

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMCIVREE 10 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 10 mg сетмеланотид (setmelanotide).

Всеки флакон съдържа 10 mg сетмеланотид в 1 ml инжекционен разтвор.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

1 ml разтвор съдържа 10 mg бензилов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до леко оцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

IMCIVREE е показан за лечение на затлъстяване и контрол на глада, свързан с генетично потвърден синдром на Bardet-Biedl (BBS), биалелна загуба на функция на проопиомеланокортин (POMC), включително дефицит на PCSK1, или биалелен дефицит на лептинов рецептор (LEPR) при възрастни и деца на и над 2-годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

IMCIVREE трябва да се предписва и провежда под надзора на лекар с опит в лечението на затлъстяване с подлежаща генетична етиология.

Дозировка

Дефицит на POMC, включително PCSK1, и дефицит на LEPR

Възрастни и деца на възраст над 12 години

За възрастни и деца на възраст от 12 до 17 години началната доза е 1 mg веднъж дневно като подкожна инжекция в продължение на 2 седмици. След 2 седмици, ако сетмеланотид се понася добре (вж. точка 4.4), дозата може да се увеличи до 2 mg веднъж дневно като подкожна инжекция (Таблица 1). Ако повишаването на дозата не се понася, пациентите могат да продължат приложението на доза 1 mg веднъж дневно.

Ако се желае допълнителна загуба на тегло при възрастни пациенти, дозата може да бъде увеличена до 2,5 mg веднъж дневно като подкожна инжекция. Ако дозата от 2,5 mg веднъж дневно се понася добре, тя може да бъде увеличена до 3 mg веднъж дневно (Таблица 1).

При пациенти на възраст от 12 до 17 години, ако теглото остава над 90-ия персентил при 2 mg веднъж дневно като подкожна инжекция и се желае допълнителна загуба на тегло, дозата може да бъде увеличена до 2,5 mg, като максималната доза е 3 mg веднъж дневно (Таблица 1).

Таблица 1 Титриране на дозата при възрастни и педиатрични пациенти на възраст на и над 12 години

Седмица	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмици 1-2	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата 2 mg веднъж дневно се понася добре	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата 2,5 mg веднъж дневно се понася добре	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Педиатрична популация (деца на възраст от 6 до <12 години)

За пациенти на възраст от 6 до <12 години началната доза е 0,5 mg веднъж дневно като подкожна инжекция в продължение на 2 седмици. Ако се понася след 2 седмици, дозата може да бъде увеличена до 1 mg веднъж дневно. Ако повишаването на дозата не се понася, педиатричните пациенти могат да поддържат приложението на доза 0,5 mg веднъж дневно. Ако дозата от 1 mg се понася след 2 седмици, тя може да се увеличи до 2 mg веднъж дневно. Ако теглото остава над 90-ия персентил с 2 mg веднъж дневно като подкожна инжекция и се желае допълнителна загуба на тегло, дозата може да се увеличи до 2,5 mg веднъж дневно (Таблица 2).

Таблица 2 Титриране на дозата при педиатрични пациенти на възраст от 6 до <12 години

Седмица	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата 2 mg веднъж дневно се понася добре	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно

Педиатрична популация (деца на възраст от 2 до <6 години)

При пациенти на възраст от 2 до <6 години трябва да се следва титрирането на дозата в Таблица 3.

При пациенти на възраст от 2 до <6 години началната доза е 0,5 mg веднъж дневно като подкожна инжекция в продължение на 2 седмици. Ако началната доза 0,5 mg не се понася добре, намалете до 0,25 mg (0,025 ml) веднъж дневно. Ако дозата 0,25 mg веднъж дневно се понася добре, продължете титрирането на дозата.

Таблица 3 Титриране на дозата при педиатрични пациенти от 2 до <6 години

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
<20 kg		
Седмица 1 и нататък	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
20-<30 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако клиничният отговор е недостатъчен и 0,5 mg се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
30-<40 kg		

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмица 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 1 mg веднъж дневно се понася добре)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно
≥40 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмици 5-6 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 1 mg веднъж дневно се понася добре)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно
Седмици 7-8 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 1,5 mg веднъж дневно се понася добре)	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Седмица 9 и нататък (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 2 mg веднъж дневно се понася добре)	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно

Лекарят, предписващ лечението, трябва периодично да оценява отговора на терапията със сетмеланотид. При подрастващите деца трябва да се оцени влиянието на загубата на тегло върху растежа и съзряването (вж. точка 4.4).

Загубата на тегло и контролът на глада, свързани със сетмеланотид, могат да се поддържат, докато терапията продължава без прекъсване. Ако лечението бъде преустановено или ако не се спазва схемата на прилагане, симптомите на затлъстяване, свързано с дефицит на POMC и LEPR, ще се върнат.

Синдром на Bardet-Biedl

Възрастна популация и деца над 16 години

За възрастни и деца на възраст от 16 до 17 години дозата трябва да се титрира съгласно Таблица 4.

Таблица 4 Титриране на дозата при възрастни и педиатрични пациенти на и над 16 години

Седмица	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмици 1-2	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако дозата 2 mg веднъж дневно се понася добре)	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Ако началната доза 2 mg не се понася, намалете до 1 mg (0,1 ml) веднъж дневно. Ако дозата 1 mg веднъж дневно се понася, продължете с титрирането на дозата.

След началната доза, ако последваща доза не се понася, намалете до предишното ниво на дозата. Ако намалената доза се понася, продължете с титрирането на дозата.

Педиатрична популация (деца на възраст от 6 до <16 години)

За пациенти на възраст от 6 до <16 години трябва да се спазва титрирането на дозата, описано в таблица 5.

Таблица 5 Титриране на дозата при педиатрични пациенти на възраст от 6 до <16 години

Седмица	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмица 1	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 2 (ако дозата 1 mg веднъж дневно се понася добре)	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако дозата 2 mg веднъж дневно се понася добре)	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Ако началната доза 1 mg не се понася, намалете до 0,5 mg (0,05 ml) веднъж дневно. Ако дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася, увеличете дозата до 1 mg веднъж дневно и продължете с титрирането на дозата.

След началната доза, ако последваща доза не се понася, намалете до предишното ниво на дозата. Ако намалената доза се понася, продължете с титрирането на дозата.

Педиатрична популация (деца на възраст от 2 до <6 години)

При пациенти на възраст от 2 до <6 години трябва да се следва титрирането на дозата в Таблица 6.

При пациенти на възраст от 2 до <6 години началната доза е 0,5 mg веднъж дневно като подкожна инжекция в продължение на 2 седмици. Ако началната доза 0,5 mg не се понася добре, намалете до 0,25 mg (0,025 ml) веднъж дневно. Ако дозата 0,25 mg веднъж дневно се понася добре, продължете титрирането на дозата.

Таблица 6 Титриране на дозата при педиатрични пациенти от 2 до <6 години

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
<20 kg		
Седмица 1 и нататък	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
20-<30 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако клиничният отговор е недостатъчен и 0,5 mg се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
30-<40 kg		
Седмица 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 1 mg веднъж дневно се понася добре)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно
≥40 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмици 5-6 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 1 mg веднъж дневно се понася добре)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно
Седмици 7-8 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 1,5 mg веднъж дневно се понася добре)	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Седмица 9 и нататък (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 2 mg веднъж дневно се понася добре)	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно

Предписващият лекар трябва периодично да оценява отговора към терапията със сетмеланотид. При подрастващи трябва да се оцени влиянието на загубата на тегло върху растежа и съзряването (вж. точка 4.4).

Загубата на тегло и контролът на глада, свързани със сетмеланотид, могат да се поддържат, докато терапията продължава без прекъсване. Ако лечението бъде прекратено или ако не се спазва схемата на прилагане, симптомите на затлъстяване и/или глад при BBS ще се възобновят.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, схемата на прилагане веднъж дневно трябва да се възобнови, при предписаната доза, със следващата планирана доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Дефицит на POMC, включително PCSK1, дефицит на LEPR

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, възрастни и деца на възраст от 2 до 17 години, с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2)

За възрастни и деца на възраст от 12 до 17 години с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2) трябва да се спазва титрирането на дозата, описано в таблица 7.

Таблица 7 Титриране на дозата при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 или повече години с тежка степен на бъбречно увреждане

Седмица	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмици 1—2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако дозата 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата 1 mg веднъж дневно се понася добре	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата 2 mg веднъж дневно се понася добре	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата 2,5 mg веднъж дневно се понася добре	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Ако началната доза от 0,5 mg не се понася, намалете до 0,25 mg (0,025 ml) веднъж дневно. Ако дозата от 0,25 mg веднъж дневно се понася, продължете с титрирането на дозата.

След началната доза, ако последващата доза не се понася, намалете до предишното ниво на дозата. Ако намалената доза се понася, продължете с титрирането на дозата.

За пациенти на възраст от 6 до <12 години с тежка степен на бъбречно увреждане трябва да се спазва титрирането на дозата, описано в таблица 8.

Таблица 8 Титриране на дозата при педиатрични пациенти на възраст от 6 до <12 години с тежка степен на бъбречно увреждане

Седмица	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмици 1—2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3—4 (ако дозата 0,25 mg веднъж дневно се понася добре)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако дозата 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно

дневно се понася добре)		
Ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата 1 mg веднъж дневно се понася добре	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно

Ако началната доза от 0,25 mg не се понася, лечението трябва да се преустанови.

След началната доза, ако последваща доза не се понася, намалете до предишното ниво на дозата. Ако намалената доза се понася, продължете с титрирането на дозата.

Сетмеланотид не е проучван при пациенти на възраст от 2 до <6 години с тежка степен на бъбречно увреждане. Титрирането на дозата трябва да се ръководи от поносимостта (Таблица 9) и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Таблица 9 Титриране на дозата при педиатрични пациенти на възраст от 2 до <6 години с тежка степен на бъбречно увреждане

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
<20 kg		
Седмица 1 и нататък	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
20-<30 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,25 mg се понася добре)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
30-<40 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,25 mg веднъж дневно се понася добре)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 5 и след това (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
≥40 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,25 mg веднъж дневно се понася добре)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 5-6 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмици 7 и след това (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 1 mg веднъж дневно се понася добре)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно

Ако началната доза 0,25 mg не се понася добре, лечението трябва да се преустанови.

След началната доза, ако следващата доза не се понася добре, намалете до предишното ниво на дозата. Ако намалената доза се понася добре, продължете титрирането на дозата.

Сетмеланотид не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест. Сетмеланотид не трябва да се прилага на пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 5.2).

Синдром на Bardet-Biedl

Не е необходимо коригиране на дозата при възрастни пациенти и деца на възраст от 2 до 17 години с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

За възрастни и деца на възраст от 16 до 17 години с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2) трябва да се спазва титрирането на дозата, описано в таблица 10.

Таблица 10 Титриране на дозата при възрастни и педиатрични пациенти на възраст на и над 16 години с тежка степен на бъбречно увреждане

Седмица	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и ако дозата 1 mg веднъж дневно се понася добре	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и ако дозата 2 mg веднъж дневно се понася добре	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и ако дозата от 2,5 mg веднъж дневно се понася добре	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Ако началната доза от 0,5 mg не се понася, намалете до 0,25 mg (0,025 ml) веднъж дневно. Ако дозата от 0,25 mg веднъж дневно се понася, продължете с титрирането на дозата.

След началната доза, ако последваща доза не се понася, намалете до предишното ниво на дозата. Ако намалената доза се понася, продължете с титрирането на дозата.

При пациенти на възраст от 6 до <16 години с тежка степен на бъбречно увреждане титрирането на дозата, описано в Таблица 11, трябва да се спазва.

Таблица 11 Титриране на дозата при педиатрични пациенти на възраст от 6 до <16 години с тежка степен на бъбречно увреждане

Седмица	Дневна доза	Обем за инжектиране
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата от 0,25 mg веднъж дневно се понася добре)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Ако клиничният отговор е недостатъчен и ако дозата от 1 mg веднъж дневно се понася добре	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно

Ако началната доза 0,25 mg не се понася добре, лечението трябва да се преустанови.

След началната доза, ако следващата доза не се понася добре, намалете до предишното ниво на дозата. Ако намалената доза се понася добре, продължете титрирането на дозата.

Сетмеланотид не е проучван при пациенти на възраст от 2 до <6 години с тежка степен на бъбречно увреждане. Титрирането на дозата трябва да се ръководи от поносимостта (Таблица 12) и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Таблица 12 Титриране на дозата при педиатрични пациенти от 2 до <6 години с тежка степен на бъбречно увреждане

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
<20 kg		
Седмица 1 и нататък	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
20-<30 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,25 mg се понася добре)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
30-<40 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,25 mg веднъж дневно се понася добре)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 5 и след това (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
≥40 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,25 mg веднъж дневно се понася добре)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 5-6 (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 0,5 mg веднъж дневно се понася добре)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмици 7 и след това (ако клиничният отговор е недостатъчен и дозата от 1 mg веднъж дневно се понася добре)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно

Ако началната доза от 0,25 mg не се понася, лечението трябва да се преустанови.

След началната доза, ако последваща доза не се понася, намалете до предишното ниво на дозата. Ако намалената доза се понася, продължете с титрирането на дозата.

Сетмеланотид не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест. Сетмеланотид не трябва да се прилага на пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Сетмеланотид не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Сетмеланотид не трябва да се прилага на пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация (<2 години)

Безопасността и ефикасността на сетмеланотид при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст

Въпреки че не са наблюдавани видими разлики, свързани с възрастта, данните, получени от пациенти в старческа възраст, не са достатъчни, за да се определи дали отговорът при тях е различен от този при по-младите пациенти. Липсват данни, показващи, че са необходими специални предпазни мерки за лечение на лица в старческа възраст (вж. точка 5.2)

Начин на приложение

За подкожно приложение.

Сетмеланотид трябва да се инжектира веднъж дневно, в началото на деня (за да се намали максимално гладът в периода на бодърстване), без оглед на времето на хранене.

Сетмеланотид трябва да се инжектира подкожно в областта на корема, като мястото на инжектиране се сменя всеки ден.

Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат обучени от техния медицински специалист на правилната техника на инжектиране, за да се намали рискът от грешки при прилагането, като убождания и непълно прилагане на дозата. Направете справка с листовката за пълните указания за приложение с илюстрации.

Сетмеланотид трябва да се прилага, като се използват обемите на спринцовката и размерите на иглата, посочени в Таблица 13.

Таблица 13 Размер на спринцовката и иглата за приложение според дозата на сетмеланотид

Доза на сетмеланотид	Спринцовка	Диаметър и дължина на иглата
За дози от: 0,25 mg (0,025 ml или 2,5 единици) веднъж дневно	Спринцовка от 0,3 ml с 0,5 (половин) единица стъпка на увеличение	29 G до 31 G Игла 6 до 13 mm
За дози от: 0,5 mg до 3 mg (0,05 ml до 0,3 ml) веднъж дневно	Спринцовка от 1 ml с 0,01 ml стъпка на увеличение на дозата	28 G до 29 G Игла 6 до 13 mm

Вижте точка 6.6 за указания за работа с IMCIVREE.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдение на кожата

Сетмеланотид може да доведе до генерализирана повишена кожна пигментация и потъмняване на вече съществуващи невуси поради неговия фармакологичен ефект (вж. точки 4.8 и 5.1). Прегледите на кожата на цялото тяло трябва да се провеждат ежегодно, за да се наблюдават съществуващи и нови кожни пигментни лезии преди и по време на лечението със сетмеланотид.

Проследяване на сърдечната честота и кръвното налягане

Пулсът и кръвното налягане трябва да се проследяват като част от стандартната клинична практика при всяко посещение при лекаря (поне на всеки 6 месеца) за пациенти, лекувани със сетмеланотид.

Продължителна ерекция на пениса

Съобщава се за спонтанна ерекция на пениса в клинични изпитвания със сетмеланотид (вж. точка 4.8). Пациентите, които имат ерекция на пениса с продължителност повече от 4 часа, трябва да бъдат инструктирани да потърсят спешна медицинска помощ за потенциално лечение на приапизъм.

Депресия

В клинични изпитвания се съобщава за депресия при пациенти, лекувани със сетмеланотид (вж. точка 4.8).

Пациентите с депресия трябва да бъдат наблюдавани при всяко посещение при лекаря по време на лечението с IMCIVREE. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с IMCIVREE, ако пациентите имат суицидни мисли или поведение.

Педиатрична популация

Лекарят, предписващ лечението, трябва периодично да оценява отговора на терапията със сетмеланотид. При подрастващите деца трябва да се оцени влиянието на загубата на тегло върху растежа и съзряването. Лекарят, предписващ лечението трябва да проследява растежа (височина и тегло), като използва подходящи за възрастта и пола криви на растежа.

Помощни вещества

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg бензилов алкохол във всеки ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Съществува повишен риск поради кумулиране на бензилов алкохол при малки деца (на възраст под 3 години). Пациенти на възраст 2 години трябва да се наблюдават за признаци на метаболитна ацидоза (тахикардия, учестено дишане, объркване) по време на лечението.

Пациентките, които са бременни или кърмят, трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол, което може да кумулира с течение на времето и да причини метаболитна ацидоза.

Този лекарствен продукт трябва да се използва внимателно при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане поради потенциалния риск помощното вещество бензилов алкохол да кумулира с течение на времето и да причини метаболитна ацидоза (вж. също точка 4.2).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

In vitro проучванията показват, че сетмеланотид има нисък потенциал за фармакокинетични взаимодействия, свързани с цитохром P450 (CYP) изоензимите, транспортерите и свързването с плазмените протеини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на сетмеланотид при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Прилагането на сетмеланотид при бременни зайци обаче е довело до намалена консумация на храна при майката, водещо до ембриофетални ефекти (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка IMCIVREE не трябва да се започва по време на бременност или докато

се правят опити за забременяване, тъй като загубата на тегло по време на бременността може да доведе до увреждане на фетуса.

Ако пациентка, която приема сетмеланотид, е достигнала стабилно тегло и забременее, трябва да се обмисли поддържането на лечението със сетмеланотид, тъй като в неклиничните данни няма доказателства за тератогенност. Ако пациентка, която приема сетмеланотид и все още отслабва, забременее, сетмеланотид трябва или да бъде преустановен, или дозата да бъде намалена, като се наблюдава за препоръчителното наддаване на тегло по време на бременност. Лекуващият лекар трябва внимателно да следи теглото по време на бременността при пациентка, приемаща сетмеланотид.

Бременните пациентки трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали сетмеланотид се екскретира в кърмата. Неклинично проучване показва, че сетмеланотид се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация. Не са установени количествено измерими концентрации на сетмеланотид в плазмата на кърмените малки (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови/да не се приложи терапията с IMCIVREE, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Пациентките, които кърмят трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол (вж. точка 4.4).

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на сетмеланотид върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти, свързани с фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

IMCIVREE не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са нарушения, свързани с хиперпигментация (67 %), реакции на мястото на инжектиране (46 %), гадене (36 %) и главоболие (20 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клинични изпитвания, са изброени по-долу по системо-органен клас и честота, съгласно конвенцията за честотата на MedDRA, определена като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Таблица 14 Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Честота		
	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нарушения, свързани с хиперпигментация ^a	Сърбеж, обрив, суха кожа,	Еритем, стрии по кожата, хиперхидроза,

Системо-органен клас по MedDRA	Честота		
	Много чести	Чести	Нечести
		лезия на кожата, алопеция	придобита липодистрофия, уртикария, лющене на кожата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране ^a , умора	Астения, болка	Температурна непоносимост, втрисане,
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане	Диария, болка в корема, сухота в устата, диспепсия, запек, коремен дискомфорт, гастроезофагеална рефлуксна болест	Промяна в цвета на венците, абдоминална дистензия, хиперсаливация, флатуленция,
Хепатобилиарни нарушения			Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишено ниво на билирубин в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими, повишена алкална фосфатаза в кръвта
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност	Сънливост, мигрена, паросмия, дисгеузия,
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Спонтанна ерекция на пениса ^b , повишена ерекция ^b	Вулвовагинален дискомфорт ^b	Нарушение на сексуалната възбуда при жените ^b , генитален дискомфорт, генитално нарушение при жената ^b , генитална хиперестезия, дисменорея ^b
Психични нарушения		Депресия, безсъние, нарушение на сексуалната възбуда, повишено либидо	Нарушение на съня, кошмари, понижено либидо
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Меланоцитен невус		Диспластичен невус
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	
Нарушения на мускулно-скелетната		Болка в гърба, миалгия,	Артралгия, мускулно-скелетна болка,

Системо-органен клас по MedDRA	Честота		
	Много чести	Чести	Нечести
система и съединителната тъкан		мускулни спазми	болка в крайник повишена креатин фосфокиназа в кръвта
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица	Прозяване, ринорея
Нарушения на очите			Промяна в цвета на склерата
Съдови нарушения			Горещи вълни
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж
Нарушения на метаболизма и храненето			Нарушене на апетита, жажда

^a Групов термин (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“ за пълния списък на включените термини).

^b Деноминатор само за мъже.

^c Деноминатор само за жени.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране се наблюдават при 46 % от пациентите, лекувани със сетмеланотид. Най-честите реакции на мястото на инжектиране са зачервяване на мястото на инжектиране (28 %), сърбеж на мястото на инжектиране (21 %), уплътняване на мястото на инжектиране (16 %) и болка на мястото на инжектиране (16 %). Тези реакции обикновено са леки, с кратка продължителност, като не прогресират и не водят до прекратяване на терапията. Реакциите на мястото на инжектиране включват събития, свързани с мястото на инжектиране, като зачервяване, сърбеж, оток, болка, втвърдяване, синина, подуване, кръвоизлив, свръхчувствителност, хематом, нодул, промяна в цвета, дразнене, затопляне, хипертрофия и уртикария.

Нарушения, свързани с хиперпигментация

Потъмняване на кожата е наблюдавано при 67 % от пациентите, лекувани със сетмеланотид. Това обикновено се е случвало в рамките на 2 до 3 седмици след започване на терапията, продължавало е по време на лечението и е отзвучавало при прекратяване на лечението. Това потъмняване на кожата се основава на механизма на действие и е в резултат на стимулация на MC1 рецептора. Нарушенията на хиперпигментацията включват хиперпигментация на кожата, промяна в цвета на кожата, ефелиди, промени в цвета на косата, лентиго, макула, промяна в цвета на ноктите, меланодермия, нарушение на пигментацията, соларно лентиго, акантозис нигриканс, кафеникави петна по кожата, пигментация на ноктите, пигментация на устните, пигментация на езика, гингивална хиперпигментация и орална пигментация.

Стомашино-чревни смущения

При 36 % и 16% от пациентите, лекувани със сетмеланотид, се съобщава съответно за гадене и повръщане. Гаденето и повръщането обикновено се появяват при започване на терапията (в рамките на първия месец), леко е и не води до прекратяване на терапията. Тези ефекти са преходни и не оказват влияние върху спазването на препоръчителните ежедневни инжекции.

Ерекция на пениса

Спонтанна ерекция на пениса и повишена ерекция са съобщени съответно при 16 % и <14 % от пациентите от мъжки пол, лекувани със сетмеланотид; нито един от тези пациенти не съобщава за продължителна ерекция (по-дълга от 4 часа), изискваща спешна медицинска оценка (вж. точка 4.4). Този ефект може да се дължи на неврална стимулация на меланокортин 4 (MC4) рецептора.

Имуногенност

Поради потенциално имуногенните свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, пациентите могат да развият антитела след лечение със сетмеланотид. Не е наблюдавано бързо намаляване на концентрациите на сетмеланотид, което да предполага наличието на антилекарствени антитела. В клинични изпитвания (RM-493-012 и RM-493-015) процентът на възрастни и педиатрични пациенти с дефицит на POMC или LEPR, които са били положителни при скрининг за антитела към сетмеланотид, е бил 68 % (19 от 28), а 32 % са били отрицателни. 68 % от пациентите, които са били положителни за антитела към сетмеланотид, не са имали убедителни резултати за антитела към сетмеланотид при потвърждаващия тест.

Приблизително 13 % от възрастните и педиатричните пациенти на възраст от 6 до <18 години с LEPR дефицит (3 пациенти) имат потвърден положителен резултат за антитела към алфа-MSH, които са класифицирани като нискотитърни и непостоянни. От тези 3 пациенти (13 %), 2 са били положителни след началото на лечението с IMCIVREE и 1 е бил положителен преди началото на лечението. За нито един от пациентите с POMC дефицит не е потвърдено, че има антитела към алфа-MSH.

Един педиатричен пациент с BBS на възраст ≥ 12 години е с потвърден положителен резултат за антитела към сетмеланотид с много нисък титър.

Педиатрична популация

Общо 221 педиатрични пациенти (n=12 на възраст от 2 до <6 години; n = 72 на възраст от 6 до <12 години, n = 137 на възраст от 12 до <18 години) са били с експозиция на сетмеланотид, включително 21 педиатрични пациенти със затлъстяване, свързано с POMC или LEPR дефицит, които са участвали в основните клинични изпитвания (n=7 на възраст от 2 до <6 години; n = 6 на възраст от 6 до <12 години, n = 8 на възраст от 12 до <18 години) и 33 педиатрични пациенти с BBS (n=5 на възраст от 2 до <6 години; n=8 на възраст от 6 до <12 години, n=20 на възраст от 12 до <18 години). Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции са сходни при популацията възрастни и педиатричната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране със сетмеланотид могат да включват гадене и ерекция на пениса. В случай на предозиране трябва да се започне подходящо поддържащо лечение според клиничните признаци и симптоми на пациента. В случай на предозиране кръвното налягане и сърдечната честота трябва да се проследяват редовно в продължение на 48 часа или докато е клинично значимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства против затлъстяване, с изключение на диетични продукти, централно действащи продукти против затлъстяване, АТС код: A08AA12

Механизъм на действие

Сетмеланотид е селективен MC4 рецепторен агонист. MC4 рецепторите в мозъка участват в регулирането на глада, ситостта и разхода на енергия. При генетични форми на затлъстяване, свързани с недостатъчно активиране на MC4 рецептора, се счита, че сетмеланотид възстановява активността на MC4 рецепторния път, като намалява на глада и допринася за загубата на тегло чрез намален прием на калории и увеличен разход на енергия.

Фармакодинамични ефекти

Кожна пигментация

Сетмеланотид е селективен MC4 рецепторен агонист с по-малка активност към рецептора меланокортин 1 (MC1). MC1 рецепторът се експресира върху меланоцитите и активирането на този рецептор води до натрупване на меланин и повишена кожна пигментация независимо от ултравиолетовата светлина (вж. точки 4.4 и 4.8).

Клинична ефикасност и безопасност

Дефицит на POMC, включително PCSK1, и дефицит на LEPR

Безопасността и ефикасността на сетмеланотид за лечение на затлъстяване, свързано с дефицит на POMC и LEPR, са установени в 2 едногодишни отворени основни проучвания с идентичен дизайн, всяко с двойнослеп, плацебо-контролиран период на отнемане:

- Проучване 1 (RM-493-012) включва пациенти на възраст на и над 6 години с генетично потвърдено затлъстяване, свързано с дефицит на POMC (включително PCSK1).
- Проучване 2 (RM-493-015) включва пациенти на възраст на и над 6 години с генетично потвърдено затлъстяване, свързано с дефицит на LEPR.

И в двете проучвания възрастните пациенти са имали индекс на телесната маса (ИТМ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Теглото при деца е било ≥ 95 -ия персентил, като е използвана оценка чрез растежна крива.

Титриране на дозата се извършва за период от 2 до 12 седмици, последван от 10-седмичен период на отворено лечение. Пациенти, които са постигнали поне 5 kg загуба на тегло (или поне 5 % загуба на тегло, ако изходното телесно тегло е било $< 100 \text{ kg}$) в края на отворения период на лечение, продължават в двойнослеп, плацебо-контролиран период на отнемане с продължителност 8 седмици (4-седмично плацебо лечение и 4-седмично лечение със сетмеланотид). След периода на отнемане, пациентите отново започват активно лечение със сетмеланотид в терапевтична доза до 32 седмици. Двадесет и един пациенти (10 в проучване 1 и 11 в проучване 2) са лекувани в продължение на най-малко 1 година и са включени в анализите за ефикасност.

Допълнителни подкрепящи данни са събрани в проучване, ръководено от изследовател, и в продължаващо продължение на проучването.

Проучване 1 (RM-493-012)

В проучване 1 80 % от пациентите със затлъстяване, свързано с дефицит на POMC, са достигнали първичната крайна точка, като са постигнали ≥ 10 % загуба на тегло след 1 година лечение със сетмеланотид, и 50 % от пациентите с дефицит на POMC са постигнали предварително определено клинично значимо ≥ 25 % подобрене в скората за глад от изходното ниво за 1 година (Таблица 15).

В проучване 1 е съобщено статистически и клинично значимо средно процентно намаление на телесното тегло 25,6 % спрямо изходното ниво. Промените в глада са оценени с помощта на въпросник за пациента и болногледача, попълван ежедневно за „най-силно усещане за глад през последните 24 часа“ за 1 година за пациентите ≥ 12 -годишна възраст. В проучване 1 е

съобщено статистически и клинично значимо средно процентно намаление на глада, като средно седмично за последните 24 часа, 27,1 % (Таблица 16) спрямо изходното ниво.

Когато лечението със сетмеланотид е спряно при пациенти, загубили тегло през 10-седмичния период на отворено лечение, тези пациенти са наддали на тегло (Фигура 1) и средните скорове за глад са се увеличили през 4-те седмици на плацебо-лечението.

Таблица 15 Дял на пациентите, постигнали поне 10 % загуба на тегло, и дял на пациентите, постигнали поне 25 % подобрене на ежедневния глад от изходното ниво за 1 година в проучване 1

Показател	Статистика	
Пациенти, постигнали поне 10 % загуба на тегло за 1 година (N=10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90 % CI ¹	(49,31 %, 96,32 %)
	P-стойност ²	< 0,0001
Пациенти, постигнали поне 25 % подобрене на глада спрямо изходното ниво за 1 година (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % CI ¹	(19,29, 80,71)
	P-стойност ¹	0,0004

Забележка: Групата за анализ включва пациенти, които са получили поне 1 доза от проучваното лекарство и са имали поне 1 изходна оценка.

¹ От точния метод на Clopper-Pearson

² Тестване на нулевата хипотеза =- 5 %

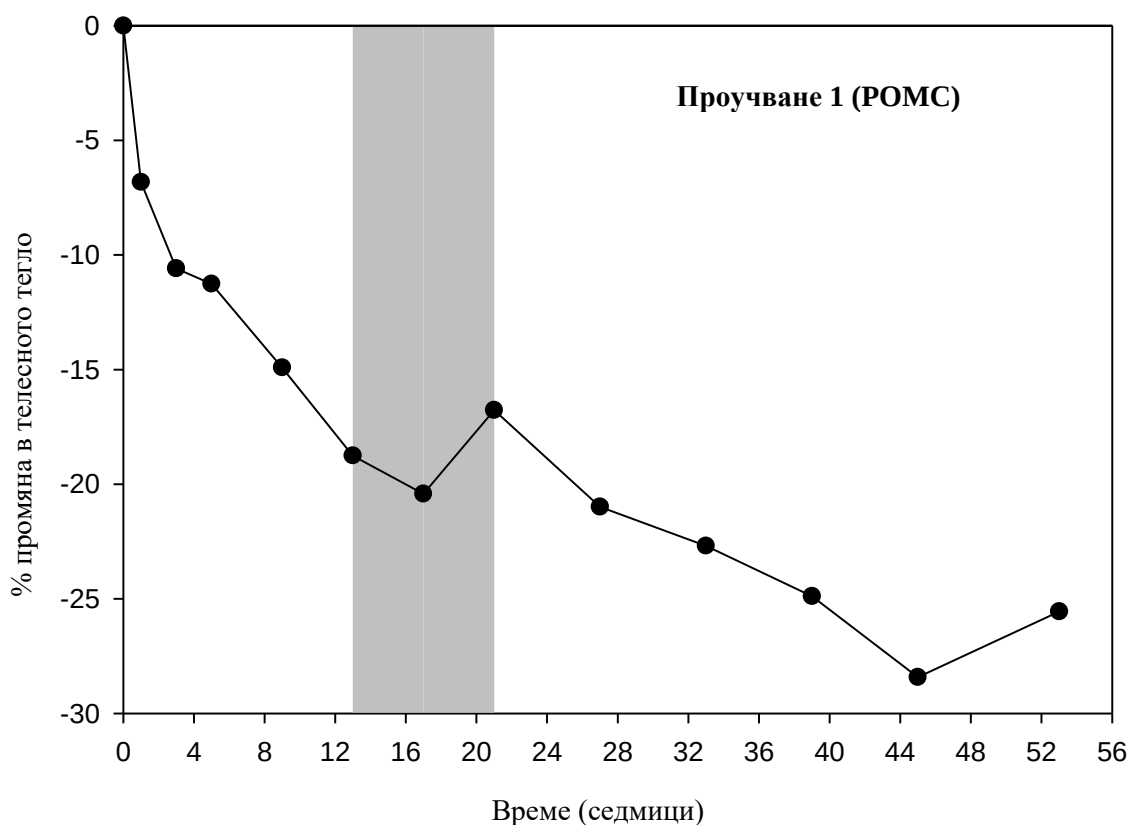
Таблица 16 Процентна промяна спрямо изходното ниво на теглото и глада за 1 година в проучване 1

Показател	Статистика	Телесно тегло (kg) (N = 9)	Резултат за глада ¹ (N = 7)
Изходно ниво	Средно (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Медиана	114,7	8,0
	Мин., макс.	55,9, 186,7	7, 9
1 година	Средно (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Медиана	82,7	6,0
	Мин., макс.	54,5, 121,8	3, 8
Процентна промяна от изходното ниво до 1 година (%)	Средно (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Медиана	-27,3	-14,29
	Мин., макс.	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	LS Средно	-25,39	-27,77
	90 % CI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	P-стойност	< 0,0001	0,0005

Забележка: Този анализ включва пациенти, които са получили поне една доза от проучваното лекарство, имали са поне една изходна оценка и са показали ≥ 5 kg загуба на тегло (или 5 % от телесното тегло, ако теглото е било <100 kg на изходно ниво) за 12-седмичния период на отворено лечение и са преминали към двойнослепия, плацебо-контролиран период на отнемане.

¹ Гладът варира от 0 до 10 по скала тип Likert; 0 = изобщо не е гладен и 10 = възможно най-гладен. Скорът за глад се записва в дневник ежедневно и се осреднява за изчисляване на седмичен скор за анализ.

Фигура 1 Процент промяна на телесното тегло спрямо изходното ниво по посещение (Проучване 1 [N = 9])



Проучване 2 (RM-493-015)

В проучване 2 46 % от пациентите със затлъстяване, дължащо се на дефицит на LEPR, са постигнали първичната крайна точка, като са постигнали ≥ 10 % загуба на тегло след 1 година лечение със сетмеланотид и 73 % от пациентите със затлъстяване, дължащо се на дефицит на LEPR, са постигнали предварително определено ≥ 25 % клинично значимо подобрение на глада спрямо изходното ниво на 1 година (таблица 17).

За проучване 2 са докладвани статистически значими и клинично значими понижения на средните проценти от изходното ниво на телесно тегло от 12,5 %. Промените в глада са оценени с помощта на въпросник за пациента и болногледача, попълван ежедневно за „най-голямото усещане за глад през последните 24 часа“ на 1 година за пациентите ≥ 12 -годишна възраст. За проучване 2 се съобщава за статистически значими и клинично значими понижения на средните проценти от изходното ниво на глада като средно седмично за последните 24 часа в размер на 43,7 % (таблица 18).

Когато лечението със сетмеланотид е прекратено при пациенти, загубили тегло по време на 10-седмичния период на отворено лечение, тези пациенти наддават на тегло (Фигура 2) и средният резултат на глада се увеличава през 4-те седмици на плацебо лечение.

Таблица 17 Дял на пациентите, постигнали поне 10 % загуба на тегло и дял на пациентите, постигнали поне 25 % подобрене на ежедневния глад от изходното ниво на 1 година в проучване 2

Показател	Статистика	
Пациенти, постигнали поне 10 % загуба на тегло на 1 година (N=11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % CI ¹	(19,96 %, 72,88 %)
	P-стойност ²	0,0002
Пациенти, постигнали поне 25 % подобрене на глада спрямо изходното ниво на 1 година (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % CI ¹	(43,56, 92,12)
	P-стойност ¹	< 0,0001

Забележка: Комплектът за анализ включва пациенти, които са получили поне 1 доза от проучваното лекарство и са имали поне 1 изходна оценка.

1 От метода на Clopper-Pearson (точен)

2 Тестване на нулевата хипотеза: съотношение = 5 %

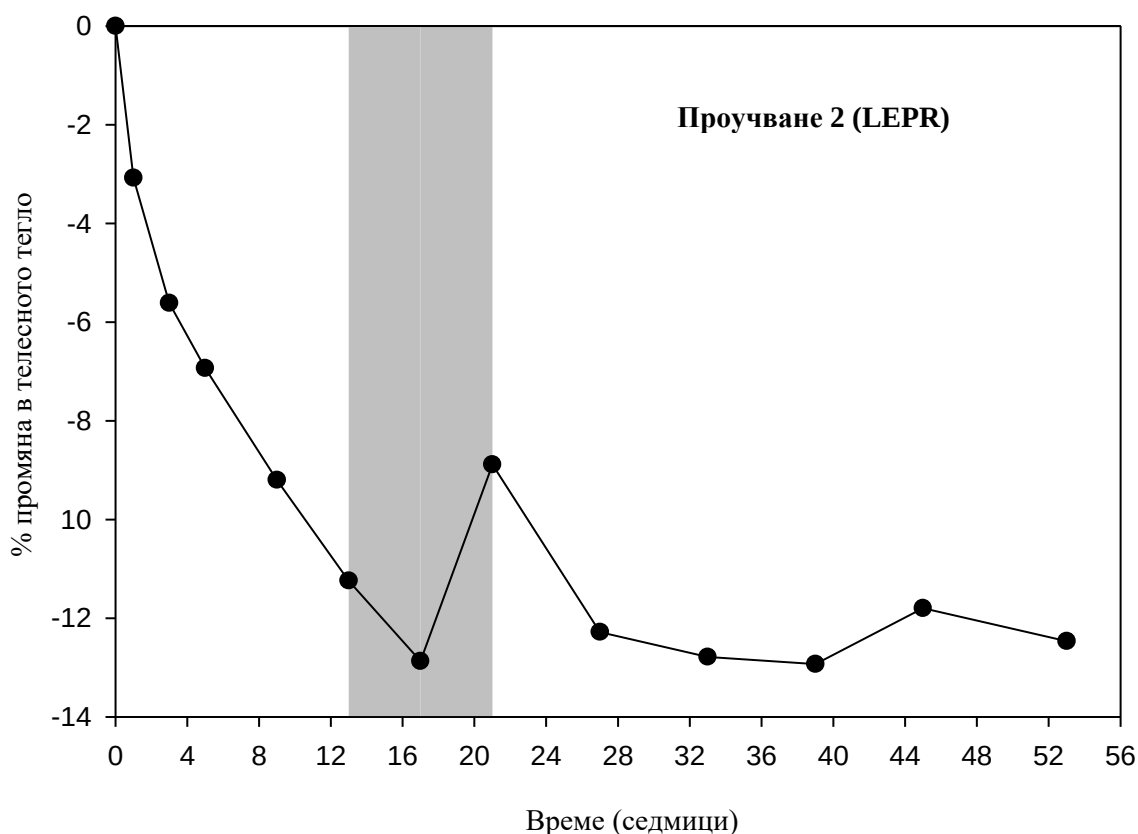
Таблица 18 Процентна промяна спрямо изходното ниво на теглото и глада на 1 година в проучване 2

Показател	Статистика	Телесно тегло (kg) (N = 7)	Резултат за глада ¹ (N = 7)
Изходно ниво	Средно (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Средна стойност	120,5	7,0
	Мин., макс.	89,4, 170,4	6, 8
1 година	Средно (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Средна стойност	104,1	3,0
	Мин., макс.	81,7, 149,9	2, 8
Процентна промяна от изходното ниво до 1 година (%)	Средно (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Средна стойност	-15,3	-52,7
	Мин., макс.	-23,3, 0,1	-67, 0
	LS Средно	-12,47	-41,93
	90 % CI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	P-стойност	< 0,0001	< 0,0001

Забележка: Този анализ включва пациенти, които са получили поне една доза от проучваното лекарство, са имали поне една изходна оценка и са показали ≥ 5 kg загуба на тегло (или 5 % от телесното тегло, ако теглото е било <100 kg на изходно ниво) за 12-седмичен период на отворено лечение и преминали към двойно-сляп, плацебо-контролиран период на отнемане.

¹ Гладът варира от 0 до 10 по скала тип Ликерт; 0 = изобщо не е гладен и 10 = възможно най-гладен. Резултатът от глада се записва в дневник и се осреднява за изчисляване на седмичен резултат за анализ.

Фигура 2 Процент промяна на телесното тегло спрямо изходното ниво по посещение (Проучване 2 [N = 7])



Синдром на Bardet-Biedl

Проучване 3 (RM-493-023)

Безопасността и ефикасността на IMCIVREE за лечение на пациенти на възраст на и над 6 години със затлъстяване поради BBS са оценени в едногодишно клинично проучване с 14-седмичен плацебо-контролиран период (Проучване 3 [RM-493-023]). Проучването включва пациенти на възраст на и над 6 години със затлъстяване и BBS. Възрастните пациенти имат ИТМ от $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Педиатричните пациенти имат ИТМ ≥ 97 -ми перцентил за възраст и пол, използвайки оценки на графиката за растежа.

Подходящите пациенти са включени в 14-седмичен, рандомизиран, двойнослеп, плацебо-контролиран период на лечение (период 1), последван от 38-седмичен отворен период на лечение (период 2), в който всички пациенти са получили сетмеланотид. За поддържане на заслепяването през период 2 титрирането на дозата до фиксирана доза 3 mg е направено през първите 2 седмици, както от период 1, така и от период 2. Тридесет и двама пациенти са лекувани в продължение на най-малко 1 година и са включени в анализите за ефикасност.

В проучване 3 35,7 % от пациентите с BBS на възраст ≥ 12 години и 46,7 % от пациентите с BBS на възраст ≥ 18 години постигат първичната крайна точка, достигайки ≥ 10 % загуба на тегло след 1 година лечение със сетмеланотид (таблица 19). Ефектът на IMCIVREE върху телесното тегло при пациенти с когнитивно увреждане, според оценката на изследователя, е подобен на този при пациентите, които не са с когнитивно увреждане.

В проучване 3 ~52-седмично лечение със сетмеланотид е довело до клинично значимо намаляване на ИТМ Z-скора, настъпващо при 100 % от пациентите с BBS на възраст < 12 години, като последователни резултати се наблюдават при пациенти ≥ 12 и < 18 години. При пациенти на възраст < 18 години средното намаление на ИТМ Z-скора спрямо изходното ниво е

0,75, а средното намаление в проценти от 95-ия перцентил за ИТМ за възраст и пол спрямо изходното ниво е 17,3 %.

Пациентите на възраст на и над 12 години, които са били в състояние сами да съобщават за усещането си за глад, са записвали ежедневно в дневник усещането за максимален глад, което след това е оценено чрез ежедневно попълван „Въпросник за ежедневния глад“, точка 2. Гладът е оценяван по 11-точкова скала от 0 („изобщо не е гладен“) до 10 („възможно най-гладен“). Статистическо значимо и клинично значимо средно процентно намаление от изходното ниво на 1 година за най-голямото/най-силното усещане за глад от 30,5 % е отчетено при проучване 3 (таблица 20).

Таблица 19: Телесно тегло (kg) – съотношение на всички пациенти, пациенти с BBS на възраст ≥ 12 години и пациенти с BBS на възраст ≥ 18 години, постигащи поне 10 % загуба на тегло спрямо изходното ниво на 1 година (Проучване 3 [Цялата анализирана група])

Параметър	Статистика ¹	Пациенти ≥ 12 години	Пациенти ≥ 18 години
Пациенти, които постигат поне 10 % загуба на тегло през първата година	N % 95 % CI ¹ p-стойност	28 35,7 (18,6; 55,9) 0,0002	15 46,7 (21,3; 73,4) 0,0003

¹ прогнозен %, 95 % доверителен интервал и p-стойността са базирани на правилото на Рубин. P-стойността е едностранно изравнена с $\alpha=0,025$

Таблица 20: Скорове за ежедневно усещане за глад – промяна от изходното ниво до 1 година при всички пациенти и пациенти с BBS на възраст ≥ 12 години (Проучване 3 [Цялата анализирана група])

Времева точка	Статистика	Пациенти ≥ 12 години
Изходно ниво	N	14
	Средно (SD)	6,99 (1,893)
	Медиана	7,29
	Мин., макс.	4,0; 10,0
Седмица 52	N	14
	Средно (SD)	4,87 (2,499)
	Медиана	4,43
	Мин., макс.	2,0; 10,0
Промяна в седмица 52	N	14
	Средно (SD)	-2,12 (2,051)
	Медиана	-1,69
	Мин., макс.	-6,7; 0,0
	95 % CI ¹	-3,31; -0,94
	p-стойност ¹	0,0010
% Промяна в седмица 52	N	14
	Средно (SD)	-30,45 (26,485)
	Медиана	-25,00
	Мин., макс.	-77,0; 0,0
	95 % CI ¹	-45,74; -15,16
	p-стойност ¹	0,0004

Съкращения: CI=доверителен интервал; Макс=максимум; Мин=минимум; SD=Стандартно отклонение.

¹ 95 % CI и p-стойността са базирани на правилото на Рубин; p-стойността е едностранна.

Забележка: Изходното ниво е последната оценка преди започване на приема на сетмеланотид и в двете проучвания.

Забележка: Въпросникът за ежедневния глад не се използва при пациенти под 12 години или при пациенти с когнитивно увреждане, както е оценено от изследователя.

В подкрепа на ефекта на IMCIVREE по отношение на загубата на тегло, има общо подобрене в числените стойности на кардиометаболитните параметри като кръвно налягане, липиди, гликемични параметри и обиколка на талията.

Педиатрична популация

Проучване 4 (RM-493-033)

Безопасността и ефикасността на лечението със сетмеланотид за пациенти на възраст от 2 до <6 със затлъстяване, дължащо се на дефицит на POMC или LEPR, или BBS, са оценени в едногодишно открито, неконтролирано проучване (Проучване 4 [RM 493 033]). Проучването включва пациенти на възраст от 2 до <6 години с ИТМ ≥ 97 -ми персентил за възраст и пол, като се използват оценки на диаграмата на растежа и телесно при тегло най-малко 15 kg на изходното ниво.

Допустимите пациенти са включени в проучването и са получили сетмеланотид. Дванадесет пациенти са включени в проучването и са включени в анализите за ефикасност. Предвид дизайна на проучването и малкия размер на извадката, данните за ефикасност изискват внимателно разглеждане.

В Проучване 4, 85,7% от пациентите със затлъстяване, свързано с дефицит на POMC или LEPR, и 80,0% от пациентите с BBS са постигнали първичната крайна точка, постигайки намаление $\geq 0,2$ на Z скор на ИТМ след 1 година лечение със сетмеланотид (Таблица 21). Средната процентна промяна от изходното ниво до седмица 52 в ИТМ е -25,597% за пациенти със затлъстяване, свързано с дефицит на POMC или LEPR, и -9,719% за пациенти с BBS (Таблица 22).

Таблица 21 Z скор на ИТМ – процент на всички пациенти, пациенти със затлъстяване, свързано с дефицит на POMC или LEPR, пациенти с BBS на възраст от 2 до < 6 години, постигнали поне 0,2 намаление на Z скор на ИТМ от изходното ниво след 1 година (Проучване 4 [популация за безопасност])

Параметър	Статистика ¹	Пациенти с POMC или LEPR (n=7)	Пациенти с BBS (n=5)	Общо (N=12)
Пациенти, постигнали поне 0,2 намаление на Z	N	6	4	10
скора на ИТМ след година	%	85,7	80,0	83,3
1	95% CI ¹	(54,1, 100)	(28,4, 99,5)	(58,7, 99,8)

¹ Двустранният 95% CI е изчислен с помощта на метода Clopper-Pearson.

Таблица 22 Процентна промяна в ИТМ спрямо изходното ниво след 1 година (Проучване 4 [популация за безопасност])

Параметър	Статистика	Пациенти с POMC или LEPR (n=7)	Пациенти с BBS (n=5)	Общо (N=12)
Изходно ниво	N	7	5	12
	Средно (SD)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Медиана	32,196	22,986	28,670
	Мин., Макс.	25,99, 42,54	19,31, 29,04	19,31, 42,54
Действителна промяна от изходното ниво до 1 година	N	6	5	11
	Средно (SD)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Медиана	-9,237	-2,191	-4,940
	Мин., Макс.	-11,16, -2,65	-4,94, 0,58	-11,16, 0,58
Процентна промяна от изходното ниво до 1 година (%)	N	6	5	11

Параметър	Статистика	Пациенти с POMC или LEPR (n=7)	Пациенти с BBS (n=5)	Общо (N=12)
		%	%	%
	Средно (SD)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
	95% CI ¹	(-37,66, -13,54)	(-20,69, 1,26)	(-27,04, -9,72)
	Медиана	-23,237	-8,978	-21,624
	Мин., Макс.	-39,28, -8,24	-21,62, 2,54	-39,28, 2,54

¹ Двустранният 95% CI се изчислява с t-разпределението на Student.

В Проучване 4 ~52 седмици лечение със сетмеланотид води до клинично значимо намаление на Z скор на ИТМ от -5,185 за пациенти със затлъстяване, свързано с дефицит на POMC или LEPR, и -1,331 за пациенти с BBS. Средното намаление от изходното ниво в проценти от 95-ия персентил на ИТМ за възраст и пол е -47,595% за пациенти със затлъстяване, свързано с дефицит на POMC или LEPR, и -14,462% за пациенти с BBS.

В клинични проучвания 44 от пациентите, лекувани със сетмеланотид, са на възраст от 2 до 17 години на изходното ниво (21 пациенти с POMC, PCSK1 или LEPR дефицит и 33 пациенти с BBS). Като цяло, ефикасността и безопасността при тези по-млади пациенти показват подобни тенденции, както при изследваните по-възрастни пациенти, с демонстрирани изглеждащи значими намаления на ИТМ. При пациенти, които все още не са завършили растежа си, по време на периода на проучването се наблюдава тенденция към подходяща прогресия в пубертетното развитие и растежа на височина.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със сетмеланотид в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на нарушения на апетита и общи хранителни нарушения (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Средните стационарни стойности на $C_{max,ss}$, AUC_{tau} и най-ниската концентрация за доза 3 mg, прилагана подкожно на иначе здрави доброволци със затлъстяване (N = 6) веднъж дневно в продължение на 12 седмици, са били съответно 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml и 6,77 ng/ml. Стационарните плазмени концентрации на сетмеланотид са постигнати в рамките на 2 дни с дневна доза от 1—3 mg сетмеланотид. Кумулирането на сетмеланотид в системното кръвообращение по време на прилагане веднъж дневно в продължение на 12 седмици е приблизително 30 %. AUC и C_{max} на сетмеланотид се увеличават пропорционално след многократно подкожно приложение в предложения дозов диапазон (1—3 mg).

Разработен е популационен PK модел, състоящ се от 410 участници от 11 проведени проучвания. Тези участници са допринесли за 7087 наблюдения, от които 6847 проби са имали количествено измерими концентрации на сетмеланотид. PK данни са получени предимно от 271 възрастни и 87 юноши (на възраст от 12 до <18 години). Има и 41 деца на възраст от 6 до <12 години и 11 деца на възраст от 2 до <6 години. Популацията се състои от 166 мъже и 244 жени на възраст от 2 до 78 години (средно = 29,7 години) и тегло от 17,8 до 246 kg (средно = 113 kg). Сборната популация включва 329 участници с дефицит на POMC, PCSK1 или LEPR, BBS или други редки генетични заболявания, свързани със затлъстяването (80,2%), и 81 пациенти без дефицит на POMC, PCSK1 или LEPR, BBS или други редки генетични заболявания, свързани със затлъстяването (19,8%); всички учасници без POMC, PCSK1 или LEPR дефицит, BBS или други редки генетични заболявания, свързани със затлъстяването, са възрастни.

Абсорбция

След подкожно инжектиране на сетмеланотид стационарните плазмени концентрации на сетмеланотид се увеличават бавно, достигайки максимални концентрации при медиана на $t_{\max}$ 8,0 часа след приложение. Абсолютната бионаличност след подкожно приложение на сетмеланотид не е изследвана при хора. Изчислената интериндивидуална вариабилност (CV%) от крайния популационен PK модел е 39,9% (CL/F).

ФК на сетмеланотид при пациенти с BBS е подобна на тази, получена в популацията от пациенти с дефицит на POMC, PCSK1 и LEPR, което предполага, че болестното състояние само по себе си не влияе върху ФК на сетмеланотид.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение на сетмеланотид след подкожно приложение на сетмеланотид 3 mg веднъж дневно се изчислява от популационния PK модел на 75,2 l. Свързването на сетмеланотид с човешките плазмени протеини е 79,1 %.

In vitro експериментите показват, че сетмеланотид не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 или OCT2.

In vitro данните сочат, че е много малко вероятно сетмеланотид да е P-гр или BCRP субстрат.

Биотрансформация

Изглежда, че сетмеланотид не се метаболизира при плъхове, маймуни или в човешки чернодробни микrozоми или хепатоцити, или бъбречни микrozоми.

Елиминиране

Ефективният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на сетмеланотид е приблизително 11 часа. Общият привиден клирънс на сетмеланотид в стационарно състояние след подкожно приложение на 3 mg веднъж дневно се изчислява чрез популационния PK модел на 7,15 l/h.

Приблизително 39 % от приложената доза сетмеланотид се екскретира непроменен с урината по време на 24-часовия интервал на прилагане след подкожно приложение на 3 mg веднъж дневно.

Линейност/нелинейност

AUC и $C_{\max}$ на сетмеланотид се увеличават приблизително линейно с дозата след многократно подкожно приложение в диапазона от 0,5 mg до 5 mg.

Специални популации

Педиатрична популация

Сетмеланотид е оценен при педиатрични пациенти (на възраст от 2 до 17 години). Симулациите от популационните PK анализи предполагат малко по-висока експозиция при по-млади пациенти (които също имат по-ниско телесно тегло) и подкрепят схемата на прилагане при пациенти на 2 и повече години.

Популация в старческа възраст

Наличните данни за малка извадка от пациенти в старческа възраст предполагат, че няма изразени промени в експозицията на сетмеланотид с увеличаването на възрастта. Тези данни

обаче са твърде ограничени, за да се направят категорични заключения.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичният анализ показва 12 %, 26 % и 49 % по-нисък клирънс (CL/F) на сетмеланотид при пациенти съответно с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Дефицит на POMC, включително PCSK1, и дефицит на LEPR

Не са необходими корекции на дозата при пациенти с лека (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 60—89 ml/min/1,73 m²) или умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30—59 ml/min/1,73 m²). Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR 15—29 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.2). Сетмеланотид не трябва да се прилага при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.2).

Синдром на Bardet-Biedl

Не са необходими корекции на дозата при пациенти с лека (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 60—89 ml/min/1,73 m²) или умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30—59 ml/min/1,73 m²). Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR 15—29 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.2). Сетмеланотид не трябва да се прилага при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Сетмеланотид е стабилен в хепатоцитите на хора, плъхове и маймуни; поради това не е проведено проучване при пациенти с чернодробно увреждане. Сетмеланотид не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Телесно тегло

CL/F на сетмеланотид варира с телесното тегло по фиксирана алометрична връзка.

Пол

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на сетмеланотид въз основа на пола.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност, канцерогенност, фертилитет, тератогенност или постнатално развитие.

Репродуктивно проучване за развитието при зайци разкрива повишаване на ембриофеталната резорбция и постимплантационната загуба при бременни зайци, лекувани със сетмеланотид. Тези ефекти се дължат на екстремно намаляване на консумацията на храна при майките, свързано с основното фармакодинамично действие на сетмеланотид. Подобно намаляване на консумацията на храна и свързаната с това ембрио-фетална загуба не са наблюдавани в репродуктивно проучване за развитието при плъхове. Не са наблюдавани тератогенни ефекти и при двата вида.

Свързани с дозата концентрации на сетмеланотид са наблюдавани в млякото 2 часа след подкожно инжектиране във фазата преди отбиване при пре- и постнатални проучвания за

развитието при плъхове. Не са открити количествено измерими концентрации на сетмеланотид в плазмата на кърмените малки при нито една от дозите.

За разлика от приматите, при плъхове и минипрасета се наблюдават променливи сърдечносъдови ефекти като повишена сърдечна честота и кръвно налягане. Причината, свързана с тези различия между видовете, остава неясна. При плъхове дозозависимите ефекти на сетмеланотид върху сърдечната честота и кръвното налягане са свързани с повишаване на симпатиковия тонус и е установено, че те постепенно намаляват при многократно приложение веднъж дневно.

Минимална цитоплазмена вакуоляция, свързана с помощното вещество mPEG-DSPE, се наблюдава в хороидния плексус след продължително приложение при възрастни плъхове и маймуни. Вакуоляция на хороидния плексус не се наблюдава при ювенилни плъхове, третирани със сетмеланотид/mPEG-DSPE, от постнатален ден 7 до 55 при 9,5 пъти по-висока доза mPEG-DSPE от тази при хора, получена от сетмеланотид 3 mg на база mg/m²/ден.

Наличните данни за канцерогенност при мишки Tg.rasH2 показват, че сетмеланотид/mPEG-DSPE не представлява канцерогенен риск за пациентите, с граница на безопасност 17 за сетмеланотид въз основа на AUC и граница на дозата 16 за mPEG-DSPE на база mg/m² на ден, при клиничната доза 3 mg/ден. Поради липсата на съображение за канцерогенност от наличните неклинични и клинични данни за сетмеланотид не е провеждано 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

N-(карбонил-метоксиполиетиленгликол 2000)-1,2-дистеароил-глицеро-3-фосфостаноламин
натриева сол (mPEG-2000-DSPE)

Кармелоза натрий

Манитол

Фенол

Бензилов алкохол

Динатриев едетат

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След първа употреба

28 дни или до изтичане срока на годност (което от двете е по-рано).

Да не се съхранява над 30 °C.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 28 дни при 2 °C — 30 °C.

От микробиологична гледна точка, след отваряне продуктът може да се съхранява максимум 28 дни при 2 °C до 30 °C. Потребителят носи отговорност за други периоди на използване и условия на съхранение преди употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C— 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотворените флакони могат да се съхраняват при стайна температура, не по-висока от 30 °C, до 30 дни.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2R многодозов флакон от прозрачно стъкло тип I с бромобутилова запушалка и алуминиева обкатка.

Опаковка с:

- 1 многодозов флакон.
- 10 многодозови флакони.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

IMCIVREE трябва да се извади от хладилника приблизително 15 минути преди приложение. Като алтернатива пациентите могат да затоплят продукта преди приложение, като леко завъртат флакона между дланите на ръцете си в продължение на 60 секунди.

IMCIVREE трябва да се проверява преди всяко инжектиране и разтворът не трябва да се използва, ако е мътен или съдържа видими частици.

Ако IMCIVREE е изложен на температури > 30 °C, той трябва да се изхвърли и да не се използва.

Винаги използвайте нова спринцовка за всяка инжекция, за да предотвратите контаминация.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29,
1043NX Amsterdam,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1564/0001
EU/1/21/1564/0002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29,
1043NX Amsterdam,
Netherlands

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (*вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2*).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMCIVREE 10 mg/ml инжекционен разтвор
сетмеланотид

2.ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 10 mg сетмеланотид в 1 ml инжекционен разтвор.

3.СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: mPEG-2000-DSPE, кармелоза натрий, манитол, фенол, бензилов алкохол, динатриев едетат, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

За повече информация прочетете листовката.

4.ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 многодозов флакон (1 ml).

10 многодозови флакони (1 ml).

5.НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6.СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА
СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7.ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8.ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9.СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от

светлина.
Неотворен флакон
Да се съхранява в хладилник.

След отваряне
Да не се съхранява над 30 °C.
Изхвърлете след 28 дни.
Дата на отваряне:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29,
1043NX Amsterdam,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1564/0001
EU/1/21/1564/0002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IMCIVREE

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

IMCIVREE 10 mg/ml инжекционен разтвор
сетмеланотид
За подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Многодозов флакон (1 ml)

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка за пациента: Информация за потребителя

IMCIVREE 10 mg/ml инжекционен разтвор сетмеланотид (setmelanotide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IMCIVREE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IMCIVREE
3. Как да използвате IMCIVREE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IMCIVREE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IMCIVREE и за какво се използва

IMCIVREE съдържа активното вещество сетмеланотид. Използва се при възрастни и деца на 2 и повече години за лечение на затлъстяване, причинено от определени генетични заболявания, които влияят върху начина, по който мозъкът Ви контролира усещането за глад.

Генетичните заболявания, за лечението на които се използва това лекарство, са:

- Синдром на Бардет-Бидъл (Bardet-Biedl (BBS))
- Затлъстяване, свързано с дефицит на POMC (проопиомеланокортин)
- Затлъстяване, свързано с дефицит на PCSK1 (пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 1)
- Затлъстяване, свързано с дефицит на LEPR (лептинов рецептор)

Хората с тези заболявания имат липса на определени естествени вещества, участващи в контрола на апетита, или тези вещества не действат правилно. Това повишава нивата на глад и води до затлъстяване. Лекарството помага за възстановяване на контрола върху апетита и намалява симптомите на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IMCIVREE

Не използвайте IMCIVREE

- ако сте алергични към сетмеланотид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате IMCIVREE.

Преди да започнете и по време на лечението с това лекарство Вашият лекар трябва да изследва кожата Ви за петна или тъмни участъци. Докато използвате това лекарство, може да получите повече петна или тъмни участъци по кожата. Проверката преди започване на лечението ще Ви помогне да идентифицирате всички нови петна, които се появяват, след като сте използвали това лекарство.

Много често (може да засегне повече от 1 на 10 души) пациентите от мъжки пол получават спонтанна ерекция на пениса, когато използват това лекарство. Ако ерекцията продължава повече от 4 часа, спешно посетете лекар. Продължителната ерекция (приапизъм) може да намали способността Ви за ерекция в бъдеще, ако не се лекува.

Деца

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 2 години, тъй като няма информация за употребата при деца под тази възраст.

Други лекарства и IMCIVREE

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се препоръчва употребата на IMCIVREE по време на бременност или докато се опитвате да забременеете, тъй като не е проучен при бременни жени. Загубата на тегло по време на бременност може да навреди на бебето.

Говорете с Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство, ако кърмите. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и рисковете от приемането на IMCIVREE през този период от време.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не трябва да оказва влияние върху способността Ви за шофиране или работа с машини.

IMCIVREE съдържа бензилов алкохол

Това лекарство съдържа 10 mg бензилов алкохол във всеки 1 ml, което се равнява на 1 mg за всеки mg от Вашата доза.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции при малки деца (на възраст под 3 години). Съществува повишена вероятност бензиловият алкохол да се натрупа в организма им (т.нар. „метаболитна ацидоза“), което да доведе до „синдром на задушаване“. Децата на възраст 2 години трябва да бъдат наблюдавани от техния лекар за признаци на натрупване (включително ускорен сърдечен ритъм, учестено дишане или обърканост).

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако сте бременна или кърмите, защото бензиловият алкохолът може да се натрупа в организма Ви и може да предизвика нежелани реакции (наречени „метаболитна ацидоза“).

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако имате чернодробно или бъбречно заболяване, защото бензиловият алкохолът може да се натрупа в организма Ви и може да предизвика нежелани реакции (наречени „метаболитна ацидоза“).

IMCIVREE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате IMCIVREE

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

IMCIVREE се прилага като инжекция под кожата веднъж дневно, в началото на деня. Лекарството е предназначено за дългосрочна употреба.

Вашият лекар ще Ви посъветва каква е правилната доза за инжектиране.

Затлъстяване, свързано с дефицит на проопиомеланокортин, затлъстяване, свързано с дефицит на пропротейн конвертаза субтилизин/кексин тип 1 и затлъстяване, свързано с дефицит на лептинов рецептор.

При възрастни и деца на възраст на и над 12 години препоръчителните дози са, както следва:

Седмица на лечението	Дневна доза в mg	Обем, който трябва да се инжектира
Седмици 1-2	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

При деца на възраст от 6 до <12 години препоръчителните дози са, както следва:

Седмица на лечението	Дневна доза в mg	Обем за инжектиране
Седмици 1—2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3—4	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно

При деца на възраст от 2 до <6 години препоръчителните дози са, както следва:

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
<20 kg		
Седмица 1 и нататък	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
20-<30 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
30-<40 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно
≥40 kg		

Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмици 5-6 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно
Седмици 7-8 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Седмица 9 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно

След началната доза, ако нежеланите реакции от следваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата. Ако нежеланите реакции от намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да се увеличава.

Не са необходими промени в схемата на прилагане при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно заболяване.

За **възрастни и деца на възраст от 12 до 17 години** с тежка степен на бъбречно увреждане препоръчителните дози са, както следва:

Седмица на лечението	Дневна доза в mg	Обем за инжектиране
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Ако нежеланите реакции при приложението на началната доза 0,5 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 0,25 mg (0,025 ml). Ако нежеланите реакции при приложението на доза 0,25 mg веднъж дневно са приемливи, увеличаването на дозата ще продължи.

След началната доза, ако нежеланите реакции при прилагане на последваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата. Ако нежеланите реакции при прилагане на намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

Ако нежеланите реакции при приложението на доза 3 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 2,5 mg и ще продължите с тази доза.

При **деца на възраст 6 или по-малки от 12 години** с тежка степен на бъбречно увреждане препоръчителните дози са, както следва:

Седмица на лечението	Дневна доза в mg	Обем за инжектиране
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако нежеланите реакции са приемливи)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно

Ако нежеланите реакции при приложението на началната доза 0,25 mg не са приемливи, лечението трябва да се преустанови.

След началната доза, ако нежеланите реакции при прилагане на последваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата. Ако нежеланите реакции при прилагане на намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

Ако нежеланите реакции при приложението на доза 2 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 1 mg и ще продължите с тази доза.

При деца на възраст от 2 до по-малко от 6 години с тежка степен на бъбречно увреждане, препоръчваните дози са както следва:

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
<20 kg		
Седмица 1 и нататък	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
20-<30 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
30-<40 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
≥40 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 5-6 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмици 7 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно

Ако нежеланите реакции от началната доза 0,25 mg не са приемливи, лечението трябва да се прекрати.

След началната доза, ако нежеланите реакции от следващата доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ѝ ниво. Ако нежеланите реакции от намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да се увеличава.

Синдром на Бардет-Бидъл

При възрастни и деца на възраст на и над 16 години препоръчителните дози са, както следва:

Седмица на лечението	Дневна доза в mg	Обем, който трябва да се инжектира
Седмици 1-2	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако нежеланите реакции са приемливи)	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Ако нежеланите реакции при приложението на началната доза 2 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 1 mg (0,1 ml). Ако нежеланите реакции при приложението на доза 1 mg веднъж дневно са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

След началната доза, ако нежеланите реакции от последваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата. Ако нежеланите реакции при намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

Ако нежеланите реакции при приложението на доза 3 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 2 mg и ще продължите с тази доза.

При деца на възраст от 6 до под 16 години препоръчителните дози са, както следва:

Седмица на лечението	Дневна доза в mg	Обем, който трябва да се инжектира
Седмица 1	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 2 (ако нежеланите реакции са приемливи)	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако нежеланите реакции са приемливи)	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Ако нежеланите реакции при приложението на началната доза 1 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 0,5 mg (0,05 ml). Ако нежеланите реакции при приложението на доза 0,5 mg са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

След началната доза, ако нежеланите реакции от последваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата.

Ако нежеланите реакции на намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

Ако нежеланите реакции при приложението на доза 3 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 2 mg и ще продължите с тази доза.

При деца на възраст от 2 до <6 години препоръчаните дози са както следва:

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
<20 kg		
Седмица 1 и нататък	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
20-<30 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
30-<40 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно
≥40 kg		
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмици 5-6 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно
Седмици 7-8 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Седмица 9 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно

След началната доза, ако нежеланите реакции от следваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата. Ако нежеланите реакции от намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да се увеличава.

При пациенти с лека или умерена степен на бъбречно заболяване не са необходими промени в схемата на прилагане.

За **възрастни и деца на възраст от 16 до 17 години** с тежка степен на бъбречно увреждане препоръчителните дози са, както следва:

Седмица на лечението	Дневна доза в mg	Обем, който трябва да се инжектира
Седмици 1-2	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	2,5 mg веднъж дневно	0,25 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	3 mg веднъж дневно	0,3 ml веднъж дневно

Ако нежеланите реакции при приложението на началната доза 0,5 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 0,25 mg (0,025 ml). Ако нежеланите реакции при приложението на доза 0,25 mg веднъж дневно са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

След началната доза, ако нежеланите реакции от последваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата. Ако нежеланите реакции на намалената са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

Ако нежеланите реакции при приложението на доза 3 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 2,5 mg и ще продължите с тази доза.

При **деца на възраст от 6 до под 16 години** с тежка степен на бъбречно увреждане препоръчителните дози са, както следва:

Седмица на лечението	Дневна доза в mg	Обем, който трябва да се инжектира
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако нежеланите реакции са приемливи)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи	2 mg веднъж дневно	0,2 ml веднъж дневно

Ако нежеланите реакции при приложението на началната доза 0,25 mg не са приемливи, лечението трябва да се преустанови.

След началната доза, ако нежеланите реакции от последваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата.

Ако нежеланите реакции на намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да бъде увеличавана.

Ако нежеланите реакции при приложението на доза 2 mg не са приемливи, тя ще бъде намалена до 1 mg и ще продължите с тази доза.

При деца на възраст от 2 до по-малко от 6 години с тежка степен на бъбречно увреждане, препоръчваните дози са както следва:

Тегло на пациента/седмица на лечение	Дневна доза	Обем за инжектиране
<20 kg		
Седмица 1 и нататък	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
20-<30 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмица 3 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
30-<40 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмица 5 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
≥40 kg		
Седмици 1-2	0,25 mg веднъж дневно	0,025 ml веднъж дневно
Седмици 3-4 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	0,5 mg веднъж дневно	0,05 ml веднъж дневно
Седмици 5-6 (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1 mg веднъж дневно	0,1 ml веднъж дневно
Седмици 7 и нататък (ако дозата не е достатъчна и нежеланите реакции са приемливи)	1,5 mg веднъж дневно	0,15 ml веднъж дневно

Ако нежеланите реакции от началната доза от 0,25 mg не са приемливи, лечението трябва да се прекрати.

След началната доза, ако нежеланите реакции от следваща доза не са приемливи, дозата ще бъде намалена до предишното ниво на дозата. Ако нежеланите реакции от намалената доза са приемливи, дозата ще продължи да се увеличава.

Вашият лекар трябва редовно да проверява колко добре действа това лекарство; лекарят може да коригира дозата, ако е необходимо. При подрастващите деца и юноши трябва да се наблюдава въздействието на загубата на тегло върху техния растеж и развитие.

Лекарството е предназначено за дългосрочна употреба. Прекратяването или нередовната употреба може да доведе до връщане или влошаване на Вашите симптоми. Уверете се, че внимателно спазвате схемата на прилагане, както е указано от Вашия лекар или фармацевт.

Как да си инжектирате IMCIVREE

IMCIVREE се инжектира в мастната тъкан под кожата на корема. Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще Ви покажат как да правите това. След като започнете спокойно да инжектирате себе си или детето си, ще можете да го правите у дома.

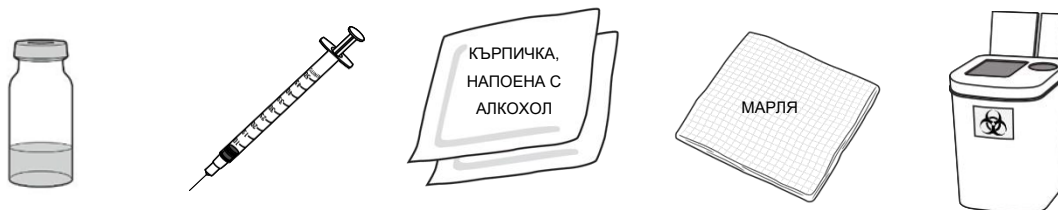
IMCIVREE трябва да се инжектира в началото на деня, за да се намали максимално гладът в будно състояние. IMCIVREE може да се прилага без оглед на времето на хранене.

Преди да инжектирате IMCIVREE, моля, прочетете внимателно следните инструкции.

Стъпка 1. Подготовка за инжекцията

- Вземете нещата, от които се нуждаете, и ги поставете на чиста, равна повърхност.

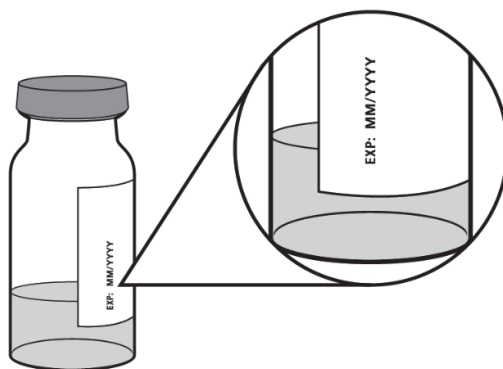
Ще Ви трябват следните неща, които се доставят отделно:



- Измийте ръцете си със сапун и топла вода.
- Отворете 2-те кърпички, напоени с алкохол, и марлята.

Стъпка 2 Прегледайте флакона

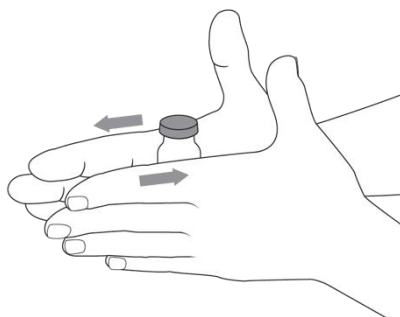
- Проверете срока на годност на етикета на флакона, показан след „EXP“: MM/TTTT.



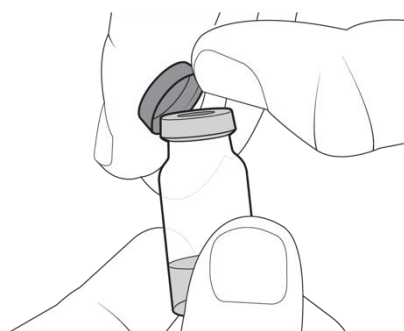
- Течността трябва да изглежда бистра до бледожълта.
- Не използвайте, ако:
 - срокът на годност е изтекъл
 - течността е мътна
 - във флакона има плаващи частици
 - пластмасовата капачка на нов флакон е счупена или липсва
 - флаконът е съхраняван при температури, по-високи от 30 °C.

Стъпка 3. Подготовка на флакона

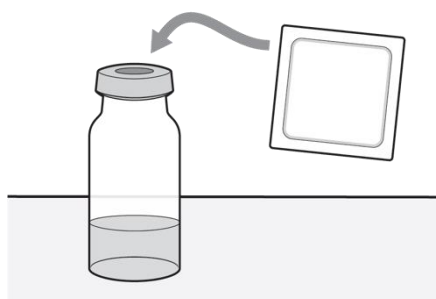
- Преди употреба оставете флакона да достигне стайна температура. Това може да стане чрез изваждане на флакона от хладилника 15 минути преди инжектиране или чрез леко завъртане на флакона между дланите на ръцете в продължение на 60 секунди.
- Не използвайте топла вода, микровълнова печка или друг уред за загряване на флакона
- Не разклащайте флакона.



- Ако използвате нов флакон, отстранете пластмасовата капачка и я изхвърлете в битовите си отпадъци.



- Почистете горната част на сивата запушалка на флакона с кърпичка, напоена с алкохол. Изхвърлете използваната кърпичка в битовите си отпадъци.
- Не отстранявайте запушалката на флакона



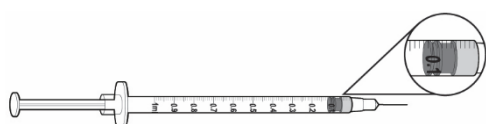
Стъпка 4. Подготовка на спринцовката

- За доза 0,25 mg (0,025 ml или 2,5 единици) използвайте спринцовка с обем 0,3 ml с 0,5 (половин) единица стъпка на увеличение и игла с размер от 29 G до 31 G и с дължина от 6 до 13 mm, подходяща за инжектиране под кожата.

0,25 mg доза = 0,025 ml или 2,5 единици

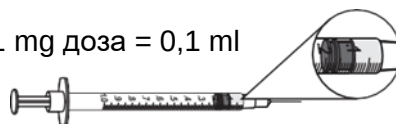


- За дози от 0,5 mg до 3 mg (0,05 ml до 0,3 ml) използвайте спринцовка с обем 1 ml със стъпка на увеличение на дозата 0,01 ml и игла с размер от 28 G до 29 G и с дължина от 6 до 13 mm, подходяща за инжектиране под кожата.

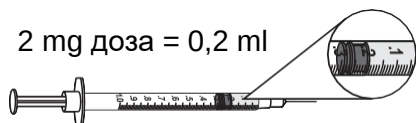


0,5 mg доза = 0,05 ml

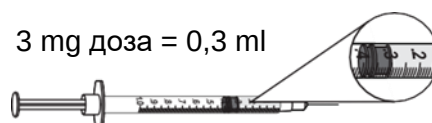
1 mg доза = 0,1 ml



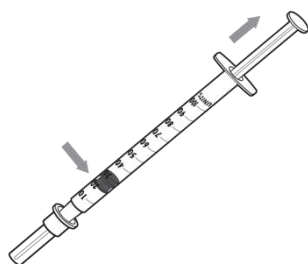
2 mg доза = 0,2 ml



3 mg доза = 0,3 ml



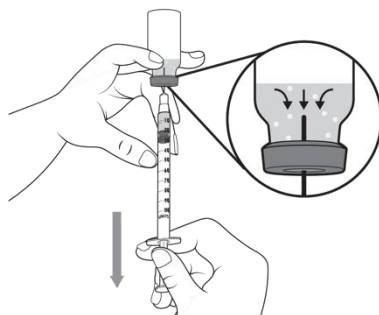
- Без да сваляте предпазната капачка на иглата изтеглете буталото, за да напълните спринцовката с въздух, равен на количеството лекарство, което ще бъде приложено.



- Отстранете капачката на иглата. Издърпайте капачката без да я огъвате и далеч от тялото си.
- Поставете флакона изправен върху равна повърхност. Задръжте спринцовката директно над флакона. Въведете иглата вертикално в центъра на сивата запушалка на флакона.



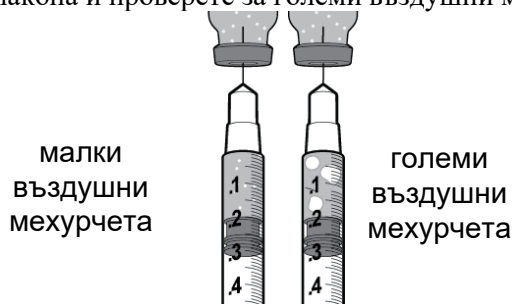
- Натиснете буталото, за да инжектирате въздуха от спринцовката във флакона.
- Без да вадите иглата, внимателно обърнете флакона обратно.
 - Уверете се, че върхът на иглата е изцяло потопен в лекарствената течност, а не във въздуха над течността



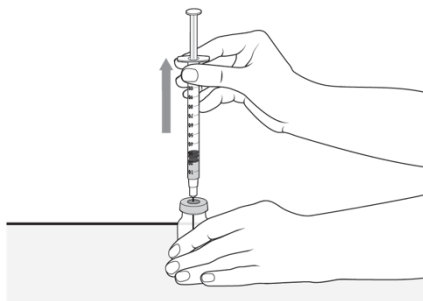
- Бавно изтеглете буталото, за да напълните спринцовката с количеството лекарство, необходимо за Вашата доза. Когато отмервате дозата си, не забравяйте да прочетете

мерните единици, като започнете от края, който е най-близо до черната гумена глава на буталото.

- Дръжте иглата във флакона и проверете за големи въздушни мехурчета в спринцовката.



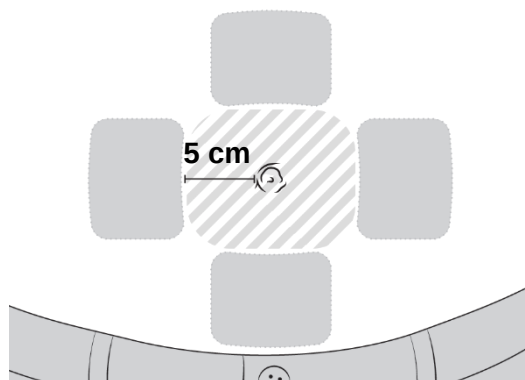
- Ако видите въздушни мехурчета, те ще трябва да бъдат отстранени от спринцовката. За да ги премахнете:
 - Внимателно потупайте с пръст спринцовката отстрани, за да преместите въздушните мехурчета в горната част на спринцовката.
 - Изпразнете спринцовката обратно във флакона.
 - Следвайте горните стъпки, за да напълните отново спринцовката. Изтеглете буталото този път по-бавно и се уверете, че върхът на иглата през цялото време е напълно потопен в течността във флакона, за да намалите вероятността от въздушни мехурчета.
- След като в спринцовката няма големи въздушни мехурчета, поставете флакона изправен върху твърда повърхност.
- Дръжте флакона с едната ръка и тялото на спринцовката между върховете на пръстите на другата си ръка. Изтеглете иглата от флакона без да я огъвате.



- Поставете спринцовката върху твърдата повърхност, като внимавате иглата да не докосва повърхността. Не поставяйте капачката на иглата обратно.

Стъпка 5. Подготовка на мястото за инжектиране

- Изберете областта на корема за инжектиране.
 - Сменяйте мястото на инжектиране всеки ден.
 - Уверете се, че мястото на инжектиране е на поне 5 cm от пъпа.
 - Не инжектирайте в зона, където кожата е зачервена, подута или раздразнена.



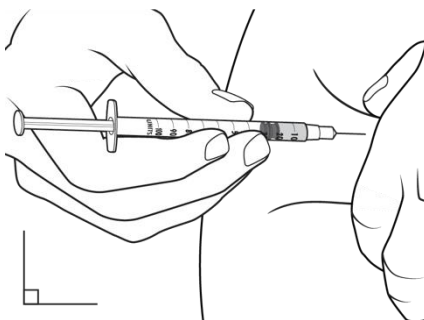
- Почистете избраното място за инжектиране с втората кърпичка, напоена с алкохол, с кръгови движения.
- Оставете кожата да изсъхне за около 10 секунди.
- Не докосвайте и не духайте върху почистеното място

Стъпка 6. Инжектиране на IMCIVREE

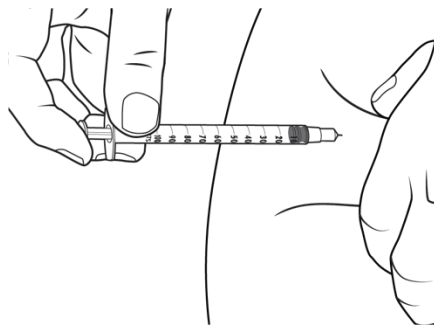
- Поставете спринцовката между палеца и показалеца на ръката, с която пишете.
- С другата си ръка внимателно захванете около 5 cm кожа между палеца и показалеца си. Трябва да задържите кожната гънка, докато приключите с инжекцията.



- Дръжте спринцовката по средата, под ъгъл от 90° към кожата си, и въведете иглата директно в мястото на инжектиране, като се уверите, че е навлязла докрай.
- Не хващайте и не натискайте буталото, докато вкарвате иглата



- Придържайки спринцовката между палеца и средния пръст, използвайте показалеца си, за да натиснете бавно буталото и да инжектирате лекарството.



- Пребройте до 5 след инжектиране на IMCIVREE, за да сте сигурни, че е инжектирано цялото лекарство от спринцовката.
- Освободете захванатата кожа и изтеглете иглата.
- Използвайте марля, за да притиснете внимателно мястото на инжектиране, след това изхвърлете марлята в битовите си отпадъци.
- Поставете използваната спринцовка в кошчето за остри предмети. Не я изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.
- Ако във флакона Ви е останало лекарство, поставете флакона обратно в картонената кутия и го съхранявайте в хладилник или на безопасно място при температура под 30 °C, докато дойде време за следващата доза.

Ако сте използвали повече от необходимото количество IMCIVREE

Ако Вие или Вашето дете използвате повече IMCIVREE, отколкото трябва, се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате IMCIVREE

Ако забравите да инжектирате лекарството, пропуснете дозата и инжектирайте следващата си доза в обичайното време. Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели да използвате IMCIVREE

Ако спрете да използвате това лекарство, гладът Ви може да се върне и загубата на тегло може да спре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Тъмни участъци или петна по кожата Ви
- Болка, синина или възпаление (зачервяване и/или подуване) на мястото на инжектиране
- Усещане за умора
- Гадене или повръщане
- Главоболие
- Спонтанна ерекция на пениса
- Засилена ерекция на пениса
- Кожна неоплазма

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Суха, зачервена кожа или сърбеж по кожата
- Обрив
- Кожни лезии
- Косопад

- Чувство на слабост
- Болка
- Суха уста
- Лошо храносмилане
- Диария
- Запек
- Коремна болка
- Киселини
- Замайване
- Генитален дискомфорт при жените
- Проблеми със съня
- Чувство на депресия
- Промяна в сексуалната възбуда
- Повишено сексуално желание
- Повишен брой еозинофили, вид бели кръвни клетки
- Болка в гърба
- Мускулни крампи
- Кашлица

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Зачервяване на кожата
- Линии или ивици по кожата Ви
- Повишено изпотяване
- Неправилно разпределение на мастната тъкан
- Сърбящ обрив
- Обазуване на люспи по кожата
- Чувствителност към горещо или студено
- Втрисане
- Усещане за студ
- Усещане за горещина
- Промяна в цвета на венците
- Подуване на корема
- Увеличаване на слюноотделянето
- Образуване на газове
- Кръвни изследвания, показващи повишени нива на чернодробните ензими
- Сънливост
- Мигренозно главоболие
- Загуба или промяна в обонянието
- Нарушения на вкуса
- Неспособност на жената да постигне или поддържа сексуална възбуда
- Генитален дискомфорт или чувствителност
- Намалено сексуално желание
- Нарушение, свързано с женските полови органи
- Менструални болки
- Нарушение на съня
- Кошмари
- Плоска, оцветена бенка по кожата Ви
- Болки в ставите
- Прозяване
- Хрема
- Болка в мускулите или костите
- Болка в ръцете или краката
- Кръвни изследвания, показващи повишени нива на мускулни ензими
- Промяна на цвета на бялата част на очите
- Горещи вълни
- Световъртеж
- Нарушен апетит

- Усещане за жажда

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IMCIVREE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

IMCIVREE трябва да се съхранява в хладилник при 2 °C до 8 °C до срока на годност на картонената опаковка. Като алтернатива IMCIVREE може да се съхранява на стайна температура, не по-висока от 30 °C, до 30 дни или до изтичане срока на годност, което от двете настъпи по-рано. Съхранявайте всички флакони (дори тези, които сте отворили) в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. След като за първи път използвате флакон, го изхвърлете след 28 дни.

Не замразявайте това лекарство.

Ако IMCIVREE е изложен на температури над 30 °C, не го използвайте и го изхвърлете в съответствие с местните указания. Не използвайте това лекарство, ако забележите плаващи частици или помътняване.

Винаги използвайте нова спринцовка за всяка инжекция.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IMCIVREE

- Активното вещество е сетмеланотид. Всеки многодозов флакон съдържа 10 mg сетмеланотид в 1 ml разтвор.

Другите съставки са:

- бензилов алкохол (вижте точка 2 Какво трябва да знаете, преди да използвате IMCIVREE)
- N-(карбонил-метоксиполиетиленгликол 2000)-1,2-дистеароил-глицеро-3-фосфоетаноламин натриева сол (mPEG-2000-DSPE)
- Кармелоза натрий (вижте точка 2 Какво трябва да знаете, преди да използвате IMCIVREE)
- Манитол
- Фенол
- Динатриев едетат (вижте точка 2 Какво трябва да знаете, преди да използвате IMCIVREE)
- Вода за инжекции
- Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
- Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Как изглежда IMCIVREE и какво съдържа опаковката

IMCIVREE е бистър, безцветен до леко оцветен разтвор.

Това лекарство се предлага в прозрачни стъклени флакони със запушалка и капачка, съдържащи 1 ml инжекционен разтвор.

IMCIVREE се предлага в опаковки, съдържащи 1 или 10 многодозови флакони.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29,

1043NX Amsterdam,

Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>