

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMCIVREE 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje setmelanotidum 10 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje v 1 ml injekčního roztoku setmelanotidum 10 mg.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

1 ml roztoku obsahuje 10 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až mírně zbarvený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMCIVREE je indikován k léčbě obezity a kontrole hladu spojeného s geneticky potvrzeným Bardetovým-Biedlovým syndromem (BBS), bílelickým deficitem proopiomelanokortinu (POMC), včetně PCSK1, vedoucím ke ztrátě funkce, nebo bílelickým deficitem leptinového receptoru (LEPR) u dospělých a dětí ve věku 2 roky a více.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek IMCIVREE má předepisovat a na léčbu tímto přípravkem dohlížet lékař, který je odborníkem na obezitu se základní genetickou etiologií.

Dávkování

Deficit POMC, včetně deficitu PCSK1, a deficit LEPR

Dospělá populace a děti starší 12 let

U dospělých a dětí ve věku 12 až 17 let je počáteční dávka 1 mg jednou denně podávaná subkutánní injekcí po dobu 2 týdnů. Pokud je po 2 týdnech setmelanotid dobře snášen (viz bod 4.4), je možné dávku zvýšit na dávku 2 mg jednou denně podávanou subkutánní injekcí (tabulka 1). Není-li zvyšování dávky snášeno, je možné u pacientů zachovat podávání dávky 1 mg jednou denně.

Je-li u dospělých pacientů žádoucí další úbytek tělesné hmotnosti, lze dávku zvýšit na dávku 2,5 mg jednou denně podávanou subkutánní injekcí. Je-li dávka 2,5 mg jednou denně dobře snášena, lze dávku zvýšit na 3 mg jednou denně (tabulka 1).

Jestliže u pacientů ve věku 12 až 17 let zůstane tělesná hmotnost nad 90. percentilem při dávce 2 mg jednou denně podávané subkutánní injekcí a je žádoucí další úbytek tělesné hmotnosti, je možné dávku zvýšit na 2,5 mg, přičemž maximální dávka může činit 3 mg jednou denně (tabulka 1).

Tabulka 1 Titrace dávky u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 12 let nebo více

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 3 a dále	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2,5 mg jednou denně je dobře snášena	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pediatrická populace (děti ve věku 6 až < 12 let)

U pacientů ve věku 6 až < 12 let je počáteční dávka 0,5 mg jednou denně podávaná subkutánní injekcí po dobu 2 týdnů. Je-li po 2 týdnech dobře snášena, lze dávku zvýšit na 1 mg jednou denně. Není-li zvyšování dávky snášeno, je možné u pediatrických pacientů zachovat podávání dávky 0,5 mg jednou denně. Je-li dávka 1 mg jednou denně po 2 týdnech dobře snášena, lze dávku zvýšit na 2 mg jednou denně. Jestliže tělesná hmotnost zůstane nad 90. percentilem při dávce 2 mg jednou denně podávané subkutánní injekcí a je žádoucí další úbytek tělesné hmotnosti, je možné dávku zvýšit na 2,5 mg jednou denně (tabulka 2).

Tabulka 2 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku od 6 do < 12 let

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–4	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5 a dále	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně

Pediatrická populace (děti ve věku 2 roky až < 6 let)

U pacientů ve věku 2 roky až < 6 let má být dodržena titrace dávky v tabulce 3.

U pacientů ve věku 2 roky až < 6 let je počáteční dávka 0,5 mg jednou denně podávaná subkutánní injekcí po dobu 2 týdnů. Pokud není počáteční dávka 0,5 mg snášena, snižte na 0,25 mg (0,025 ml) jednou denně. Pokud je dávka 0,25 mg jednou denně snášena, pokračujte v titraci dávky.

Tabulka 3 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 6 let

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
< 20 kg		
Týden 1 a dále	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
20–< 30 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
30–< 40 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg jednou denně je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
≥ 40 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg jednou denně je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5–6 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně
Týden 7–8 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1,5 mg jednou denně je dobře snášena)	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Týden 9 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena)	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně

Lékař předepisující tento přípravek má pravidelně hodnotit odpověď na léčbu setmelanotidem. U rostoucích dětí je třeba vyhodnotit dopad úbytku tělesné hmotnosti na růst a dospívání (viz bod 4.4).

Úbytek tělesné hmotnosti a kontrolu hladu související se setmelanotidem lze udržet, pokud se v léčbě pokračuje bez přerušení. Je-li léčba přerušena nebo pacient nedodržuje režim dávkování, mohou se příznaky obezity způsobené deficitem POMC a LEPR vrátit.

Bardetův-Biedlův syndrom

Dospělá populace a děti ve věku 16 let a více

U dospělých a dětí ve věku 16 až 17 let má být dodržena titrace dávky v tabulce 4.

Tabulka 4 Titrace dávky u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 16 let nebo více

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Týden 3 a dále (je-li dávka 2 mg jednou denně dobře snášena)	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pokud není počáteční dávka 2 mg snášena, snižte dávku na 1 mg (0,1 ml) jednou denně. Pokud je dávka 1 mg jednou denně snášena, pokračujte v titraci dávky.

Pokud po úvodní dávce není následná dávka snášena, snižte dávku na předchozí dávku. Pokud je snižená dávka snášena, pokračujte v titraci dávky.

Pediatrická populace (dětí ve věku 6 až <16 let)

U pacientů ve věku 6 až <16 let má být dodržena titrace dávky v tabulce 5.

Tabulka 5 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku 6 až < 16 let

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 2 a dále (je-li dávka 1 mg jednou denně dobře snášena)	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Týden 3 a dále (je-li dávka 2 mg jednou denně dobře snášena)	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pokud není počáteční dávka 1 mg snášena, snižte na 0,5 mg (0,05 ml) jednou denně. Pokud je dávka 0,5 mg jednou denně snášena, zvyšte dávku na 1 mg jednou denně a pokračujte v titraci dávky.

Pokud po úvodní dávce není následná dávka snášena, snižte dávku na předchozí dávku. Pokud je snižená dávka snášena, pokračujte v titraci dávky.

Pediatrická populace (děti ve věku 2 roky až < 6 let)

U pacientů ve věku 2 roky až <6 let má být dodržena titrace dávky v tabulce 6.

U pacientů ve věku 2 roky až < 6 let je počáteční dávka 0,5 mg jednou denně podávaná subkutánní injekcí po dobu 2 týdnů. Pokud není počáteční dávka 0,5 mg snášena, snižte na 0,25 mg (0,025 ml) jednou denně. Pokud je dávka 0,25 mg jednou denně snášena, pokračujte v titraci dávky.

Tabulka 6 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 6 let

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
< 20 kg		
Týden 1 a dále	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
20–< 30 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
30–< 40 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg jednou denně je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně
≥ 40 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg jednou denně je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5–6 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně
Týden 7–8 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1,5 mg jednou denně je dobře snášena)	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Týden 9 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena)	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně

Předepisující lékař má pravidelně hodnotit odpověď na léčbu setmelanotidem. U rostoucích dětí má být zhodnocen vliv úbytku hmotnosti na růst a dospívání (viz bod 4.4).

Ztráta hmotnosti a kontrola hladu spojená se setmelanotidem může být zachována tak dlouho, dokud terapie nepřerušovaně pokračuje. Pokud je léčba přerušena nebo pokud není zachováno dodržování dávkovacího režimu, příznaky obezity a/nebo hladu u BBS se vrátí.

Vynechaná dávka

Pokud se vynechá dávka, má se s další plánovanou dávkou obnovit režim dávkování na předepsané dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Deficit POMC, včetně deficitu PCSK1, a deficit LEPR

U dospělých a dětí ve věku 2 roky až 17 let s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2), není třeba žádná úprava dávky.

U dospělých a dětí ve věku 12 až 17 let s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) má být dodržena titrace dávky v tabulce 7.

Tabulka 7 Titrace dávky u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 12 let a více s těžkou poruchou funkce ledvin

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3 a dále (je-li dávka 0,5 mg jednou denně dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2,5 mg jednou denně je dobře snášena	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pokud není počáteční dávka 0,5 mg snášena, snižte na 0,25 mg (0,025 ml) jednou denně. Pokud je dávka 0,25 mg jednou denně snášena, pokračujte v titraci dávky.

Pokud po úvodní dávce není následující dávka snášena, snižte dávku na předchozí dávku. Pokud je snižená dávka snášena, pokračujte v titraci dávky.

U pacientů ve věku 6 až <12 let s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba dodržovat titraci dávky v tabulce 8.

Tabulka 8 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku 6 až <12 let s těžkou poruchou funkce ledvin

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li dávka 0,25 mg jednou denně dobře snášena)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5 a dále (je-li dávka 0,5 mg jednou denně dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně

Pokud není počáteční dávka 0,25 mg snášena, léčba má být přerušena.

Pokud po úvodní dávce není následující dávka snášena, snižte dávku na předchozí dávku. Pokud je snižená dávka snášena, pokračujte v titraci dávky.

Setmelanotid nebyl hodnocen u pacientů ve věku 2 roky až <6 let s těžkou poruchou funkce ledvin. Titrace dávky se má řídit snášenlivostí (tabulka 9) a pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Tabulka 9 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až < 6 let s těžkou poruchou funkce ledvin

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
< 20 kg		
Týden 1 a dále	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
20–< 30 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,25 mg je dobře snášena)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
30–< 40 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 3–4 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,25 mg jednou denně je dobře snášena)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg jednou denně je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
≥ 40 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,25 mg jednou denně je dobře snášena)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5–6 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg jednou denně je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 7 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně

Pokud není počáteční dávka 0,25 mg snášena, léčba má být přerušena.

Pokud po úvodní dávce není následující dávka snášena, snižte dávku na předchozí dávku. Pokud je snižená dávka snášena, pokračujte v titraci dávky.

Setmelanotid nebyl studován u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. Setmelanotid nemá být podáván pacientům v konečném stádiu onemocnění ledvin (viz bod 5.2).

Bardetův-Biedlův syndrom

U dospělých a dětí ve věku 2 roky až 17 let s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) není nutná úprava dávkování.

U dospělých a dětí ve věku 16 až 17 let s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) má být dodržena titrace dávky v tabulce 10.

Tabulka 10 Titrace dávky u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 16 let nebo více s těžkou poruchou funkce ledvin

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3 a dále (je-li dávka 0,5 mg jednou denně dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2 mg jednou denně je dobře snášena	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 2,5 mg jednou denně je dobře snášena	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pokud není počáteční dávka 0,5 mg snášena, snižte na 0,25 mg (0,025 ml) jednou denně. Pokud je dávka 0,25 mg jednou denně snášena, pokračujte v titraci dávky.

Pokud po úvodní dávce není následná dávka snášena, snižte dávku na předchozí dávku. Pokud je snižená dávka snášena, pokračujte v titraci dávky.

U pacientů ve věku 6 až <16 let s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba dodržovat titraci dávky v tabulce 11.

Tabulka 11 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku 6 až <16 let s těžkou poruchou funkce ledvin

Týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li dávka 0,25 mg jednou denně dobře snášena)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5 a dále (je-li dávka 0,5 mg jednou denně dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně

Pokud není počáteční dávka 0,25 mg snášena, léčba má být přerušena.

Pokud po úvodní dávce není následující dávka snášena, snižte dávku na předchozí dávku. Pokud je snižená dávka snášena, pokračujte v titraci dávky.

Setmelanotid nebyl hodnocen u pacientů ve věku 2 roky až <6 let s těžkou poruchou funkce ledvin. Titrace dávky se má řídit snášenlivostí (tabulka 12) a pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Tabulka 12 Titrace dávky u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až < 6 let s těžkou poruchou funkce ledvin

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
< 20 kg		
Týden 1 a dále	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
20–< 30 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,25 mg je dobře snášena)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
30–< 40 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,25 mg jednou denně je dobře snášena)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg jednou denně je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
≥ 40 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,25 mg jednou denně je dobře snášena)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5–6 (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 0,5 mg jednou denně je dobře snášena)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 7 a dále (je-li klinická odpověď nedostatečná a dávka 1 mg jednou denně je dobře snášena)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně

Pokud není počáteční dávka 0,25 mg snášena, léčba má být přerušena.

Pokud po úvodní dávce není následná dávka snášena, snižte dávku na předchozí dávku. Pokud je snižená dávka snášena, pokračujte v titraci dávky.

Setmelanotid nebyl studován u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. Setmelanotid nemá být podáván pacientům v konečném stádiu onemocnění ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Setmelanotid nebyl u pacientů s poruchou funkce jater studován. Setmelanotid se nemá podávat pacientům s poruchou funkce jater.

Pediatrická populace (< 2 roky)

Bezpečnost a účinnost setmelanotidu u dětí mladších 2 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

Přestože nebyly pozorovány žádné zjevné rozdíly související s věkem, údaje získané od starších pacientů nejsou dostatečné ke zjištění, zda reagují odlišně od mladších pacientů. Neexistují žádné důkazy, které by naznačovaly, že jsou pro léčbu starší populace vyžadována nějaká zvláštní opatření (viz bod 5.2).

Způsob podání

K subkutánnímu podání.

Setmelanotid se má podávat injekčně jednou denně na začátku dne (aby se maximalizovalo snížení hladu během období bdělosti) bez ohledu na načasování jídel.

Setmelanotid se má podávat subkutánní injekcí do břicha, přičemž se každý den obměňuje místo vpichu na břiše.

Před zahájením léčby mají být pacienti vyškoleni svým zdravotnickým pracovníkem ve správné injekční technice, aby se snížilo riziko chyb při podávání, jako je poranění jehlou nebo podání neúplné dávky. Úplné pokyny pro podávání s ilustracemi naleznete v příbalové informaci.

Setmelanotid má být podáván pomocí objemu injekční stříkačky a velikostí jehel uvedených v Tabulce 13.

Tabulka 13 Stříkačka k podání a velikost jehly podle dávky setmelanotidu

Dávka setmelanotidu	Stříkačka	Velikost (gauge) a délka jehly
Pro dávky: 0,25 mg (0,025 ml nebo 2,5 jednotek) jednou denně	0,3ml stříkačka s 0,5 (polovičními) jednotkovými dílky stupnice	Velikost 29 až 31 6 až 13mm jehla
Pro dávky: 0,5 mg až 3 mg (0,05 ml až 0,3 ml) jednou denně	1ml stříkačka s 0,01ml dílky stupnice	Velikost 28 až 29 6 až 13mm jehla

Pokyny pro manipulaci s přípravkem IMCIVREE viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledování stavu kůže

Setmelanotid může v důsledku svého farmakologického účinku vést ke generalizované zvýšené kožní pigmentaci a ztmavnutí již existujících mateřských znamének (viz bod 4.8 a 5.1). Je nutné provádět každoročně vyšetření kůže na celém těle za účelem sledování preexistujících a nových kožních pigmentových lézí před léčbou a během léčby setmelanotidem.

Sledování srdeční frekvence a krevního tlaku

U pacientů léčených setmelanotidem se má jako součást standardní klinické praxe při každé návštěvě lékaře (přinejmenším každých 6 měsíců) sledovat srdeční frekvence a krevní tlak.

Prodloužená erekce penisu

V klinických hodnoceních setmelanotidu byly hlášeny spontánní erekce penisu (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých erekce penisu trvá déle než 4 hodiny, mají být poučeni, aby vyhledali naléhavou lékařskou pomoc za účelem potenciální léčby priapismu.

Deprese

V klinických hodnoceních byla u pacientů léčených setmelanotidem hlášena deprese (viz bod 4.8).

Pacienti s depresí se mají sledovat při každé návštěvě lékaře během léčby přípravkem IMCIVREE. Jestliže se u pacientů objevují sebevražedné myšlenky nebo chování, je nutné zvážit vysazení přípravku IMCIVREE.

Pediatrická populace

Lékař předepisující tento přípravek má pravidelně hodnotit odpověď na léčbu setmelanotidem. U rostoucích dětí je třeba vyhodnotit dopad úbytku tělesné hmotnosti na růst a dospívání. Předepisující lékař má sledovat růst (výšku a tělesnou hmotnost) za použití růstových křivek vhodných pro daný věk a pohlaví.

Pomocné látky

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje v jednom ml 10 mg benzylalkoholu. Benzylalkohol může způsobovat alergické reakce.

U malých dětí (mladších než 3 roky) existuje zvýšené riziko v důsledku kumulace benzylalkoholu. U pacientů ve věku 2 roky mají být během léčby sledovány jakékoli známky metabolické acidózy (tachykardie, zrychlené dýchání, zmatenost).

Pacientky, které jsou těhotné nebo kojí, mají být poučeny o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkohol, která se může v průběhu času hromadit a způsobit metabolickou acidózu. Tento léčivý přípravek je třeba používat obezřetně u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin vzhledem k potenciálnímu riziku pomocné látky benzylalkohol, která se může v průběhu času hromadit a způsobit metabolickou acidózu (viz také bod 4.2).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na jednu dávku, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Studie *in vitro* ukázaly, že setmelanotid má nízký potenciál pro farmakokinetické interakce spojené s transportéry cytochromu P450 (CYP) a vazbou na plazmatický protein.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání setmelanotidu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky. Nicméně podávání setmelanotidu březím samicím králíka mělo za následek sníženou konzumaci potravy matkou, což

vedlo k embryofetálním účinkům (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů se nemá léčba přípravkem IMCIVREE zahajovat během těhotenství nebo v období, kdy se žena snaží otěhotnět, neboť úbytek tělesné hmotnosti během těhotenství může vést k poškození plodu.

Jestliže pacientka užívající setmelanotid dosáhla stabilní tělesné hmotnosti a otěhotní, je třeba zvážit zachování léčby setmelanotidem, neboť neklinické údaje nepřinesly žádný důkaz teratogenicity. Jestliže pacientka užívající setmelanotid, u které tělesná hmotnost dosud klesá, otěhotní, je třeba setmelanotid buď vysadit, nebo snížit jeho dávku a zároveň sledovat doporučený přírůstek tělesné hmotnosti během těhotenství. Ošetřující lékař má během těhotenství u pacientky užívající setmelanotid pečlivě sledovat tělesnou hmotnost.

Těhotné pacientky je třeba poučit o možném riziku spojeném s pomocnou látkou benzylalkohol (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se setmelanotid vylučuje do lidského mateřského mléka. Neklinická studie ukázala, že se setmelanotid vylučuje do mléka laktujících potkanů. V plazmě kojených mláďat nebyly detekovány žádné kvantifikovatelné koncentrace setmelanotidu (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence / děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku IMCIVREE.

Pacientky, které kojí, je třeba poučit o možném riziku spojeném s pomocnou látkou benzylalkohol (viz bod 4.4).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku setmelanotidu na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek IMCIVREE má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hyperpigmentační poruchy (67 %), reakce v místě injekce (46 %), nauzea (36 %) a bolest hlavy (20 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních seřazené podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence je definována dle databáze MedDRA takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 14 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů dle databáze MedDRA	Frekvence		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperpigmentační poruchy ^a	Pruritus, vyrážka, suchá kůže, kožní léze, alopecie	Erytém, kožní strie, hyperhidróza, získaná lipodystrofie, kopřivka, kožní exfoliace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce ^a , únava	Astenie, bolest	Teplotní intolerance, třesavka
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení	Průjem, bolest břicha, sucho v ústech, dyspepsie, zácpa, břišní diskomfort, refluxní choroba jícnu	Změna zbarvení dásní, břišní distenze, hypersekrece slin, plynatost
Poruchy jater a žlučových cest			Alaninaminotransferáza zvýšená, aspartátaminotransferáza zvýšená, bilirubin v krvi zvýšený, gamaglutamyltransferáza zvýšená, jaterní enzymy zvýšené, alkalická fosfatáza v krvi zvýšená
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy.	Závrať	Somnolence, migréna, parosmie, dysgeuzie,
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Spontánní erekce penisu ^b , zvýšená erekce ^b	Vulvovaginální diskomfort ^c	Porucha pohlavní vzrušivosti u žen ^c , genitální diskomfort, genitální porucha u žen ^c , genitální hyperestezie, dysmenorea ^c
Psychiatrické poruchy		Deprese, nespavost narušení sexuálního vzrušení, libido zvýšené	Porucha spánku, noční můry, libido snižené
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Melanocytický névus		Dysplastický névus
Poruchy krve a lymfatického systému		Eozinofilie	

Třída orgánových systémů dle databáze MedDRA	Frekvence		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad, myalgie, svalové křeče	Artralgie, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, kreatinfosfokináza v krvi zvýšená
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel	Zívání, rýma
Poruchy oka			Změna zbarvení skléry
Cévní poruchy			Návaly horka
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo
Poruchy metabolismu a výživy			Porucha chuti k jídlu, žízeň

^a Skupinový termín (úplný seznam zahrnutých termínů viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

^b Denominátor pouze pro muže.

^c Denominátor pouze pro ženy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce,

Reakce v místě injekce se objevily u 46 % pacientů léčených setmelanotidem. Nejčastějšími reakcemi v místě injekce byl erytém v místě injekce (28 %), pruritus v místě injekce (21 %), indurace v místě injekce (16 %) a bolest v místě injekce (16 %). Tyto reakce byly obvykle mírné, krátkodobé a neprogredovaly ani nevedly k přerušení léčby. Reakce v místě injekce zahrnují příhody erytému, pruritu, edému, bolesti, indurace, vzniku modřin, otoku, krvácení, přecitlivělosti, hematomu, nodulu, změny zbarvení, podráždění, tepla, hypertrofie a kopřivky spojené s místem injekce.

Hyperpigmentační poruchy

Ztmavnutí kůže bylo pozorováno u 67 % pacientů léčených setmelanotidem. Obecně k němu došlo během 2 až 3 týdnů po zahájení léčby, trvalo po dobu léčby a vymizelo po ukončení léčby. Toto ztmavnutí kůže je založeno na mechanismu, který je důsledkem stimulace receptoru MC1. Hyperpigmentační poruchy zahrnují hyperpigmentaci kůže, změnu barvy kůže, efelides, změnu barvy vlasů (chlupů), lentigo, makulu, změnu barvy nehtů, melanoderma, poruchu pigmentace, solární lentigo, acanthosis nigricans, skvrny barvy bílé kávy, pigmentaci nehtů, pigmentaci rtu, pigmentaci jazyka, hyperpigmentaci dásní a pigmentaci úst.

Gastrointestinální poruchy

Nauzea byla hlášena u 36 % a zvracení u 16 % pacientů léčených setmelanotidem. Nauzea a zvracení se obecně objevovala na začátku léčby (během prvního měsíce), byla mírná a nevedla k přerušení léčby. Tyto účinky byly přechodné a neovlivnily dodržování doporučených každodenních injekcí pacientem.

Erekce penisu

Spontánní erekce penisu byla hlášena u 16 % a zvýšená erekce u 14 % mužských pacientů léčených setmelanotidem. Žádný z těchto pacientů nehlásil prodlouženou erekci (delší než 4 hodiny) vyžadující naléhavé lékařské vyšetření (viz bod 4.4). Tento účinek může být důsledkem nervové stimulace receptoru melanokortinu 4 (MC4).

Imunogenita

Vzhledem k potenciálně imunogenním vlastnostem léčivých přípravků obsahujících proteiny nebo peptidy se mohou u pacientů rozvinout po léčbě setmelanotidem protilátky. Nebyl pozorován žádný rychlý pokles koncentrací setmelanotidu, který by naznačoval přítomnost protilátek proti léku. V klinických hodnoceních (RM-493-012 a RM-493-015) byla míra dospělých a pediatrických pacientů s POMC- nebo LEPR-deficitem, u kterých byl pozitivní screening na protilátky proti

setmelanotidu, 68 % (19 z 28), zatímco 32 % mělo screening negativní. 68 % pacientů, kteří měli pozitivní výsledek screeningu na protilátky proti setmelanotidu, mělo neprůkazný výsledek v konfirmačním stanovení protilátek proti setmelanotidu.

Přibližně 13 % dospělých a pediatrických pacientů ve věku 6 až < 18 let s deficitem LEPR (3 pacienti) mělo potvrzený pozitivní výsledek na protilátky proti alfa-MSH, které byly klasifikovány jako nízkého titru a nepřetrvávající. Z těchto 3 pacientů (13 %) měli 2 pozitivní výsledek po léčbě přípravkem IMCIVREE a 1 byl pozitivní před léčbou. U žádného z pacientů s deficitem POMC se neprokázaly protilátky proti alfa-MSH.

U jednoho pediatrického pacienta s BBS ve věku ≥ 12 let byly potvrzeny pozitivní protilátky proti setmelanotidu s velmi nízkým titrem.

Pediatrická populace

Celkem 221 pediatrických pacientů (n = 12 ve věku 2 roky až < 6 let, n = 72 ve věku 6 až < 12 let, n = 137 ve věku 12 až < 18 let) bylo vystaveno setmelanotidu, včetně 21 pediatrických pacientů s obezitou spojenou s deficitem POMC nebo LEPR, kteří se účastnili hlavních klinických hodnocení (n = 7 ve věku 2 roky až < 6 let, n = 6 ve věku 6 až < 12 let, n = 8 ve věku 12 až < 18 let) a 33 pediatrických pacientů s BBS (n = 5 ve věku 2 roky až < 6 let, n = 8 ve věku 6 až < 12 let, n = 20 ve věku 12 až < 18 let). Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků byly u dospělé a pediatrické populace podobné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování setmelanotidem mohou zahrnovat nauzeu a erekci penisu. V případě předávkování je nutné zahájit vhodnou podpurnou léčbu podle klinických známek a příznaků pacienta. V případě předávkování je nutné pravidelně sledovat krevní tlak a srdeční frekvenci po dobu 48 hodin nebo tak dlouho, jak je z klinického hlediska relevantní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii obezity, kromě dietetik; centrálně působící léčiva k terapii obezity, ATC kód: A08AA12

Mechanismus účinku

Setmelanotid je selektivní agonista receptoru MC4. Receptory MC4 v mozku se účastní regulace hladu, sytosti a výdeje energie. U genetických forem obezity spojených s nedostatečnou aktivací receptoru MC4 se má za to, že setmelanotid znovu obnoví aktivitu dráhy receptoru MC4, čímž se sníží hlad a podpoří úbytek tělesné hmotnosti prostřednictvím sníženého příjmu kalorií a zvýšeného výdeje energie.

Farmakodynamické účinky

Pigmentace kůže

Setmelanotid je selektivní agonista receptoru MC4 s menší aktivitou na receptoru pro melanokortin 1 (MC1). Receptor MC1 je exprimován na melanocytech a aktivace tohoto receptoru vede k hromadění melaninu a zvýšené pigmentaci kůže nezávisle na ultrafialovém záření (viz body 4.4 a 4.8).

Klinická účinnost a bezpečnost

Deficit POMC, včetně deficitu PCSK1, a deficit LEPR

Bezpečnost a účinnost setmelanotidu k léčbě obezity spojené s deficitem POMC a LEPR byla prokázána ve 2 identicky navržených jednoletých otevřených hlavních studiích, přičemž každá měla dvojitě zaslepené, placebem kontrolované vysazovací období:

- Do studie 1 (RM-493-012) byli zařazeni pacienti ve věku 6 let a více s geneticky potvrzenou obezitou spojenou s deficitem POMC (včetně PCSK1).
- Do studie 2 (RM-493-015) byli zařazeni pacienti ve věku 6 let a více s geneticky potvrzenou obezitou spojenou s deficitem LEPR.

V obou studiích měli dospělí pacienti index tělesné hmotnosti (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Tělesná hmotnost u dětí byla ≥ 95 . percentil při posouzení dle růstového grafu.

Během období 2 až 12 týdnů probíhala titrace dávky, po které následovalo 10týdenní období otevřené léčby. Pacienti, kteří dosáhli úbytku tělesné hmotnosti nejméně 5 kg (nebo nejméně 5% úbytku tělesné hmotnosti, pokud byla výchozí tělesná hmotnost $< 100 \text{ kg}$) na konci období otevřené léčby, pokračovali v dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném období vysazování přípravku v délce 8 týdnů (4týdenní léčba placebem a 4týdenní léčba setmelanotidem). Po vysazovací sekvenci pacienti znovu zahájili aktivní léčbu setmelanotidem na léčebné dávce po dobu až 32 týdnů. Dvacet jedna pacientů (10 ve studii 1 a 11 ve studii 2) bylo léčeno po dobu nejméně 1 roku a jsou zařazeni do analýz účinnosti.

Další podpůrné údaje byly shromážděny ve studii vedené zkoušejícím a v probíhající prodloužené studii.

Studie 1 (RM-493-012)

Ve studii 1 splnilo 80 % pacientů s obezitou spojenou s deficitem POMC primární cílový parametr, dosažení $\geq 10\%$ úbytku tělesné hmotnosti po 1 roce léčby setmelanotidem a 50 % pacientů s obezitou spojenou s deficitem POMC dosáhlo v 1 roce předem definovaného klinicky významného $\geq 25\%$ zlepšení skóre hladu z výchozí hodnoty (tabulka 15).

Ve studii 1 byly hlášeny statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální poklesy tělesné hmotnosti z výchozí hodnoty o 25,6 %. Změny hladu byly hodnoceny v 1 roce u pacientů ve věku ≥ 12 let na základě každodenně vyplňovaných dotazníků pacienta a pečovatele s ohledem na „většinou hlad během posledních 24 hodin“. Ve studii 1 byly hlášeny statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální poklesy výchozího stavu hladu jako týdenního průměru v posledních 24 hodinách o 27,1 % (tabulka 16).

Když byla léčba setmelanotidem vysazena u pacientů, u kterých došlo během 10týdenního otevřeného období k úbytku tělesné hmotnosti, během 4 týdnů podávání placeba u nich došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti (obrázek 1) a zvýšila se u nich průměrná skóre hladu.

Tabulka 15 Podíl pacientů, kteří dosáhli nejméně 10% úbytku tělesné hmotnosti, a podíl pacientů, kteří dosáhli nejméně 25% zlepšení každodenního hladu od výchozího stavu za 1 rok ve studii 1

Parametr	Statistické údaje	
Pacienti, kteří dosáhli nejméně 10% úbytku tělesné hmotnosti v 1 roce (N = 10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90 % CI ¹	(49,31 %, 96,32 %)
	Hodnota p ²	< 0,0001
Pacienti, kteří dosáhli nejméně 25% zlepšení hladu od výchozího stavu v 1 roce (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % CI ¹	(19,29, 80,71)
	Hodnota p ¹	0,0004

Pozn.: Analyzovaný soubor zahrnuje pacienty, kteří dostali nejméně 1 dávku hodnoceného léčivého přípravku a měli alespoň jedno výchozí vyšetření.

1 Z Clopper-Pearsonovy (exaktní) metody

2 Testování nulové hypotézy: podíl = 5 %

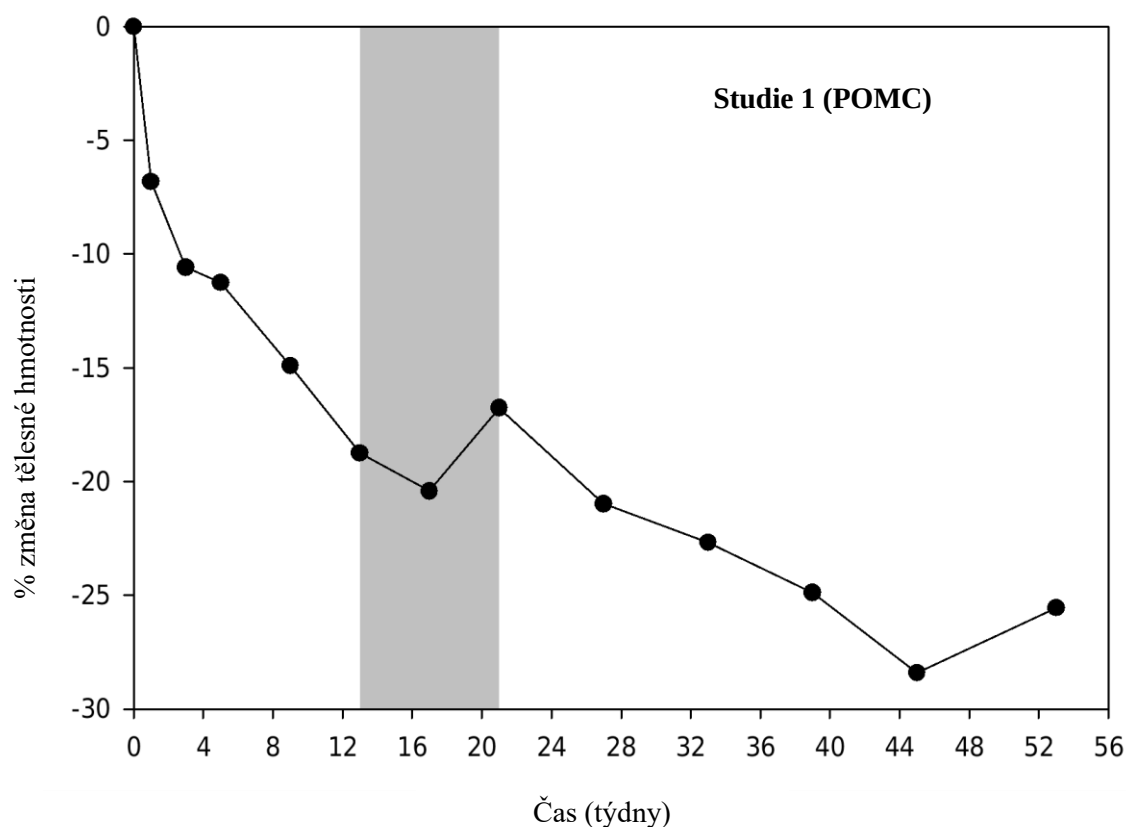
Tabulka 16 Procentuální změna z výchozího stavu tělesné hmotnosti a hladu v 1 roce ve studii 1

Parametr	Statistické údaje	Tělesná hmotnost (kg) (N = 9)	Skóre hladu ¹ (N = 7)
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Medián	114,7	8,0
	Min., max.	55,9, 186,7	7, 9
1 rok	Průměr (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Medián	82,7	6,0
	Min., max.	54,5, 121,8	3, 8
Procentuální změna od výchozího stavu do 1 roku (%)	Průměr (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Medián	-27,3	-14,29
	Min., max.	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	Aritmetický průměr LS	-25,39	-27,77
	90 % CI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	Hodnota p	< 0,0001	0,0005

Pozn.: Tato analýza zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného přípravku, měli alespoň jedno výchozí vyšetření a vykazovali úbytek tělesné hmotnosti ≥ 5 kg (nebo 5 % tělesné hmotnosti, jestliže byla tělesná hmotnost ve výchozím stavu < 100 kg) během 12týdenního otevřeného období léčby a postoupili do dvojité zaslepeného, placebem kontrolovaného vysazovacího období.

¹ Hlad se pohybuje v rozmezí od 0 do 10 na škále Likertova typu; 0 = vůbec nejsem hladový a 10 = co možná nejhladovější. Skóre hladu se zapisovalo do deníku a bylo zprůměrováno k výpočtu týdenního skóre pro analýzu.

Obrázek 1 Procentuální změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty podle návštěvy (studie 1 [N = 9])



Studie 2 (RM-493-015)

Ve studii 2 splnilo 46 % pacientů s obezitou spojenou s deficitem LEPR primární cílový parametr, dosažení $\geq 10\%$ úbytku tělesné hmotnosti po 1 roce léčby setmelanotidem a 73 % pacientů s obezitou spojenou s deficitem LEPR dosáhlo v 1 roce předem definovaného klinicky významného $\geq 25\%$ zlepšení skóre hladu z výchozí hodnoty (tabulka 17).

Ve studii 2 byly hlášeny statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální poklesy tělesné hmotnosti z výchozí hodnoty o 12,5 %. Změny hladu byly hodnoceny v 1 roce u pacientů ve věku ≥ 12 let na základě každodenně vyplňovaných dotazníků pacienta a pečovatele s ohledem na „většinou hlad během posledních 24 hodin“. Ve studii 2 byly hlášeny statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální poklesy výchozího stavu hladu jako týdenního průměru v posledních 24 hodinách o 43,7 % (tabulka 18).

Když byla léčba setmelanotidem vysazena u pacientů, u kterých došlo během 10týdenního otevřeného období k úbytku tělesné hmotnosti, během 4 týdnů podávání placebo u nich došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti (obrázek 2) a zvýšila se u nich průměrná skóre hladu.

Tabulka 17 Podíl pacientů, kteří dosáhli nejméně 10% úbytku tělesné hmotnosti, a podíl pacientů, kteří dosáhli nejméně 25% zlepšení každodenního hladu od výchozího stavu za 1 rok ve studii 2

Parametr	Statistické údaje	
Pacienti, kteří dosáhli nejméně 10% úbytku tělesné hmotnosti v 1 roce (N = 11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % CI ¹	(19,96 %, 72,88 %)
	Hodnota p ²	0,0002
Pacienti, kteří dosáhli nejméně 25% zlepšení hladu od výchozího stavu v 1 roce (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % CI ¹	(43,56, 92,12)
	Hodnota p ¹	< 0,0001

Pozn.: Analyzovaný soubor zahrnuje pacienty, kteří dostali nejméně 1 dávku hodnoceného léčivého přípravku a měli alespoň jedno výchozí vyšetření.

Z Clopper-Pearsonovy (exaktní) metody

Testování nulové hypotézy: podíl = 5 %

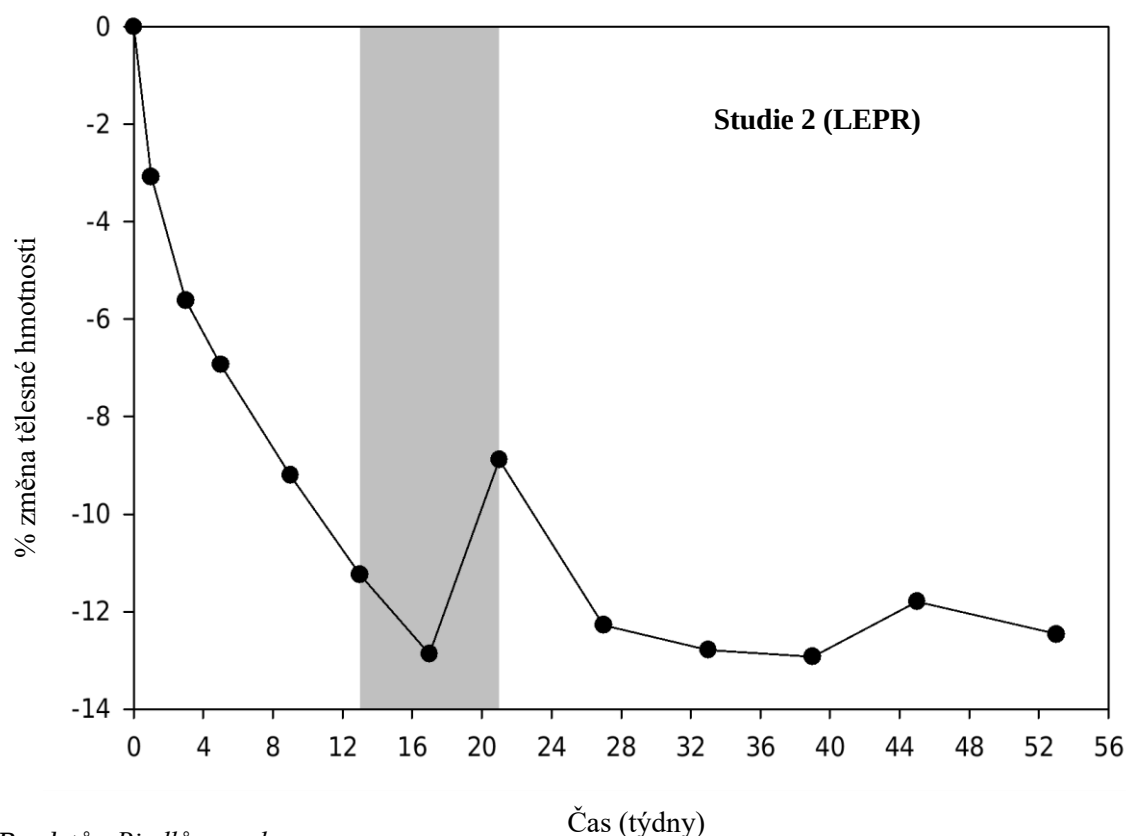
Tabulka 18 Procentuální změna z výchozího stavu tělesné hmotnosti a hladu v 1 roce ve studii 2

Parametr	Statistické údaje	Tělesná hmotnost (kg) (N = 7)	Skóre hladu ¹ (N = 7)
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Medián	120,5	7,0
	Min., max.	89,4, 170,4	6, 8
1 rok	Průměr (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Medián	104,1	3,0
	Min., max.	81,7, 149,9	2, 8
Procentuální změna od výchozího stavu do 1 roku (%)	Průměr (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Medián	-15,3	-52,7
	Min., max.	-23,3, 0,1	-67, 0
	Aritmetický průměr LS	-12,47	-41,93
	90 % CI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	Hodnota p	< 0,0001	< 0,0001

Pozn.: Tato analýza zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného přípravku, měli alespoň jedno výchozí vyšetření a vykazovali úbytek tělesné hmotnosti ≥ 5 kg (nebo 5 % tělesné hmotnosti, jestliže byla tělesná hmotnost ve výchozím stavu < 100 kg) během 12týdenního otevřeného období léčby a postoupili do dvojitého zaslepeného, placebem kontrolovaného vysazovacího období.

¹ Hlad se pohybuje v rozmezí od 0 do 10 na škále Likertova typu; 0 = vůbec nejsem hladový a 10 = co možná nejhladovější. Skóre hladu se zapisovalo do deníku a bylo zprůměrováno k výpočtu týdenního skóre pro analýzu.

Obrázek 2 Procentuální změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty podle návštěvy (studie 2 [N = 7])



Bardetův-Biedlův syndrom

Studie 3 (RM-493-023)

Bezpečnost a účinnost přípravku IMCIVREE pro léčbu pacientů ve věku 6 let a starších s obezitou způsobenou BBS byly hodnoceny v jednoleté klinické studii se 14týdenním placebem kontrolovaným obdobím (Studie 3 [RM-493-023]). Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 6 let nebo více s obezitou a BBS. Dospělí pacienti měli BMI ≥ 30 kg/m². Pediatričtí pacienti měli BMI ≥ 97 . percentil pro věk a pohlaví pomocí hodnocení růstového grafu.

Vhodní pacienti vstoupili do 14týdenního, randomizovaného, dvojitého zaslepeného, placebem kontrolovaného léčebného období (období 1), po kterém následovalo 38týdenní otevřené léčebné období (období 2), ve kterém všichni pacienti dostávali setmelanotid. Aby se udržela zaslepenost během období 2, byla během prvních 2 týdnů období 1 i období 2 provedena titrace dávky na fixní dávku 3 mg. Třicet dva pacientů bylo léčeno po dobu alespoň 1 roku a jsou zahrnuti do analýz účinnosti.

Ve studii 3 35,7 % pacientů s BBS ve věku ≥ 12 let a 46,7 % pacientů s BBS ve věku ≥ 18 let splnilo primární cílový parametr, přičemž po 1 roce léčby setmelanotidem bylo dosaženo $\geq 10\%$ úbytku hmotnosti (tabulka 19). Účinek IMCIVREE na tělesnou hmotnost u pacientů hodnocených zkoušejícím jako pacienti s poruchou kognitivních funkcí byl podobný jako u pacientů, kteří poruchu kognitivních funkcí neměli.

Ve studii 3 vedlo ~52 týdnů léčby setmelanotidem ke klinicky významnému snížení BMI Z-skóre, ke kterému došlo u 100 % BBS pacientů ve věku < 12 let, s konzistentními výsledky pozorovanými u pacientů ve věku ≥ 12 a < 18 let. U pacientů ve věku < 18 let bylo průměrné snížení BMI Z-skóre oproti výchozí hodnotě 0,75 a průměrné snížení od výchozí hodnoty v procentech 95. percentilu BMI pro věk a pohlaví 17,3 %.

Pacienti ve věku 12 let a starší, kteří byli schopni sami hlásit svůj hlad, zaznamenávali svůj denní maximální hlad do deníku, který byl poté hodnocen Denním dotazníkem hladu, bod 2. Hlad byl hodnocen na 11 bodové škále od 0 („nemít hlad vůbec“) až 10 („mít největší možný hlad“). Statisticky významné a klinicky významné průměrné procentuální snížení od výchozí hodnoty po 1 roce pro velmi silný/největší možný hlad o 30,5 % bylo hlášeno ve studii 3 (tabulka 20).

Tabulka 19: Tělesná hmotnost (kg) – podíl všech pacientů, pacientů s BBS ve věku ≥ 12 let a pacientů s BBS ve věku ≥ 18 let, kteří dosáhli alespoň 10% úbytku hmotnosti oproti výchozí hodnotě za 1 rok (Studie 3 [Úplný analyzovaný soubor])

Parametr	Statistika ¹	Pacienti ≥ 12 let	Pacienti ≥ 18 let
Pacienti, kteří dosáhli alespoň 10% snížení hmotnosti v roce 1	n % 95% CI ¹ p-hodnota	28 35,7 (18,6; 55,9) 0,0002	15 46,7 (21,3; 73,4) 0,0003

¹ Odhad %, 95% interval spolehlivosti a p-hodnota jsou založeny na Rubinově pravidle. P-hodnota je jednostranná a srovnatelná s $\alpha=0,025$.

Tabulka 20: Denní skóre hladu – změna od výchozí hodnoty po 1 roce u všech pacientů a pacientů s BBS ve věku ≥ 12 let (Studie 3 [Úplný analyzovaný soubor])

Časový bod	Statistika	Pacienti ≥ 12 let
Výchozí hodnota	n Průměr (SD) Medián Min, Max	14 6,99 (1,893) 7,29 4,0; 10,0
Týden 52	n Průměr (SD) Medián Min, Max	14 4,87 (2,499) 4,43 2,0; 10,0
Změna v týdnu 52	n Průměr (SD) Medián Min, Max 95% CI ¹ p-hodnota ¹	14 -2,12 (2,051) -1,69 -6,7; 0,0 -3,31; -0,94 0,0010
% změna v týdnu 52	n Průměr (SD) Medián Min, Max 95% CI ¹ p-hodnota ¹	14 -30,45 (26,485) -25,00 -77,0; 0,0 -45,74; -15,16 0,0004

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; Max = maximum; Min = minimum; SD = standardní odchylka.

¹ 95% CI a p-hodnota jsou založeny na Rubinově pravidle; p-hodnota je jednostranná.

Poznámka: Výchozí hodnota je poslední hodnocení před zahájením léčby setmelanotidem v obou studiích.

Poznámka: Denní dotazník hladu se nepoužívá u pacientů <12 let nebo u pacientů s poruchou kognitivních funkcí, jak bylo hodnoceno zkoušejícím.

Na podporu účinku IMCIVREE na hubnutí došlo k obecnému číselnému zlepšení kardiometabolických parametrů, jako je krevní tlak, lipidy, glykemické parametry a obvod pasu.

Pediatrická populace

Studie 4 (RM-493-033)

Bezpečnost a účinnost setmelanotidu při léčbě pacientů ve věku 2 roky až <6 let s obezitou

způsobenou deficitem POMC nebo LEPR nebo BBS byly hodnoceny v jednoleté otevřené nekontrolované studii (studie 4 [RM-493-033]). Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 2 roky až < 6 let s BMI $\geq$ 97. percentil pro věk a pohlaví pomocí hodnocení růstového grafu a s tělesnou hmotností na počátku studie nejméně 15 kg.

Způsobilí pacienti vstoupili do studie a byl jim podáván setmelanotid. Do studie bylo zařazeno dvanáct pacientů, kteří jsou zahrnuti do analýz účinnosti. Vzhledem k uspořádání studie a malé velikosti vzorku je třeba výsledky účinnosti pečlivě posoudit.

Ve studii 4 splnilo primární cílový parametr 85,7 % pacientů s obezitou způsobenou deficitem POMC nebo LEPR a 80,0 % pacientů s BBS, přičemž po 1 roce léčby setmelanotidem bylo dosaženo $\geq$ 0,2% snížení Z-skóre BMI (tabulka 21). Průměrná procentuální změna BMI oproti výchozímu stavu do 52. týdne u pacientů s obezitou způsobenou deficitem POMC nebo LEPR činila -25,597 % a u pacientů s BBS -9,719 % (tabulka 22).

Tabulka 21 Z-skóre BMI – podíl všech pacientů, pacientů s obezitou způsobenou deficitem POMC nebo LEPR, pacientů s BBS ve věku 2 roky až < 6 let, u nichž bylo po 1 roce dosaženo snížení hodnoty Z-skóre BMI alespoň o 0,2 oproti výchozímu stavu (studie 4 [populace s hodnocením bezpečnosti])

Parametr	Statistika ¹	Pacienti s deficitem POMC nebo LEPR (n = 7)	Pacienti s BBS (n = 5)	Celkem (n = 12)
Pacienti, u nichž bylo po 1 roce dosaženo snížení hodnoty Z-skóre BMI alespoň o 0,2	n %	6 85,7	4 80,0	10 83,3
	95% CI ¹	(54,1; 100)	(28,4; 99,5)	(58,7; 99,8)

¹ Oboustranný 95% CI byl vypočten pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody.

Tabulka 22 Procentuální změna BMI oproti výchozímu stavu po 1 roce (studie 4 [populace s hodnocením bezpečnosti])

Parametr	Statistika	Pacienti s deficitem POMC nebo LEPR (n = 7)	Pacienti s BBS (n = 5)	Celkem (n = 12)
Výchozí hodnota	n	7	5	12
	Průměr (SD)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
	Medián	32,196	22,986	28,670
	Min., max.	25,99; 42,54	19,31; 29,04	19,31; 42,54
Skutečná změna od výchozího stavu do 1 roku	n	6	5	11
	Průměr (SD)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
	Medián	-9,237	-2,191	-4,940
	Min., max.	-11,16; -2,65	-4,94; 0,58	-11,16; 0,58
Procentuální změna od výchozího stavu do 1 roku (%)	n	6	5	11
	Průměr (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)
	Medián	-23,237	-8,978	-21,624
	Min., max.	-39,28; -8,24	-21,62; 2,54	-39,28; 2,54

Ve studii 4 vedla přibližně 52týdenní léčba setmelanotidem ke klinicky významnému snížení Z-skóre BMI u pacientů s obezitou způsobenou deficitem POMC nebo LEPR o -5,185 a u pacientů s BBS o -1,331. Průměrné snížení oproti výchozímu stavu v procentech 95. percentilu pro BMI pro věk a pohlaví činilo u pacientů s obezitou způsobenou deficitem POMC nebo LEPR -47,595 % a u pacientů s BBS -14,462 %.

V klinických studiích bylo 44 pacientů léčených setmelanotidem ve věku 2 roky až 17 let na počátku studie (21 pacientů s deficitem POMC, PCSK1 nebo LEPR a 33 pacientů s BBS). Celkově lze říci, že účinnost a bezpečnost u těchto mladších pacientů vykazovala podobné tendence jako u starších hodnocených pacientů, přičemž bylo prokázáno zdánlivě významné snížení BMI. U pacientů, kteří ještě nedokončili svůj růst, byla během období studie pozorována tendence k náležité progresi v pubertálním vývoji a nárůstu výšky.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií se setmelanotidem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě poruch chuti k jídlu a obecné výživy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrná $C_{max,ss}$, AUC_{tau} v ustáleném stavu a údolní koncentrace setmelanotidu při dávce 3 mg podávané subkutánně jinak zdravým dobrovolníkům s obezitou ($N = 6$) jednou denně po dobu 12 týdnů činily 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml a 6,77 ng/ml. Plazmatických koncentrací setmelanotidu v ustáleném stavu bylo dosaženo během 2 dnů každodenního podávání 1–3 mg setmelanotidu. Nahromadění setmelanotidu v systémovém oběhu během podávání jednou denně po dobu 12 týdnů bylo přibližně 30 %. AUC a C_{max} setmelanotidu se po subkutánním podání vícero dávek v navrhovaném rozsahu dávkování (1–3 mg) zvyšovaly úměrně.

Byl proveden populační FK model sestávající ze 410 subjektů shromážděných z 11 studií. Tyto subjekty poskytly 7087 pozorování, z nichž u 6847 vzorků se nacházely kvantifikovatelné koncentrace setmelanotidu. FK údaje pocházely převážně od 271 dospělých a 87 dospívajících (ve věku 12 až < 18 let). Dále se jednalo o 41 dětí ve věku 6 až < 12 let a 11 dětí ve věku 2 roky až < 6 let. Populace sestávala ze 166 mužů a 244 žen ve věku od 2 do 78 let (průměr = 29,7 roku) a s tělesnou hmotností v rozmezí od 17,8 do 246 kg (průměr = 113 kg). Souhrnná populace zahrnovala 329 subjektů s deficitem POMC, PCSK1 nebo LEPR, BBS nebo jinými vzácnými genetickými chorobami vedoucími k obezitě (80,2 %) a 81 subjektů bez deficitu POMC, PCSK1 nebo LEPR, BBS nebo jiných vzácných genetických chorob vedoucích k obezitě (19,8 %); všechny subjekty bez deficitu POMC, PCSK1 nebo LEPR, BBS nebo jiných vzácných genetických chorob vedoucích k obezitě byly dospělé.

Absorpce

Po subkutánní injekci setmelanotidu se plazmatické koncentrace setmelanotidu v ustáleném stavu pomalu zvyšovaly a dosáhly maximální koncentrace v mediánu t_{max} 8,0 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost po subkutánním podání setmelanotidu nebyla u lidí zkoumána. Odhadovaná interindividuální variabilita (CV%) z konečného populačního FK modelu byla 39,9 % (CI/F).

Farmakokinetika setmelanotidu u pacientů s BBS byla podobná té, která byla získána v populaci pacientů s deficitem POMC, PCSK1 a LEPR, což naznačuje, že samotný stav onemocnění neovlivňuje farmakokinetiku setmelanotidu.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem setmelanotidu po subkutánním podávání setmelanotidu v dávce 3 mg jednou denně byl odhadnut z populačního FK modelu na hodnotu 75,2 l. Setmelanotid se váže na lidský plazmatický protein ze 79,1 %.

Experimenty *in vitro* naznačují, že setmelanotid není substrátem OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ani OCT2.

Údaje *in vitro* naznačují, že je velmi nepravděpodobné, že by byl setmelanotid substrátem P-gp nebo BCRP.

Biotransformace

Zdálo se, že setmelanotid není metabolizován jaterními mikrozomy nebo hepatocyty nebo ledvinovými mikrozomy u potkana, opice nebo člověka.

Eliminace

Efektivní poločas eliminace setmelanotidu ($t_{1/2}$) byl přibližně 11 hodin. Průměrná zdánlivá clearance setmelanotidu po subkutánním podávání setmelanotidu v dávce 3 mg jednou denně byla odhadnuta z populačního FK modelu na hodnotu 7,15 l/h.

Přibližně 39 % podané dávky setmelanotidu bylo vyloučeno v nezměněné formě v moči během 24hodinového intervalu dávkování po subkutánním podávání 3 mg jednou denně.

Linearita/nelinearita

AUC a C_{max} setmelanotidu se po subkutánním podání vícero dávek v rozsahu od 0,5 mg do 5 mg zvyšovaly přibližně lineárně s dávkou.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Setmelanotid byl hodnocen u pediatrických pacientů (ve věku 2 roky až 17 let). Simulace z populačních FK analýz naznačují nepatrně vyšší expozici u mladších pacientů (kteří mají rovněž nižší tělesnou hmotnost) a poskytují podpůrné důkazy pro režim dávkování u pacientů ve věku 2 roky a starších.

Starší pacienti

Dostupné údaje u malého vzorku starších pacientů nenaznačují žádné výrazné změny v expozici setmelanotidu se zvyšujícím se věkem. Tyto údaje jsou však příliš omezené na to, aby bylo možné vyvodit jednoznačné závěry.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetická analýza ukázala o 12 %, 26 % a 49 % nižší clearance (CL/F) setmelanotidu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, v tomto pořadí, ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Deficit POMC, včetně deficitu PCSK1, a deficit LEPR

U pacientů s lehkou (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m²) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) není potřeba žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2). Setmelanotid nemá být podáván pacientům v konečném stádiu onemocnění ledvin (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2).

Bardetův-Biedlův syndrom

U pacientů s lehkou (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) není potřeba žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2). Setmelanotid nemá být podáván pacientům v konečném stádiu onemocnění ledvin (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Setmelanotid je stabilní v hepatocytech potkana a opice, a proto nebyla provedena studie u pacientů s poruchou funkce jater. Setmelanotid se nemá podávat pacientům s poruchou funkce jater.

Tělesná hmotnost

Hodnota CL/F setmelanotidu se lišila v závislosti na tělesné hmotnosti dle fixního alometrického vztahu.

Pohlaví

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice setmelanotidu na základě pohlaví.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogenity, fertility, teratogenity nebo postnatálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Vývojová reprodukční studie u králíků odhalila zvýšení embryofetální resorpce a post-implantační ztráty u březích samic králíka ošetřených setmelanotidem. Tyto účinky se přičítaly extrémnímu snížení konzumace potravy matkou souvisejícímu s primárním farmakodynamickým působením setmelanotidu. Podobné snížení konzumace potravy a s ním související embryofetální ztráta nebyly pozorovány ve vývojové reprodukční studii u potkanů. U žádného z těchto druhů nebyly pozorovány teratogenní účinky.

V mléce potkanů byly 2 hodiny po subkutánní injekci pozorovány koncentrace setmelanotidu související s dávkou ve fázi před odstavením ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů. V plazmě kojených mláďat nebyly při jakékoli dávce detekovány žádné kvantifikovatelné koncentrace setmelanotidu.

Oproti primátům byly u potkanů a miniprasat pozorovány variabilní kardiovaskulární účinky, jako je zvýšená srdeční frekvence a krevní tlak. Důvod těchto mezidruhových rozdílů zůstává nejasný. U potkanů byly na dávce závislé účinky setmelanotidu na srdeční frekvenci a krevní tlak spojeny se zvýšením tonu sympatiku a zjistilo se, že se při opakovaném každodenním podávání dávky postupně zmenšují.

U dospělých potkanů a opic byla po dlouhodobém podávání pozorována minimální cytoplazmatická vakuolizace v choroidálním plexu související s pomocnou látkou mPEG-DSPE. Vakuolizace v choroidálním plexu nebyla pozorována u juvenilních potkanů ošetřovaných setmelanotidem/mPEG-DSPE od 7. do 55. postnatálního dne v dávce rovnající se 9,5násobku lidské dávky mPEG-DSPE od 3 mg setmelanotidu na bázi mg/m²/den.

Dostupné údaje o karcinogenitě u myši Tg.rasH2 naznačují, že setmelanotid/mPEG-DSPE nepředstavuje karcinogenní riziko pro pacienty, přičemž bezpečnostní rozpětí pro setmelanotid je 17 na základě AUC a rozpětí dávky pro mPEG-DSPE je 16 na bázi mg/m²/den, při klinické dávce

3 mg/den. Vzhledem k nepřítomnosti pro-karcinogenních obav na základě dostupných neklinických a klinických údajů o setmelanotidu nebyla provedena 2letá studie karcinogenity u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl MPEG-DSPE
Sodná sůl karmelosy
Mannitol
Fenol
Benzylalkohol
Dihydrát dinatrium-edetátu
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním použití

28 dnů nebo do data použitelnosti (podle toho, co nastane dříve)

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dnů při teplotě 2–30 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při teplotě 2 °C až 30 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřené injekční lahvičky lze uchovávat při pokojové teplotě, která nesmí přesáhnout 30 °C, po dobu až 30 dnů.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2R vícedávková injekční lahvička z čirého skla typu I s bromobutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Balení:

- 1 vícedávková injekční lahvička.
- 10 vícedávkových injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek IMCIVREE se má vyndat z chladničky přibližně 15 minut před podáním. Alternativně mohou pacienti přípravek před podáním zahřát válením lahvičky opatrně mezi dlaněmi svých rukou po dobu 60 sekund.

Přípravek IMCIVREE je nutné před každou injekcí prohlédnout a roztok se nemá používat, jestliže je zakalený nebo obsahuje částice.

Je-li přípravek IMCIVREE vystaven teplotám $> 30^{\circ}\text{C}$, má se zlikvidovat a nesmí se používat.

Vždy použijte na každou injekci novou injekční stříkačku, abyste zabránili kontaminaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Evropské unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMCIVREE 10 mg/ml injekční roztok
setmelanotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje v 1 ml injekčního roztoku setmelanotidum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sodná sůl MPEG-DSPE, sodná sůl karmelosy, mannitol, fenol, benzylalkohol, dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

1 vícedávková injekční lahvička (1 ml).

10 vícedávkových injekčních lahviček (1 ml).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před

světlem.

Neotevřená injekční lahvička
Uchovávejte v chladničce.

Po otevření
Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Zlikvidujte za 28 dní.
Datum otevření:

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IMCIVREE

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IMCIVREE 10 mg/ml injekce
setmelanotidum
Pro s.c. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Vícedávková injekční lahvička (1 ml)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

IMCIVREE 10 mg/ml injekční roztok setmelanotidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IMCIVREE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat
3. Jak se přípravek IMCIVREE používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMCIVREE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IMCIVREE a k čemu se používá

Přípravek IMCIVREE obsahuje léčivou látku setmelanotid. Používá se u dospělých a dětí ve věku 2 roky a více k léčbě obezity způsobené určitými genetickými poruchami, které ovlivňují to, jak mozek ovládá pocity hladu.

Genetické poruchy, k jejichž léčbě se tento léčivý přípravek používá, jsou:

- Bardetův-Biedlův syndrom (BBS),
- obezita způsobená deficitem POMC (proopiomelanokortinu),
- obezita způsobená deficitem PCSK1 (proproteinová konvertáza subtilisin/kexin typu 1),
- obezita způsobená deficitem LEPR (leptinový receptor).

Lidé s těmito poruchami mají nedostatek určitých přirozených látek, které se účastní ovládání chuti k jídlu, nebo u nich tyto látky nefungují správně. To zvyšuje míru hladu a vede k obezitě. Tento léčivý přípravek pomáhá obnovit ovládání chuti k jídlu a snižuje příznaky tohoto stavu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat

Nepoužívejte přípravek IMCIVREE

- jestliže jste alergický(á) na setmelanotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku IMCIVREE se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Než zahájíte léčbu tímto léčivým přípravkem a během ní by Vám měl lékař vyšetřit kůži, zda se na ní nevyskytují znaménka nebo tmavé oblasti. Při používání tohoto léčivého přípravku se Vám může na kůži vytvořit více znamének nebo tmavých skvrn. Kontrola před zahájením léčby Vám pomůže zjistit, která znaménka jsou nová a objevila se po užívání tohoto léčivého přípravku.

U pacientů mužského pohlaví je velmi častý (může postihnout více než 1 osobu z 10) výskyt spontánní erekce penisu během užívání tohoto léčivého přípravku. Pokud erekce trvá déle než 4 hodiny, vyhledejte prosím akutně lékařskou pomoc. Dlouhotrvající erekce (priapismus) mohou snížit Vaši schopnost dosáhnout erekce v budoucnu, pokud zůstanou neléčené.

Děti

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 2 let, protože o použití u těchto dětí nejsou k dispozici žádné informace.

Další léčivé přípravky a přípravek IMCIVREE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Podávání přípravku IMCIVREE v těhotenství nebo když se snažíte otěhotnět se nedoporučuje, neboť u těhotných žen nebyl studován. Úbytek tělesné hmotnosti během těhotenství může dítě poškodit.

Jestliže kojíte, před užitím tohoto léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere přínosy a rizika užívání přípravku IMCIVREE v tomto období.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek by neměl mít žádný účinek na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek IMCIVREE obsahuje benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg benzylalkoholu v 1 ml, což odpovídá 1 mg v jednom mg Vaší dávky.

Benzylalkohol je spojován s rizikem závažných nežádoucích účinků u malých dětí (mladších než 3 roky). Existuje větší pravděpodobnost, že by se jim benzylalkohol mohl hromadit v těle (tzv. „metabolická acidóza“), což vede k problémům s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“). U dětí ve věku 2 let má jejich lékař sledovat, zda se u nich neobjeví příznaky tohoto hromadění (včetně zrychleného srdečního tepu, zrychleného dýchání nebo zmatenosti).

Benzylalkohol může způsobovat alergické reakce.

Jestliže jste těhotná nebo kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Je to důležité proto, že benzylalkohol se může ve Vašem těle hromadit a může způsobovat nežádoucí účinky (zvané „metabolická acidóza“).

Jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Je to důležité proto, že benzylalkohol se může ve Vašem těle hromadit a může způsobovat nežádoucí účinky (zvané „metabolická acidóza“).

Přípravek IMCIVREE obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IMCIVREE používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek IMCIVREE se podává subkutánní injekcí jednou denně, na počátku dne. Tento léčivý přípravek je určený k dlouhodobému podávání.

Váš lékař Vám doporučí správnou dávku k podání injekcí.

Obezita s deficitem proopiomelanokortinu, obezita s deficitem proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 1 a obezita s deficitem leptinového receptoru.

Pro dospělé a děti ve věku 12 let nebo více jsou doporučené dávky následující:

Léčebný týden	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týden 1-2	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 3 a dále	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně
Není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

U dětí ve věku 6 až < 12 let jsou doporučené dávky tyto:

Týden léčby	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týden 1-2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3-4	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5 a dále	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně

U dětí ve věku 2 roky až < 6 let jsou doporučené dávky tyto:

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
< 20 kg		
Týden 1 a dále	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
20–< 30 kg		
Týden 1-2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
30–< 40 kg		
Týden 1-2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3-4 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně
≥ 40 kg		
Týden 1-2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3-4 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5-6 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně
Týden 7-8 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Týden 9 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na předchozí úroveň dávky. Pokud jsou nežádoucí účinky snižené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, není třeba žádná úprava dávky.

U **dospělých a dětí ve věku 12 až 17 let** s těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené dávky následující:

Týden léčby	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týden 1-2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3 a dále (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně
Není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pokud nejsou nežádoucí účinky počáteční dávky 0,5 mg přijatelné, bude dávka snížena na 0,25 mg (0,025 ml). Pokud jsou nežádoucí účinky při dávce 0,25 mg jednou denně přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následující dávky přijatelné, dávka se sníží na předchozí úroveň dávky. Pokud jsou nežádoucí účinky snižené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud nejsou nežádoucí účinky při dávce 3 mg přijatelné, bude dávka snížena na 2,5 mg a budete pokračovat touto dávkou.

U **pacientů ve věku 6 až <12 let** s těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené dávky následující:

Týden léčby	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týden 1-2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3-4 (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5 a dále (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně

Pokud nejsou nežádoucí účinky při počáteční dávce 0,25 mg přijatelné, léčba má být přerušena.

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na předchozí úroveň dávky. Pokud jsou nežádoucí účinky snižené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud nejsou nežádoucí účinky při dávce 2 mg přijatelné, bude dávka snížena na 1 mg a budete pokračovat v této dávce.

U **dětí ve věku 2 roky až <6 let** s těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené dávky následující:

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
< 20 kg		
Týden 1 a dále	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
20–< 30 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně

Týden 3 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
30–< 40 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
≥ 40 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5–6 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 7 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně

Pokud nejsou nežádoucí účinky při počáteční dávce 0,25 mg přijatelné, léčba má být přerušena.

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na předchozí úroveň dávky. Pokud jsou nežádoucí účinky snížené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Bardetův-Biedlův syndrom

U **dospělých a dětí ve věku 16 let nebo více** jsou doporučené dávky následující:

Léčebný týden	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týden 1-2	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Týden 3 a dále (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pokud nejsou nežádoucí účinky úvodní 2mg dávky přijatelné, sníží se na 1 mg (0,1 ml). Pokud jsou nežádoucí účinky dávky 1 mg jednou denně přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na předchozí úroveň dávky. Pokud jsou nežádoucí účinky snížené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud nejsou nežádoucí účinky dávky 3 mg přijatelné, bude dávka snížena na 2 mg a budete pokračovat v této dávce.

Pro **děti ve věku od 6 do méně než 16 let** jsou doporučené dávky následující:

Léčebný týden	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týden 1	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 2 (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Týden 3 a dále (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pokud nejsou nežádoucí účinky počáteční dávky 1 mg přijatelné, bude dávka snížena na 0,5 mg (0,05 ml). Pokud jsou nežádoucí účinky dávky 0,5 mg přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na úroveň předchozí dávky.

Pokud jsou nežádoucí účinky snížené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud nejsou nežádoucí účinky dávky 3 mg přijatelné, bude dávka snížena na 2 mg a budete pokračovat v této dávce.

U dětí ve věku 2 roky až < 6 let jsou doporučené dávky tyto:

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
< 20 kg		
Týden 1 a dále	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
20–< 30 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
30–< 40 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–4 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně
≥ 40 kg		
Týden 1–2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3–4 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 5–6 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně
Týden 7–8 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Týden 9 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na předchozí úroveň dávky. Pokud jsou nežádoucí účinky snížené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

U pacientů s lehkým nebo středně těžkým onemocněním ledvin není třeba měnit dávkovací režim.

Pro dospělé a děti ve věku 16 až 17 let s těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené dávky následující:

Léčebný týden	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týdny 1-2	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 3 a dále (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Pokud dávka nestačí a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně
Pokud dávka nestačí a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2,5 mg jednou denně	0,25 ml jednou denně
Pokud dávka nestačí a nežádoucí účinky jsou přijatelné	3 mg jednou denně	0,3 ml jednou denně

Pokud nejsou nežádoucí účinky počáteční dávky 0,5 mg přijatelné, bude dávka snížena na 0,25 mg (0,025 ml). Pokud jsou nežádoucí účinky dávky 0,25 mg jednou denně přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na úroveň předchozí dávky. Pokud jsou nežádoucí účinky snížené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud nejsou nežádoucí účinky dávky 3 mg přijatelné, bude dávka snížena na 2,5 mg a budete pokračovat v této dávce.

Pro **děti ve věku od 6 do méně než 16 let** s těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené dávky následující:

Léčebný týden	Denní dávka v mg	Objem k podání injekcí
Týdny 1-2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3-4 (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5 a dále (pokud jsou nežádoucí účinky přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Pokud dávka nestačí a nežádoucí účinky jsou přijatelné	2 mg jednou denně	0,2 ml jednou denně

Pokud nejsou nežádoucí účinky počáteční dávky 0,25 mg přijatelné, má být léčba přerušena.

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na úroveň předchozí dávky.

Pokud jsou nežádoucí účinky snížené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Pokud nejsou nežádoucí účinky dávky 2 mg přijatelné, bude dávka snížena na 1 mg a budete pokračovat v této dávce.

U **dětí ve věku 2 roky až <6 let** s těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené dávky následující:

Tělesná hmotnost pacienta / léčebný týden	Denní dávka	Objem k podání injekcí
< 20 kg		
Týden 1 a dále	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
20–< 30 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
30–< 40 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
≥ 40 kg		
Týden 1–2	0,25 mg jednou denně	0,025 ml jednou denně
Týden 3–4 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	0,5 mg jednou denně	0,05 ml jednou denně
Týden 5–6 (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1 mg jednou denně	0,1 ml jednou denně
Týden 7 a dále (není-li dávka dostačující a nežádoucí účinky jsou přijatelné)	1,5 mg jednou denně	0,15 ml jednou denně

Pokud nejsou nežádoucí účinky při počáteční dávce 0,25 mg přijatelné, léčba má být přerušena.

Pokud po počáteční dávce nejsou nežádoucí účinky následné dávky přijatelné, dávka se sníží na předchozí úroveň dávky. Pokud jsou nežádoucí účinky snížené dávky přijatelné, bude se dávka dále zvyšovat.

Váš lékař by měl pravidelně kontrolovat, jak dobře tento léčivý přípravek působí, a může Vám dle potřeby upravit dávku. U rostoucích dětí a dospívajících je třeba sledovat dopad úbytku tělesné hmotnosti na růst a vývoj.

Tento léčivý přípravek je určen k dlouhodobému používání. Ukončení používání nebo nepravidelné používání může vést k návratu nebo zhoršení Vašich příznaků. Ujistěte se, že pečlivě dodržujete režim dávkování dle pokynů Vašeho lékaře nebo lékárníka.

Jak podávat injekci přípravku IMCIVREE

Přípravek IMCIVREE se podává injekcí do tukové vrstvy pod kůží na břiše. Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám ukážou, jak se to dělá. Jakmile Vám půjde podání injekce sobě nebo Vašemu dítěti dobře, budete to moci provádět doma.

Přípravek IMCIVREE se má injikovat na počátku dne, aby se maximalizovalo snížení hladu během bdělého stavu. Přípravek IMCIVREE lze podávat bez ohledu na načasování jídla.

Před podáním injekce přípravku IMCIVREE si prosím přečtěte pečlivě následující pokyny.

1. krok Příprava na injekci

- Připravte si pomůcky, které budete potřebovat, a umístěte je na čistý, rovný povrch.

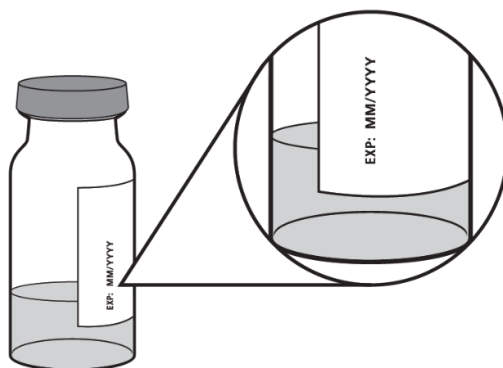
Budete potřebovat tyto pomůcky, které se dodávají samostatně:



- Umyjte si ruce mýdlem a teplou vodou.
- Otevřete balení 2 alkoholových tamponů a gázového kompresu.

2. krok Prohlédněte si injekční lahvičku

- Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku injekční lahvičky, které je uvedeno za „EXP“: MM/RRRR.

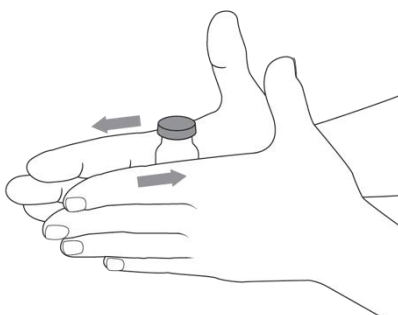


- Kapalina by měla být čirá až nažloutlá.

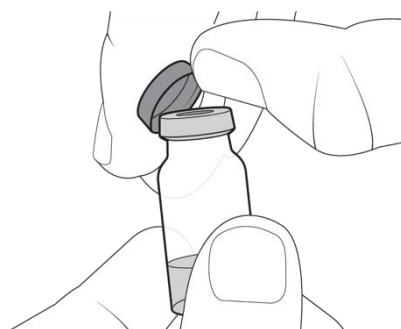
- Nepoužívejte přípravek jestliže:
 - uplynula doba použitelnosti,
 - je kapalina zakalená,
 - v injekční lahvičce plavou částice,
 - je plastový uzávěr na nové injekční lahvičce prasklý nebo chybí,
 - byla injekční lahvička uchovávána při teplotách vyšších než 30 °C.

3. krok Příprava injekční lahvičky

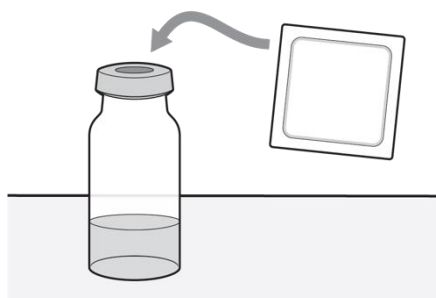
- Před použitím nechte injekční lahvičku dosáhnout pokojové teploty. Můžete to udělat tak, že injekční lahvičku vyjmete z chladničky 15 minut před injekcí nebo ji budete opatrně válet mezi svými dlaněmi po dobu 60 sekund.
- Nepoužívejte teplou vodu, mikrovlnnou troubu ani žádný jiný přístroj k zahřátí injekční lahvičky.
- Lahvičku neprotřepávejte.



- Používáte-li novou injekční lahvičku, sejměte plastové víčko a vyhoďte ho do domácího odpadu.



- Očistěte vrchní část šedé zátky injekční lahvičky alkoholovým tamponem. Použitý alkoholový tampon vyhoďte do domácího odpadu.
- Nevytahujte zátku z injekční lahvičky.

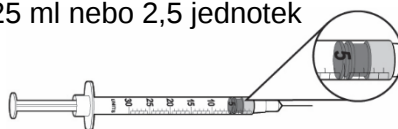


4. krok Příprava injekční stříkačky

- Pro dávky 0,25 mg (0,025 ml nebo 2,5 jednotek) použijte 0,3ml injekční stříkačku s 0,5 (polovičními) jednotkovými dílky stupnice a jehlu o velikosti 29 až 31 s délkou jehly 6 až

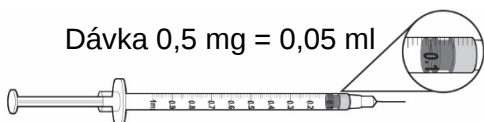
13 mm, vhodnou pro injekci pod kůži.

Dávka 0,25 mg = 0,025 ml nebo 2,5 jednotek

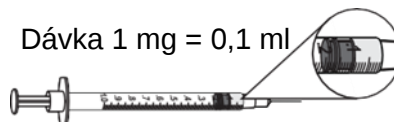


- Pro dávky 0,5 mg až 3 mg (0,05 ml až 0,3 ml) použijte 1ml injekční stříkačku s 0,01ml dávkovací stupnicí a jehlu o velikosti 28 až 29 s délkou jehly 6 až 13 mm, vhodnou pro injekci pod kůži.

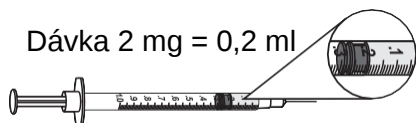
Dávka 0,5 mg = 0,05 ml



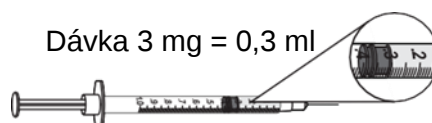
Dávka 1 mg = 0,1 ml



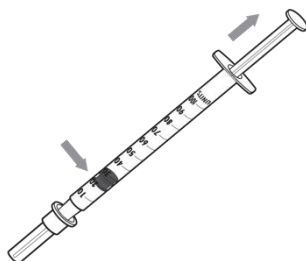
Dávka 2 mg = 0,2 ml



Dávka 3 mg = 0,3 ml

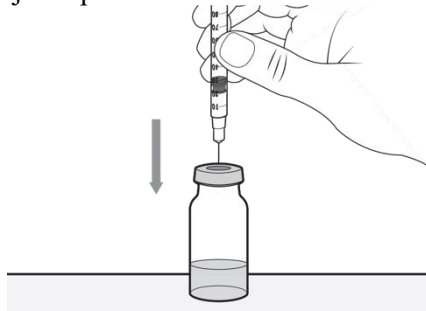


- Nechte ochranný kryt jehly nasazený a zatáhněte za píst, abyste stříkačku naplnili vzduchem

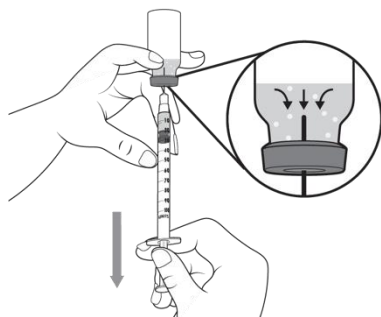


odpovídajícím obsahu léčivého přípravku, který se má použít.

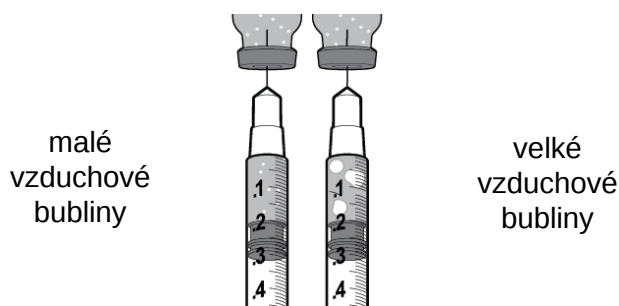
- Sundejte ochranný kryt jehly ze stříkačky. Stáhněte kryt přímo pryč a směrem od Vašeho těla.
- Položte injekční lahvičku svisle na rovný povrch. Držte injekční stříkačku a umístěte ji přímo nad injekční lahvičku. Zaveďte jehlu přímo dolů do středu šedé zátky injekční lahvičky.



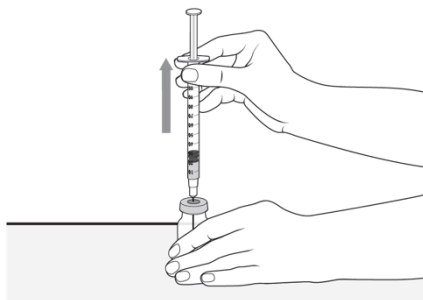
- Zatlačte píst směrem dolů, abyste injikovali vzduch ze stříkačky do lahvičky.
- Aniž byste vytahovali jehlu, převraťte injekční lahvičku dnem vzhůru.
- Ujistěte se, že je hrot jehly plně ponořen do kapaliny léčivého přípravku a není ve vzduchu nad kapalinou.



- Pomalu táhněte za píst, aby se stříkačka naplnila požadovaným množstvím přípravku pro Vaši dávku. Při odměřování své dávky se ujistěte, že jednotky odečítáte od konce, který je nejbližší černé pryžové zarážce.
- Nechte jehlu v injekční lahvičce a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce velké vzduchové bubliny.



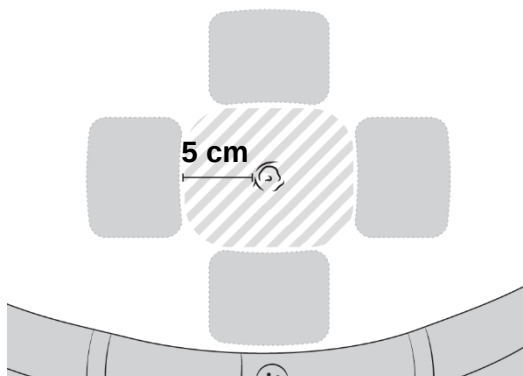
- Jestliže uvidíte vzduchové bubliny, bude třeba je ze stříkačky odstranit. Odstranění:
 - Jemně poklepejte prstem na bok stříkačky, aby se vzduchová bublina posunula k horní části injekční stříkačky.
 - Vyprázdněte injekční stříkačku zpět do lahvičky.
 - Podle výše uvedených kroků stříkačku znovu naplňte. Tentokrát táhněte za píst pomaleji a ujistěte se, že je hrot jehly po celou dobu plně ponořen do kapaliny v injekční lahvičce, aby se snížilo riziko vzduchových bublin.
- Jakmile nejsou v injekční stříkačce žádné velké vzduchové bubliny, umístěte injekční lahvičku svisle na pevný povrch.
- Jednou rukou držte injekční lahvičku a mezi konečky prstů druhé ruky držte tělo stříkačky. Vytáhněte jehlu přímo nahoru, pryč z lahvičky.



- Položte stříkačku na pevný povrch, ujistěte se, že se jehla nedotýká povrchu. Nevracejte kryt na jehlu.

5. krok Příprava místa injekce

- Zvolte si oblast na břiše k podání injekce.
 - Místo injekce každý den měňte.
 - Ujistěte se, že je místo injekce vzdáleno nejméně 5 cm od pupíku.
 - Nepodávejte injekci do místa, které je červené, oteklé nebo podrážděné.



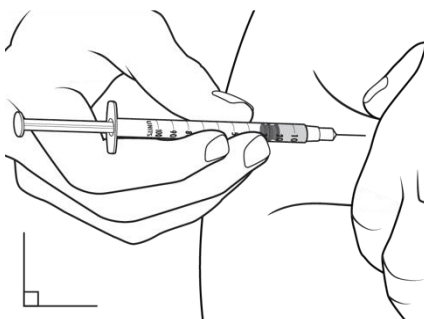
- Kruhovým pohybem očistěte zvolené místo injekce druhým alkoholovým tamponem.
- Ponechte kůži cca 10 sekund oschnout.
- Nedotýkejte se očištěné oblasti, neovívejte ji ani na ni nefoukejte.

6. krok Podání injekce přípravku IMCIVREE

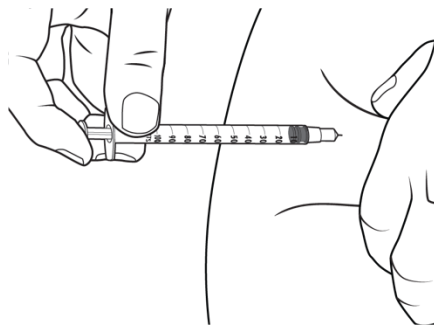
- Uchopte injekční stříkačku mezi palec a ukazovák ruky, se kterou píšete.
- Palcem a ukazovákem druhé ruky jemně vytvořte kožní řasu z cca 5 cm kůže. Ujistěte se, že kožní řasu stále držíte, dokud nebude aplikace injekce dokončena.



- Držte střed injekční stříkačky v 90° úhlu ke kůži a zatlačte jehlu přímo do místa injekce a ujistěte se, že jste jehlu zavedli celou.
 - Při zavádění jehly nedržte píst ani na něj netlačte.



- Držte tělo injekční stříkačky mezi palcem a prostředníčkem a ukazovákem pomalu stlačujte píst, abyste injikovali léčivý přípravek.



- Po injikování přípravku IMCIVREE počítejte do 5, abyste se ujistili, že všechny léčivý přípravek opustil stříkačku.
- Uvolněte kožní řasu a vytáhněte jehlu.
- Pomocí gázového kompresu jemně zatlačte na místo injekce a poté gázový kompres vyhoďte do domácího odpadu.
- Použitou injekční stříkačku dejte do nádoby na ostré předměty. Nevyhazujte ji do domácího odpadu.
- Pokud je v injekční lahvičce zbytek léčivého přípravku, vložte ji zpět do krabičky a uchovávejte ji buď v chladničce, nebo na bezpečném místě při teplotě méně než 30 °C až do doby další dávky.

Jestliže jste použil(a) více přípravku IMCIVREE, než jste měl(a)

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě použili více přípravku IMCIVREE, než jste měli, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IMCIVREE

Pokud si zapomenete podat injekci přípravku, vynechejte uvedenou dávku a injikujte si svou další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek IMCIVREE

Jestliže přestanete používat tento léčivý přípravek, může se Váš hlad vrátit a Vaše tělesná hmotnost může přestat klesat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- tmavé oblasti nebo skvrny na kůži,
- bolest, vznik modřin nebo zánět (zčervenání a/nebo otok) v místě injekce,
- pocit únavy,
- pocit na zvracení nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- spontánní erekce penisu,
- zvýšené erekce penisu,
- kožní novotvar

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- suchá, červená nebo svědivá kůže,
- vyrážka,
- léze na Vaší kůži,
- padání vlasů,

- pocit slabosti,
- bolest,
- sucho v ústech,
- problémy s trávením,
- průjem,
- pocit zácpy,
- bolest břicha,
- pálení žáhy,
- pocit závratě,
- nepříjemný pocit v ženských pohlavních orgánech,
- potíže se spánkem,
- pocit deprese,
- změna sexuálního vzrušení,
- zvýšená sexuální touha,
- nadměrný počet eozinofilů, což je typ bílých krvinek,
- bolest zad,
- svalové křeče,
- kašel

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- zarudnutí kůže,
- linky nebo pruhy na Vaší kůži,
- zvýšené pocení,
- abnormální rozvrstvení tukové tkáně,
- svědivá vyrážka,
- šupinatá kůže,
- citlivost na teplo nebo chlad,
- třesavka,
- pocit chladu,
- pocit horka,
- změna barvy dásní,
- nadýmání břicha,
- zvýšená tvorba slin,
- plynatost,
- krevní testy prokazující zvýšenou hladinu jaterních enzymů,
- ospalost,
- migrénová bolest hlavy,
- ztráta nebo změna čichu,
- poruchy chuti,
- neschopnost ženy dosáhnout nebo udržet sexuální vzrušení,
- nepříjemný pocit nebo citlivost v oblasti genitálií,
- snížená sexuální touha,
- porucha ženských pohlavních orgánů,
- bolest při menstruaci,
- porucha spánku,
- noční můry,
- ploché, barevné znaménko na kůži,
- bolesti kloubů,
- zívání,
- rýma,
- bolest svalů nebo kostí,
- bolest horních nebo dolních končetin,
- krevní testy prokazující zvýšené hladiny svalových enzymů,
- změna barvy bílé části očí,
- návaly horka,
- vertigo,
- poruchy chuti k jídlu,

- pocit žízně

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMCIVREE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek IMCIVREE se má uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C až do doby použitelnosti na krabičce. Alternativně lze přípravek IMCIVREE uchovávat při pokojové teplotě, ne vyšší než 30 °C, po dobu až 30 dnů nebo do doby použitelnosti, podle toho, co nastane dříve. Uchovávejte všechny injekční lahvičky (i ty otevřené) v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem. Po prvním použití injekční lahvičky ji po 28 dnech zlikvidujte.

Tento léčivý přípravek chraňte před mrazem.

Je-li přípravek IMCIVREE vystaven teplotám nad 30 °C, nepoužívejte ho a zlikvidujte ho podle místních pokynů. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete plovoucích částic nebo zakalenosti.

Vždy použijte na každou injekci novou injekční stříkačku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IMCIVREE obsahuje

- Léčivou látkou je setmelanotidum. Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje v 1 ml injekčního roztoku setmelanotidum 10 mg.

Dalšími složkami jsou:

- benzylalkohol (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat),
- sodná sůl MPEG-DSPE,
- sodná sůl karmelosy (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat),
- mannitol,
- fenol,
- dihydrát dinatrium-edetátu (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMCIVREE používat),
- voda pro injekci,
- kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
- hydroxid sodný (k úpravě pH).

Jak přípravek IMCIVREE vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IMCIVREE je čirý, bezbarvý až mírně zbarvený roztok.

Tento léčivý přípravek je dodáván v injekčních lahvičkách z čirého skla se zátkou a uzávěrem obsahujících 1 ml injekčního roztoku.

Přípravek IMCIVREE je k dispozici v baleních po 1 nebo 10 vícedávkových injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.