRES

- Les données sur la réponse à MYALEPTA® chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Le choix de la dose et son ajustement chez les patients âgés doivent être faits avec soin, même si aucune adaptation posologique spécifique n'est recommandée
- MYALEPTA® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Des cas de fausse-couche, de mortinatalité et d'accouchement prématuré ont été rapportés chez des femmes exposées à MYALEPTA® pendant la grossesse, même si aucune donnée n'évoque un lien de causalité avec le traitement. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence certains signes de toxicité sur la reproduction. On ne sait pas si la métréleptine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre ou de s'abstenir du traitement par MYALEPTA® en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme
- MYALEPTA® n'a pas été étudié chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Aucune recommandation posologique ne peut être émise
- Les données d'essais cliniques n'apportent pas d'éléments en faveur de la sécurité d'emploi ni de l'efficacité chez les patients atteints d'une lipodystrophie associée au VIH

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ

Parmi les risques associés à l'utilisation de MYALEPTA® (ou à l'interruption du traitement dans le cas d'une pancréatite aiguë comme indiqué ci-dessous) figurent notamment :

- RISQUES IDENTIFIÉS :

- L'hypersensibilité
- La pancréatite aiguë associée à l'arrêt de MYALEPTA®
- L'hypoglycémie en cas d'utilisation concomitante d'insuline et d'autres antidiabétiques
- Les erreurs médicamenteuses

- RISQUES POTENTIELS :

- Le lymphome T
- Une grossesse non désirée chez les femmes en âge de procréer, conséquence d'une augmentation de la fertilité due aux effets de MYALEPTA® sur l'hormone lutéinisante (LH)
- La perte d'efficacité, potentiellement due à des anticorps neutralisants
- Les infections graves et sévères secondaires au développement d'anticorps neutralisants
- L'évolution de maladies auto-immunes

Ce livret contient des informations sur ces risques, notamment les mesures à prendre, le cas échéant, pour les réduire ainsi que des conseils à donner à vos patients.

RISQUES IDENTIFIÉS

RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

Des cas d'hypersensibilité généralisée (par ex. anaphylaxie, urticaire ou rash généralisé) ont été rapportés chez des patients sous MYALEPTA®.⁶ Les réactions anaphylactiques peuvent se produire juste après l'administration de MYALEPTA®.

I COMMENT RÉDUIRE LE RISQUE DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

Conduite à tenir en cas de réaction d'hypersensibilité

En cas de réaction anaphylactique ou d'autre réaction allergique grave, l'administration de MYALEPTA® sera suspendue et un traitement approprié instauré.⁶

Informations à donner aux patients

Vous devez informer les patients des symptômes d'une réaction allergique sévère et les inciter à consulter immédiatement un médecin s'ils remarquent notamment les signes suivants⁶ :

- Problèmes respiratoires
- Gonflement et rougissement de la peau, urticaire
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Douleur à l'estomac, envie de vomir (nausées) et vomissements
- Évanouissement ou sensations de vertiges
- Douleurs abdominales intenses
- Accélération des battements du cœur

PANCRÉATITE AIGÜE ASSOCIÉE À L'ARRÊT DE MYALEPTA®

La non-observance ou l'arrêt brutal du traitement par MYALEPTA® peut entraîner une aggravation de l'hypertriglycéridémie et d'une pancréatite associée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (par ex. antécédents de pancréatite, hypertriglycéridémie sévère).⁶

I INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Les patients atteints de lipodystrophie ont une prédisposition aux pancréatites du fait de l'hypertriglycéridémie associée à la maladie.⁵ Dans une étude menée aux États-Unis incluant 72 patients atteints de lipodystrophie, 28% des patients avaient des antécédents médicaux de pancréatite avant le début du traitement par métréleptine.¹⁰

Dans les études cliniques, 6 patients (4 avec une lipodystrophie généralisée et 2 avec une lipodystrophie partielle) ont développé une pancréatite pendant le traitement.⁶ Tous ces patients avaient des antécédents de pancréatite et d'hypertriglycéridémie. L'arrêt brutal et/ou la non-observance du traitement par métréleptine ont été suspectés comme ayant contribué au développement d'une pancréatite chez 2 patients. L'explication présumée de la pancréatite chez ces patients était le retour de l'hypertriglycéridémie et par conséquent, l'augmentation du risque de pancréatite dans un contexte d'arrêt d'un traitement efficace contre l'hypertriglycéridémie.⁶

I COMMENT RÉDUIRE LE RISQUE DE PANCRÉATITE AIGÜE

Identifier les patients à risque : patients ayant des antécédents de pancréatite ou d'hypertriglycéridémie.

Conduite à tenir en cas de pancréatite

- Si un patient développe une pancréatite sous MYALEPTA®, il est recommandé de poursuivre le traitement puisqu'un arrêt brutal de MYALEPTA® pourrait aggraver la pancréatite⁶

- Si l'administration de MYALEPTA® doit être interrompue pour une raison ou une autre, une diminution progressive de la dose sur une période de deux semaines est recommandée, en complément d'un régime alimentaire pauvre en matières grasses.⁶ Pendant la phase de sevrage, les taux de triglycérides doivent être surveillés et l'instauration ou l'adaptation de la dose de médicament hypolipémiant doit être envisagée, si besoin. L'apparition de signes et/ou symptômes évoquant une pancréatite nécessitera un examen clinique approprié⁶

Informations à donner aux patients

Vous devez inciter les patients à être particulièrement observants.

Vous devez informer les patients des signes de pancréatite et les inciter à consulter immédiatement un médecin s'ils remarquent notamment les signes suivants⁶ :

- Douleurs abdominales intenses et soudaines
- Envie de vomir (nausées) ou vomissements
- Diarrhée

HYPOGLYCÉMIE EN CAS D'UTILISATION CONCOMITANTE D'INSULINE ET D'AUTRES ANTIDIABÉTIQUES

Il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients sous MYALEPTA® qui prennent des médicaments antidiabétiques, en particulier de l'insuline ou des insulino-sécrétagogues (par ex. sulfamides).⁶

I INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

L'hyperglycémie sévère et un diabète difficile à traiter associé à une insulino-résistance font partie des conséquences graves des lipodystrophies et nécessitent souvent la prescription de fortes doses d'insuline ou d'autres médicaments.¹ Lorsque le traitement par MYALEPTA® est instauré, l'insulino-résistance s'améliore et par conséquent, d'importantes diminutions des doses d'insuline peuvent être requises. Si MYALEPTA® est utilisé avec des doses inchangées d'insuline, une hypoglycémie légère, modérée ou sévère peut survenir en raison de la sensibilité accrue des récepteurs de l'insuline et de la réponse métabolique accrue à l'insuline.⁶

Une hypoglycémie, jugée liée au traitement par MYALEPTA®, est survenue chez 14% des patients étudiés.⁶ Tous les cas d'hypoglycémie rapportés chez les patients atteints d'une lipodystrophie généralisée ou d'une lipodystrophie partielle étaient d'intensité légère, sans schéma d'apparition, sans séquelles cliniques. En règle générale, la plupart des événements étaient soulagés par la prise de nourriture, avec relativement peu de modifications de la dose du médicament antidiabétique.⁶ Depuis la commercialisation des cas d'hypoglycémie ont été rapportés. Néanmoins, ceux-ci n'ont pas été clairement imputés à MYALEPTA® du fait de la présence de facteurs confondants.⁹

Au cours des études cliniques avec MYALEPTA®, 41% des patients atteints de lipodystrophie généralisée ont pu arrêter leur traitement par insuline et près d'un quart des patients ont pu arrêter leurs autres médicaments antidiabétiques et/ou hypolipémiants.⁶

Il est recommandé de varier les points d'injection chez les patients recevant à la fois de l'insuline (ou d'autres médicaments par voie sous-cutanée) et MYALEPTA®.⁶

I COMMENT RÉDUIRE LE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIE

Conduite à tenir pour réduire le risque d'hypoglycémie

D'importantes diminutions de 50% ou plus de la dose d'insuline peuvent être nécessaires au cours des 2 premières semaines de traitement. Une fois les besoins en insuline stabilisés, une adaptation posologique des autres traitements antidiabétiques peut également être nécessaire chez certains patients pour minimiser le risque d'hypoglycémie.⁶

La surveillance de la glycémie sera nécessaire chez les patients sous insulinothérapie, en particulier à forte dose, ou sous insulino-sécrétagogues et traitements combinés.

Au cours des études cliniques, l'hypoglycémie était prise en charge par une prise de nourriture/boisson et par une modification de la dose du médicament antidiabétique. En cas d'événements hypoglycémiques non sévères, la prise de nourriture peut être considérée comme une alternative à la modification de la dose des antidiabétiques, selon l'avis du médecin traitant.⁶

Informations à donner aux patients

Vous devez informer les patients des signes et symptômes d'une hypoglycémie et les inciter à consulter immédiatement un médecin s'ils remarquent notamment les signes suivants⁶ :

- Sensations de vertige
- Envie de dormir ou confusion
- Maladresse et chute d'objets
- Sensation de faim plus importante que d'habitude
- Transpiration excessive
- Irritabilité ou nervosité

RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

MYALEPTA® doit être reconstitué correctement avec de l'eau pour préparations injectables avant utilisation. La quantité exacte de produit reconstitué doit être mesurée dans une seringue appropriée et injectée quotidiennement par voie sous-cutanée.

MYALEPTA® est ensuite administré par injection sous-cutanée et une technique appropriée doit être utilisée pour éviter toute injection intramusculaire chez les patients ayant peu de tissu adipeux sous-cutané.

Compte tenu du risque d'erreur à chacune de ces étapes, il est indispensable que le patient soit correctement formé à la préparation de la solution et à l'auto-administration.⁶

I COMMENT RÉDUIRE LE RISQUE D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Pour veiller à ce que les patients et leurs aidants sachent quelle dose injecter, vous devez prescrire la dose appropriée en milligrammes et le volume en millilitres.⁶ Pour éviter les erreurs de traitement, notamment de surdosage, les recommandations relatives au calcul de la dose et à l'adaptation posologique doivent être suivies.

Un professionnel de santé (médecin, infirmier/ère ou pharmacien) doit former les patients et leurs aidants à la reconstitution du produit et à la technique d'injection sous-cutanée appropriée pour éviter toute injection intramusculaire chez des patients ayant peu de tissu adipeux sous-cutané.

Les patients et/ou leurs aidants doivent préparer et administrer la première dose de médicament sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié.⁶

Par la suite, il est conseillé de vérifier la technique d'auto-administration du patient tous les 6 mois.

Informations à donner aux patients

Vous devez inciter le patient à consulter le « Livret à l'intention des patients », contenant notamment les « Instructions d'utilisation » figurant également dans la notice de MYALEPTA® diffusée sur le site internet www.myaleptainfo.eu

La section « Prescription de MYALEPTA® et des produits annexes » en page 9 de ce livret porte sur la prescription de la dose appropriée, la prescription et la fourniture des autres composants pour préparer et administrer MYALEPTA® ainsi que sur les informations à donner aux patients et à leurs aidants concernant la technique de reconstitution et d'administration.

RISQUES POTENTIELS

LYMPHOME T

Les lipodystrophies acquises sont associées à des maladies auto-immunes et les maladies auto-immunes sont associées à une augmentation du risque de tumeurs malignes, notamment de lymphomes. Des cas de syndromes lymphoprolifératifs, dont des lymphomes, ont été rapportés chez des patients atteints d'une lipodystrophie généralisée acquise et non traités par MYALEPTA®. Des cas de lymphome T ont été rapportés au cours des études cliniques chez des patients prenant MYALEPTA®.

Aucun lien de causalité n'a été établi entre MYALEPTA® et le développement et/ou la progression d'un lymphome.⁶

COMMENT RÉDUIRE LE RISQUE DE LYMPHOME T

Les bénéfices et les risques du traitement par MYALEPTA® doivent être soigneusement évalués chez les patients atteints d'une lipodystrophie généralisée acquise et/ou les patients présentant des anomalies hématologiques significatives (leucopénie, neutropénie, anomalies médullaires, lymphome et/ou lymphadénopathie, entre autres).⁶

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

3 cas de lymphome T ont été rapportés pendant l'utilisation de la métréleptine au cours des études cliniques.⁶ Les 3 patients étaient atteints d'une lipodystrophie généralisée. Un diagnostic de lymphome T périphérique a été posé chez 2 de ces patients pendant le traitement. Tous deux étaient immunodéficients et présentaient des anomalies hématologiques significatives, notamment des anomalies sévères de la moelle osseuse, avant le début du traitement. Un autre cas de lymphome anaplasique à grandes cellules a été rapporté chez 1 patient pédiatrique recevant le médicament sans présenter d'anomalies hématologiques avant le traitement.⁶

GROSSESSE NON DÉSIRÉE

Certaines données suggèrent que MYALEPTA® pourrait augmenter la fertilité en raison de ses effets sur l'hormone lutéinisante (LH), avec comme conséquence potentielle une grossesse non désirée.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Compte tenu de la possibilité que MYALEPTA® réduise l'exposition aux substrats du CYP3A via l'induction enzymatique, l'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être diminuée en cas de co-administration avec MYALEPTA®. Par conséquent, un mode de contraception non hormonal supplémentaire devra être envisagé pendant le traitement.⁶

COMMENT RÉDUIRE LE RISQUE DE GROSSESSES NON DÉSIRÉES

Informations à donner aux patientes

Vous devez expliquer aux femmes en âge de procréer que MYALEPTA® n'est pas recommandé durant la grossesse, dans la mesure où l'effet de la métréleptine sur l'enfant à naître n'est pas connu.

Vous devez les informer du fait que MYALEPTA® peut augmenter la fertilité et qu'elles doivent donc utiliser une contraception.⁶ En raison de l'interaction médicamenteuse potentielle de MYALEPTA® avec les contraceptifs hormonaux, une méthode contraceptive non hormonale telle que le préservatif doit être utilisée.⁶

PERTE D'EFFICACITÉ, POTENTIELLEMENT DUE AUX ANTICORPS NEUTRALISANTS

Des anticorps neutralisants peuvent se développer sous MYALEPTA®.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

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

GESTION DU RISQUE D'ACTIVITÉ NEUTRALISANTE

En cas de perte significative d'efficacité malgré l'administration de MYALEPTA®, le médecin prescripteur devra envisager de rechercher la présence d'anticorps neutralisants.

Pour plus d'information sur l'envoi d'échantillons pour effectuer une recherche d'anticorps neutralisants, merci de contacter infomed@chiesi.com

La recherche d'anticorps neutralisants pouvant prendre jusqu'à 4 mois et les conséquences cliniques d'un développement d'anticorps neutralisants *in vitro* n'étant pas encore parfaitement connues, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement par métréleptine doit être prise en fonction de l'état du patient et du contexte clinique d'ensemble.

INFECTIONS GRAVES ET SÉVÈRES SECONDAIRES AU DÉVELOPPEMENT D'ANTICORPS NEUTRALISANTS

Un lien entre le développement d'anticorps neutralisants ou d'une activité bloquante dirigée contre la métréleptine et une perte d'efficacité ou la survenue d'infections graves et sévères ne peut être exclu.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Des infections graves et/ou sévères temporellement associées à une activité bloquante anti-métréleptine > 80% sont apparues chez 5 patients atteints d'une LD généralisée. Ces événements comprenaient un épisode d'appendicite grave et sévère chez 1 patient, 2 épisodes de pneumonie grave et sévère, 1 épisode isolé de sepsis grave et sévère et de gingivite sévère non grave chez 1 patient, 6 épisodes de septicémie ou de bactériémie grave et sévère et un épisode d'infection auriculaire non grave chez 1 patient. Une appendicite grave et sévère a été temporellement associée à l'activité bloquante anti-métréleptine chez un patient atteint d'une LD partielle qui n'était pas inclus dans le sous-groupe de patients atteints de LD partielle.

D'après les données disponibles et bien que temporellement associées, un lien direct avec le traitement par métréleptine ne peut pas être clairement confirmé ou rejeté. Les patients atteints de LD ayant des anticorps avec une activité neutralisante dirigée contre la métréleptine et des infections concomitantes ont répondu au traitement de référence.⁶

GESTION DU RISQUE D'INFECTIONS GRAVES ET SÉVÈRES

Chez les patients développant une infection grave et sévère, la poursuite du traitement par MYALEPTA® se fera à la discrétion du médecin prescripteur, qui devra envisager d'effectuer une recherche d'anticorps neutralisants chez ces patients.⁶

MALADIES AUTO-IMMUNES

Des cas d'évolution/poussée de maladies auto-immunes, notamment d'hépatite auto-immune sévère, ont été observés chez certains patients traités par MYALEPTA® cependant aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par MYALEPTA® et l'évolution des maladies auto-immunes. Une surveillance rigoureuse des poussées de maladies auto-immunes sous-jacentes (apparition soudaine et sévère de symptômes) est recommandée. Les bénéfices et risques potentiels du traitement par MYALEPTA® doivent être soigneusement évalués chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

PRESCRIPTION DE MYALEPTA® ET DES PRODUITS ANNEXES

SÉLECTION ET PRESCRIPTION DE LA DOSE INITIALE

La dose quotidienne recommandée de MYALEPTA® est à déterminer en fonction du poids corporel, tel que cela est décrit dans le Tableau 1. Pour veiller à ce que les patients et leurs aidants sachent quelle dose injecter, le médecin doit prescrire la dose appropriée en milligrammes et le volume en millilitres.⁶ Pour éviter les erreurs de traitement, notamment de surdosage, les recommandations relatives au calcul de la dose et à l'adaptation posologique doivent être suivies.⁶

Le poids corporel réel au début du traitement devra être systématiquement utilisé pour calculer la dose de MYALEPTA®.⁶

Tableau 1 : Dose recommandée de MYALEPTA®

Poids initial	Dose journalière initiale (volume d'injection)	Adaptations posologiques (volume d'injection)	Dose journalière maximale (volume d'injection)
Hommes et femmes de ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 mL/kg)	0,02 mg/kg (0,004 mL/kg)	0,13 mg/kg (0,026 mL/kg)
Hommes > 40 kg	2,5 mg (0,5 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)
Femmes > 40 kg	5 mg (1 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)

ADAPTATIONS POSOLOGIQUES

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

La réponse clinique minimale est définie comme au moins :

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

Si aucune réponse clinique n'est observée après 6 mois de traitement, le médecin doit s'assurer que le patient respecte la technique d'administration, reçoit la dose adéquate et observe son régime alimentaire. Une augmentation de la dose sera envisagée avant d'interrompre le traitement.

Dans le cas d'une réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose de métréleptine pourra être envisagée chez l'adulte et l'enfant après un minimum de 6 mois de traitement, permettant ainsi une diminution des doses d'insuline, de médicament antidiabétique oral et/ou hypolipémiant pris en concomitance.

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

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

PRODUITS ANNEXES POUR RECONSTITUER ET ADMINISTRER MYALEPTA®

IMPORTANT : Une fois reconstituée, la solution doit être administrée immédiatement et ne peut être conservée pour une utilisation ultérieure. Un flacon de MYALEPTA® et un flacon/une ampoule d'eau pour préparations injectables doivent donc être prescrits par jour et le patient doit être invité à éliminer le médicament et l'eau pour préparations injectables non utilisés. La plus petite présentation possible d'eau pour préparation injectable (5 mL ou moins) doit être prescrite pour réduire le risque de réutilisation.

Pour que le patient puisse préparer et administrer MYALEPTA®, il devra se voir prescrire ou fournir les éléments suivants (Tableau 2).

Les quantités conviendront pour une boîte de 30 flacons de MYALEPTA®.

Notez que pour administrer une dose de MYALEPTA® inférieure ou égale à 1,5 mg (0,3 mL), le kit d'administration Chiesi comprendra une seringue à insuline sécurisée (100 U) Beckton Dickinson 305937 SafetyGlide de 0,3 mL avec aiguille 31 G x 8 mm car les seringues à insuline sont les seules seringues disponibles pour des doses allant jusqu'à 0,3 mL.

Tableau 2 : Produits annexes

Action	Élément	Quantité	Remarques
Reconstitution des flacons de MYALEPTA® 5,8 mg et 11,3 mg	Seringue de 3 mL	30	Exemple : Seringue Becton Dickinson 309658 Luer-Lok de 3 mL
	Aiguille de 21 G x 40 mm	30	Aiguille sécurisée Becton Dickinson 305895 Eclipse 21 G x 40 mm capuchon vert
	Eau pour préparations injectables	30	D'une présentation appropriée (par ex. récipient de 5 mL ou moins) pour une utilisation unique de 2,2 mL avec le flacon de 11,3 mg et de 1,1 mL avec le flacon de 5,8 mg
	Lingettes imbibées d'alcool	60	
Reconstitution des flacons de MYALEPTA® 3,0 mg	Boîte à aiguilles	1	
	Seringue de 1 mL	30	Exemple : Seringue Becton Dickinson 303172 Plastipak de 1 mL
	Aiguille de 21 G x 40 mm	30	Aiguille sécurisée Becton Dickinson 305895 Eclipse 21 G x 40 mm capuchon vert
	Eau pour préparations injectables	30	D'une présentation appropriée (par ex. récipient de 5 mL ou moins) pour une utilisation unique de 0,6 mL avec le flacon de 3,0 mg
Administration de doses > 5 mg (1,0 mL)	Lingettes imbibées d'alcool	60	
	Boîte à aiguilles	1	
	Seringue de 2,5 mL	30	Exemple : Seringue 3 pièces Terumo SS02SE1 Concentric Luer Tip 2,5 mL
	Aiguille de 30 G x 13 mm	30	Exemple : Aiguille sécurisée hypodermique Becton Dickinson 305771 SmartSlip 30 G x 13 mm capuchon jaune
Administration de doses > 1,5 mg (0,3 mL) à 5 mg (1,0 mL)	Seringue de 1 mL	30	Exemple : Seringue 3 pièces Becton Dickinson 303172 Plastipak de 1 mL stérile et sans latex
	Aiguille de 30 G x 13 mm	30	Exemple : Aiguille sécurisée hypodermique Becton Dickinson 305771 SmartSlip 30 G x 13 mm capuchon jaune
Administration de doses ≤ 1,5 mg (0,3 mL)	Seringue à insuline 100 U de 0,3 mL avec aiguille de 31 G x 8 mm intégrée	30	Seringue à insuline sécurisée (100 U) Beckton Dickinson 305937 SafetyGlide (100 U) de 0,3 mL aiguille 31 G x 8 mm

Pour faciliter la prescription et la dispensation et réduire le risque d'erreurs médicamenteuses, Chiesi fournira l'eau pour préparations injectables ainsi que les kits de reconstitution et d'administration comme indiqué dans le Tableau 3.

Remarque : la boîte à aiguilles et les lingettes imbibées d'alcool devront être fournies séparément.

Tableau 3 : Kits de reconstitution et d'administration, et eau pour préparations injectables

Nom du kit	Contenu	Dispositions de délivrance locales
Kit de reconstitution MYALEPTA® pour flacons de 5,8 mg et 11,3 mg	<ul style="list-style-type: none"> 30 seringues de 3 mL 30 aiguilles de 21 G x 40 mm 	Mentionner KITPREP4 sur l'ordonnance
Kit de reconstitution MYALEPTA® pour flacons de 3,0 mg	<ul style="list-style-type: none"> 30 seringues de 1 mL 30 aiguilles de 21 G x 40 mm 	Mentionner KITPREP3 sur l'ordonnance
Eau pour Préparations Injectables	<ul style="list-style-type: none"> 100 ampoules PE de 5 mL 	Mentionner EPPIAEG sur l'ordonnance Fourniture de 100 ampoules pour 3 mois de traitement
Kit d'administration MYALEPTA® pour doses > 5 mg (1,0 mL)	<ul style="list-style-type: none"> 30 seringues de 2,5 mL 30 aiguilles de 30 G x 13 mm 	Mentionner KITADM3 sur l'ordonnance
Kit d'administration MYALEPTA® pour doses > 1,5 mg (0,3 mL) à 5 mg (1,0 mL)	<ul style="list-style-type: none"> 30 seringues de 1 mL 30 aiguilles de 30 G x 13 mm 	Mentionner KITADM2 sur l'ordonnance
Kit d'administration MYALEPTA® pour doses ≤ 1,5 mg (0,3 mL)	<ul style="list-style-type: none"> 30 seringues à insuline 100 U de 0,3 mL avec aiguille de 31 G x 8 mm intégrée 	Mentionner KITADM1 sur l'ordonnance

INSTRUCTIONS À L'INTENTION DU PATIENT

ADMINISTRATION DE MYALEPTA®

MYALEPTA® doit être administré quotidiennement par voie sous-cutanée, au même moment de la journée.⁶ Il peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment de l'heure des repas. Si un patient oublie une dose, celle-ci devra être administrée dès que l'oubli est constaté ; le traitement reprendra ensuite normalement le lendemain.⁶

La première injection de MYALEPTA® doit toujours être réalisée sous la surveillance d'un médecin et il est important que le patient ou l'aidant soit bien formé avant d'auto-administrer MYALEPTA® au domicile. Un suivi de la technique d'injection doit être effectué tous les 6 mois.

En cas d'utilisation d'une seringue à insuline 100 U de 0,3 mL, la dose devra être convertie (Tableau 4).

Tableau 4 : Conversion de la dose en unités pour la seringue 100 U de 0,3 mL

Poids de l'enfant	Dose de MYALEPTA®	Quantité réelle de solution*	Quantité arrondie de solution	Volume en unités à injecter avec la seringue de 0,3 mL
9 kg	0,54 mg	0,108 mL	0,10 mL	10
10 kg	0,60 mg	0,120 mL	0,12 mL	12
11 kg	0,66 mg	0,132 mL	0,13 mL	13
12 kg	0,72 mg	0,144 mL	0,14 mL	14
13 kg	0,78 mg	0,156 mL	0,15 mL	15
14 kg	0,84 mg	0,168 mL	0,16 mL	16
15 kg	0,90 mg	0,180 mL	0,18 mL	18
16 kg	0,96 mg	0,192 mL	0,19 mL	19
17 kg	1,02 mg	0,204 mL	0,20 mL	20
18 kg	1,08 mg	0,216 mL	0,21 mL	21
19 kg	1,14 mg	0,228 mL	0,22 mL	22
20 kg	1,20 mg	0,240 mL	0,24 mL	24
21 kg	1,26 mg	0,252 mL	0,25 mL	25
22 kg	1,32 mg	0,264 mL	0,26 mL	26
23 kg	1,38 mg	0,276 mL	0,27 mL	27
24 kg	1,44 mg	0,288 mL	0,28 mL	28
25 kg	1,50 mg	0,300 mL	0,30 mL	30

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

ÉLIMINATION DES DÉCHETS

Rappelez au patient que s'il réalise lui-même ses injections, il est responsable de l'élimination des Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux (DASRI). Ces déchets incluent les aiguilles et tout matériel piquant, coupant ou perforant potentiellement contaminé par des agents biologiques pathogènes représentant alors un risque d'infection. En aucun cas les DASRI ne doivent être mélangés et jetés avec les ordures ménagères. Seuls les cotons, lingettes antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetés à la poubelle.

Les boîtes à aiguilles (ou collecteurs) sont mises à disposition gratuitement dans les pharmacies d'officine ou les PUI (Pharmacies à usage intérieur).

Rappelez les consignes suivantes : Ranger les boîtes à aiguilles hors de portée des enfants. Ne pas remplir le collecteur au-delà du trait supérieur. Fermer le collecteur définitivement avant élimination. Le délai de stockage ne doit pas dépasser 3 mois.

Les points de collectes doivent être indiqués aux patients ou leur fournir les coordonnées disponibles via le site internet <https://nous-collectons.dastri.fr>

Pour plus d'information, contactez la structure DASTRI qui a 3 missions aujourd'hui :

- La mise à disposition gratuite de contenants spécifiques appelés « boîtes à aiguilles » (BAA)
- La collecte et l'élimination de ces BAA
- L'information, la communication et la sensibilisation de l'ensemble des acteurs de la filière

DASTRI
Espace Hamelin
17 rue de l'Amiral Hamelin
75116 Paris
www.dastri.fr

DOCUMENTS PÉDAGOGIQUES POUR LES PATIENTS

Le plan de gestion des risques comprend des documents à destination des patients :

- Un « Livret à l'intention du patient » contenant notamment des informations sur les risques associés à l'utilisation de MYALEPTA® ainsi que les « Instructions d'utilisation » figurant dans la notice
- Une « Carte d'information à l'usage du patient », sur laquelle le médecin prescripteur pourra écrire la dose quotidienne en mg, en mL et, si la dose est inférieure ou égale à 1,5 mg (0,3 mL) et que donc le patient doit utiliser une seringue à insuline 100 U de 0,3 mL, l'équivalent en unités. Le médecin pourra également mentionner le volume d'eau pour préparation injectable à utiliser pour la reconstitution ainsi que le volume de solution reconstituée à injecter

CARTE D'INFORMATION À L'USAGE DU PATIENT
Date : _____

DIFFUSÉE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

RECONSTITUTION DE MYALEPTA® (MÉTRÉLEPTINE, POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE)

Pour obtenir la solution de MYALEPTA® pour votre injection, vous devez mélanger la poudre de MYALEPTA® avec de l'eau pour préparations injectables.

Flacon de MYALEPTA®	Eau pour préparation injectable	Seringue à utiliser	Vous utiliserez
11,3 mg	2,2 ml	3,0 ml	<input type="checkbox"/>
5,8 mg	1,1 ml	3,0 ml	<input type="checkbox"/>
3,0 mg	0,6 ml	1,0 ml	<input type="checkbox"/>

Selon la dose qui vous est prescrite, vous utiliserez une seringue de 3,0 ml ou de 1,0 ml pour reconstituer MYALEPTA®. L'aiguille verte est utilisée pour injecter MYALEPTA®.

Référez-vous au mode d'emploi détaillé de la notice avant de préparer et d'injecter MYALEPTA®.

La notice est également disponible dans la base de données publiques des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

SERINGUES UTILISÉES POUR RECONSTITUER MYALEPTA®

Seringue de 3,0 ml Seringue de 1,0 ml

Vous utiliserez

CARTE D'INFORMATION À L'USAGE DU PATIENT

ADMINISTRATION DE MYALEPTA® (MÉTRÉLEPTINE, POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE)

La dose MYALEPTA® qui vous est prescrite est de _____ mg soit _____ ml ou _____ unités.

Si la dose est inférieure ou égale à 1,5 mg (0,3 mL), le médecin a tracé une ligne pour vous indiquer la dose à injecter sur la seringue correspondant à votre dose.

Si vous avez des questions au sujet de votre dose, de la reconstitution ou de l'administration de Myalepta, contactez votre médecin ou votre pharmacien avant de vous auto-injecter MYALEPTA®. Vous trouverez plus d'informations dans le livret et la vidéo à l'intention du patient.

Titulaire de l'AMM
Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4, Irlande
Tél. : 01 70 77 82 37
E-mail : medinfo@amrytpharma.com

Exploitant de l'AMM
CHIESI S.A.S
17, avenue de l'Europe
92277 Bois-Colombes, France

MYALEPTA® est une marque enregistrée du groupe Amryt. Tous droits réservés.
2024/02-xxxx - Version N°5

SERINGES UTILISÉES POUR INJECTER MYALEPTA®

Seringue de 2,5 ml Seringue de 1,0 ml Seringue à insuline 100 U de 0,3 ml

Vous utiliserez

Chiesi
généraliste

- Une vidéo « Comment préparer et injecter correctement MYALEPTA® » qui montre étape par étape comment reconstituer la solution, mesurer la dose correcte et l'administrer par voie sous-cutanée, disponible sur le site internet www.myaleptainfo.eu

Ce QR Code permet d'accéder au site internet www.myaleptainfo.eu où vous pourrez trouver et télécharger tous les documents élaborés dans le cadre du plan de gestion des



risques de MYALEPTA®, qu'ils soient à destination des patients ou des professionnels de santé.

REGISTRE DES PATIENTS SOUS MYALEPTA®

Un registre des patients atteints de lipodystrophie généralisée ou partielle traités par MYALEPTA® est mis en place au niveau européen. Il s'agit d'une étude demandée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dont le but est d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de MYALEPTA® dans des conditions normales de pratique clinique.

Il est essentiel que vous encouragiez vos patients à participer à ce registre.

Les données patients collectées seront entièrement anonymisées.

Veillez contacter infomed@chiesi.com pour plus d'information sur ce registre et sur votre participation.

POINTS CLÉS À DISCUTER AVEC LE PATIENT

Les informations décrites dans le Tableau 5 ci-dessous doivent faire l'objet d'une discussion avec le patient.

Tableau 5 : Informations clés à l'intention du patient

	Points à discuter
<input type="checkbox"/>	Les patients ne doivent pas s'auto-administrer MYALEPTA® avant d'avoir été formés et entraînés à sa préparation et son injection.
<input type="checkbox"/>	L'injection de MYALEPTA® doit être pratiquée tous les jours à la même heure, indépendamment des repas.
<input type="checkbox"/>	Si une réaction d'hypersensibilité, une pancréatite ou une hypoglycémie se produit, le patient doit contacter immédiatement son médecin.
<input type="checkbox"/>	En cas d'oubli d'une dose, le patient doit s'administrer MYALEPTA® dès qu'il s'en aperçoit.
<input type="checkbox"/>	Pendant le traitement par MYALEPTA®, les patients doivent suivre le régime alimentaire recommandé par leur médecin.
<input type="checkbox"/>	Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception avant de prendre MYALEPTA®.
<input type="checkbox"/>	Les femmes doivent immédiatement signaler à leur médecin toute suspicion de grossesse.
<input type="checkbox"/>	Chez les patients diabétiques, les taux de glycémie doivent être surveillés rigoureusement.
<input type="checkbox"/>	Le traitement par MYALEPTA® ne doit pas être interrompu brutalement sans l'avis d'un médecin.

DISPENSATION DE MYALEPTA® ET DES PRODUITS ANNEXES

INFORMATIONS À L'INTENTION DES PHARMACIENS

Lors de la dispensation des flacons de MYALEPTA®, le patient recevra également les produits annexes pour préparer et administrer MYALEPTA® ainsi qu'une boîte à aiguilles pour éliminer les seringues et les aiguilles en toute sécurité. Les produits annexes requis sont les suivants et ils sont décrits en détail dans le Tableau 2 en page 11 :

- Seringues et aiguilles appropriées pour préparer MYALEPTA®
- Seringues et aiguilles appropriées pour administrer MYALEPTA®
- Lingettes imbibées d'alcool
- Eau pour préparations injectables
- Boîte à aiguilles

Pour faciliter la prescription et réduire le risque d'erreurs de traitement, Chiesi fournira l'eau pour préparations injectables et les kits de reconstitution et d'administration comme indiqué dans le Tableau 3 en page 12.

Remarque : la boîte à aiguilles et les lingettes imbibées d'alcool devront être fournies séparément.

Pour minimiser le risque de réutilisation de l'eau pour préparations injectables, la plus petite présentation possible de flacon/d'ampoule sera fournie (par ex. 5 mL ou moins).

Les commandes de MYALEPTA®, de l'eau pour préparations injectables et des kits de reconstitution et d'administration doivent être adressées aux coordonnées suivantes :

CHIESI S.A.S

17, avenue de l'Europe
92277 Bois-Colombes, France
Tél. : 01 47 68 43 44

Mail : servicecommandes@chiesi.com

Dès l'envoi d'une commande, Chiesi prendra contact avec le pharmacien pour s'assurer de la fourniture des kits de préparation et d'administration adaptés à la dose prescrite par le médecin, selon les références indiquées dans le Tableau 3 page 12.

Les informations de contact ci-dessus sont à remettre au patient pour qu'il les communique à son pharmacien.

Titulaire de l'AMM

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italie

Exploitant de l'AMM

CHIESI S.A.S

17, avenue de l'Europe
92277 Bois-Colombes, France

Téléphone : 01 47 68 88 99

0 800 102 581

Service & appel gratuits

Email : infomed@chiesi.com