

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 10 mg setmelanotid.

Hvert hætteglas indeholder 10 mg setmelanotid i 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
1 ml opløsning indeholder 10 mg benzylalkohol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar til let opaliserende, farveløs til gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

IMCIVREE er indiceret til behandling af adipositas og til appetitkontrol i forbindelse med genetisk bekræftet Bardet-Biedls syndrom (BBS), biallel pro-opiomelanocortinmangel (POMC-mangel) med funktionstab, herunder PCSK1-mangel, eller biallel leptinreceptormangel (LEPR-mangel) hos voksne og børn over 6 år.

4.2 Dosering og administration

IMCIVREE bør ordineres og overvåges af en læge med ekspertise i behandling af adipositas med underliggende genetisk ætiologi.

Dosering

POMC-mangel, herunder PCSK1-mangel, og LEPR-mangel

Voksne og børn over 12 år

Hos voksne og børn fra 12 til 17 år er initialdosis 1 mg som subkutan injektion én gang dagligt i 2 uger. Hvis setmelanotid er veltolereret efter 2 uger (jf. pkt. 4.4), kan dosis øges til 2 mg som subkutan injektion én gang dagligt (tabel 1). Hvis dosisøgningen ikke tolereres, kan patienten bibeholde doseringen på 1 mg én gang dagligt.

Ønskes yderligere vægttab hos voksne patienter, kan dosis øges til 2,5 mg som subkutan injektion én gang dagligt. Hvis 2,5 mg én gang dagligt er veltolereret, kan dosis øges til 3 mg én gang dagligt (tabel 1).

Hvis vægten hos patienter fra 12 til 17 år holder sig over 90-percentilen ved 2 mg som subkutan injektion én gang dagligt, og yderligere vægttab ønskes, kan dosis øges til 2,5 mg, maksimalt 3 mg, én gang dagligt (tabel 1).

Tabel 1 Dosistitrering hos voksne og pædiatriske patienter på 12 år eller derover

Uge	Daglig dosis	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 2 mg én gang dagligt er veltolereret	2,5 mg én gang dagligt	0,25 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 2,5 mg én gang dagligt er veltolereret	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Pædiatrisk population (børn fra 6 til <12 år)

Hos patienter fra 6 til <12 år er initialdosis 0,5 mg som subkutan injektion én gang dagligt i 2 uger. Hvis dette er veltolereret efter 2 uger, kan dosis øges til 1 mg en gang dagligt. Hvis dosisøgningen ikke tolereres, kan pædiatriske patienter bibeholde doseringen på 0,5 mg én gang dagligt. Hvis en dosis på 1 mg er veltolereret efter 2 uger, kan dosis øges til 2 mg én gang dagligt. Hvis vægten forbliver over 90-percentilen ved 2 mg som subkutan injektion én gang dagligt, og der ønskes yderligere vægttab, kan dosis øges til 2,5 mg én gang dagligt (tabel 2).

Tabel 2 Dosistitrering hos pædiatriske patienter fra 6 til <12 år

Uge	Daglig dosis	Volumen, der skal injiceres
<i>Patienter fra 6 til <12 år</i>		
Uge 1-2	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt
Uge 3-5	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Uge 6 og frem	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 2 mg én gang dagligt er veltolereret	2,5 mg én gang dagligt	0,25 ml én gang dagligt

Den ordinerende læge bør regelmæssigt vurdere responsen på behandlingen med setmelanotid. Hos børn i voksenalderen bør vægttabets påvirkning af vækst og modning vurderes (se pkt. 4.4).

Vægttab og appetitkontrol forbundet med setmelanotid kan opretholdes, så længe behandlingen fortsættes uafbrudt. Hvis behandlingen seponeres, eller hvis overholdelsen af doseringsregimet ikke opretholdes, vil symptomerne på POMC- og LEPR-mangelforårsaget adipositas vende tilbage.

Bardet-Biedls syndrom

Voksne og børn over 16 år

Hos voksne og børn fra 16 til 17 år skal dosistitreringen i tabel 3 følges.

Tabel 3 Dosistitrering hos voksne og pædiatriske patienter på 16 år eller derover

Uge	Daglig dosis	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem (hvis 2 mg én gang dagligt er veltolereret)	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Hvis en initialdosis på 2 mg ikke tolereres, nedsættes dosen til 1 mg (0,1 ml) én gang dagligt. Hvis en dosis på 1 mg én gang dagligt tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis en dosis, der følger efter initialdosen, ikke tolereres, nedsættes den til det foregående dosisniveau. Hvis den nedsatte dosis tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Pædiatrisk population (børn på 6 til <16 år)

Hos patienter i alderen 6 til <16 år skal dosistitreringen i tabel 4 følges.

Tabel 4 Dosistitrering hos pædiatriske patienter i alderen 6 til <16 år

Uge	Daglig dosis	Volumen, der skal injiceres
Uge 1	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Uge 2 (hvis 1 mg én gang dagligt er veltolereret)	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem (hvis 2 mg én gang dagligt er veltolereret)	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Hvis en initialdosis på 1 mg ikke tolereres, nedsættes dosen til 0,5 mg (0,05 ml) én gang dagligt. Hvis en dosis på 0,5 mg én gang dagligt tolereres, øges dosen til 1 mg én gang dagligt, og der fortsættes med dosistitrering.

Hvis en dosis, der følger efter initialdosen, ikke tolereres, nedsættes den til det foregående dosisniveau. Hvis den nedsatte dosis tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Den ordinerende læge bør regelmæssigt vurdere responsen på behandlingen med setmelanotid. Hos børn i voksenalderen bør vægttabets påvirkning af vækst og modning vurderes (se pkt. 4.4).

Vægttab og appetitkontrol forbundet med setmelanotid kan opretholdes, så længe behandlingen fortsættes uafbrudt. Hvis behandlingen seponeres, eller hvis overholdelsen af doseringsregimet ikke opretholdes, vil symptomerne på adipositas og/eller appetit forårsaget af BBS vende tilbage.

Glemt dosis

Hvis en dosis springes over, bør patienten genoptage den ordinerede behandling med én daglig dosis ved næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Nyreinsufficiens

POMC-mangel, herunder PCSK1-mangel, og LEPR-mangel

Hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens (se pkt. 5.2) er der ikke behov for dosisjusteringer.

Hos voksne og børn fra 12 til 17 år med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2) skal dosistitreringen i tabel 5 følges.

Tabel 5 Dosistitrering hos voksne og børn på 12 år og derover med svær nyreinsufficiens

Uge	Daglig dosis	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem (hvis 0,5 mg én gang dagligt er veltolereret)	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 1 mg én gang dagligt er veltolereret	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 2 mg én gang dagligt er veltolereret	2,5 mg én gang dagligt	0,25 ml én gang dagligt

Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 2,5 mg én gang dagligt er veltolereret	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt
--	----------------------	------------------------

Hvis en initialdosis på 0,5 mg ikke tolereres, nedsættes den til 0,25 mg (0,025 ml) én gang dagligt. Hvis en dosis på 0,25 mg én gang dagligt tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis en dosis, der følger efter initialdosen, ikke tolereres, nedsættes den til det foregående dosisniveau. Hvis den nedsatte dosis tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Hos patienter fra 6 til <12 år med svær nyreinsufficiens skal dosistitreringen i tabel 6 følges.

Tabel 6 Dosistitrering hos børn fra 6 til <12 år med svær nyreinsufficiens

Uge	Daglig dosis	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,25 mg én gang dagligt	0,025 ml én gang dagligt
Uge 3-5 (hvis 0,25 mg én gang dagligt er veltolereret)	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt
Uge 6 og frem (hvis 0,5 mg én gang dagligt er veltolereret)	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 1 mg én gang dagligt er veltolereret	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt

Hvis en initialdosis på 0,25 mg ikke tolereres, bør behandlingen afbrydes.

Hvis en dosis, der følger efter initialdosen, ikke tolereres, nedsættes den til det foregående dosisniveau. Hvis den nedsatte dosis tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Setmelanotid er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet. Setmelanotid bør ikke administreres til patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Bardet-Biedls syndrom

Hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens (se pkt. 5.2) er der ikke behov for dosisjusteringer.

Hos voksne og børn fra 16 til 17 år med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2) skal dosistitreringen i tabel 7 følges.

Tabel 7 Dosistitrering hos voksne og børn fra 16 år eller derover med svær nyreinsufficiens

Uge	Daglig dosis	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem (hvis 0,5 mg én gang dagligt er veltolereret)	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 1 mg én gang dagligt er veltolereret	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 2 mg én gang dagligt er veltolereret	2,5 mg én gang dagligt	0,25 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 2,5 mg én gang dagligt er veltolereret	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Hvis en initialdosis på 0,5 mg ikke tolereres, nedsættes den til 0,25 mg (0,025 ml) én gang dagligt. Hvis en dosis på 0,25 mg én gang dagligt tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis en dosis, der følger efter initialdosen, ikke tolereres, nedsættes den til det foregående dosisniveau. Hvis den nedsatte dosis tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Hos patienter fra 6 til <16 år med svær nyreinsufficiens skal dosistitreringen i tabel 8 følges.

Tabel 8 Dosistitrering hos børn fra 6 til <16 år med svær nyreinsufficiens

Uge	Daglig dosis	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,25 mg én gang dagligt	0,025 ml én gang dagligt
Uge 3-5 (hvis 0,25 mg én gang dagligt er veltolereret)	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt
Uge 6 og frem (hvis 0,5 mg én gang dagligt er veltolereret)	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Hvis den kliniske respons er utilstrækkelig, og 1 mg én gang dagligt er veltolereret	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt

Hvis en initialdosis på 0,25 mg ikke tolereres, bør behandlingen afbrydes.

Hvis en dosis, der følger efter initialdosen, ikke tolereres, nedsættes den til det foregående dosisniveau. Hvis den nedsatte dosis tolereres, fortsættes der med dosistitrering.

Setmelanotid er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet. Setmelanotid bør ikke administreres til patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Setmelanotid er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Setmelanotid bør ikke administreres til patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population (<6 år)

Setmelanotids sikkerhed og effektive virkning hos børn under 6 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Selvom der ikke er observeret nogen åbenlyse aldersrelaterede forskelle, er data indsamlet fra ældre patienter ikke tilstrækkelige til at fastlægge, om de reagerer anderledes end yngre patienter. Der er ingen evidens, som tyder på, at særlige sikkerhedsforanstaltninger er nødvendige hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Administration

Til subkutan anvendelse.

Setmelanotid bør injiceres én gang dagligt først på dagen (for at maksimere appetitnedsættelsen i vågenperioden) uden hensyntagen til tidspunktet for måltiderne.

Setmelanotid bør injiceres subkutan i abdomenområdet i et nyt injektionsområde hver dag.

Inden behandlingen påbegyndes, bør sundhedspersoner instruere patienterne i korrekt injektionsteknik for at reducere risikoen for administrationsfejl som stikskader og ufuldstændig dosering. Se indlægssedlen for en fuldstændig administrationsvejledning med illustrationer.

Setmelanotid skal administreres med anvendelse af de sprøjtevolumener og kanylestørrelser, der vises i tabel 9.

Tabel 9 Sprøjte- og kanylestørrelse ved administration, inddelt efter setmelanotid-dosis

Setmelanotid-dosis	Sprøjte	Kanylens størrelse og længde
--------------------	---------	------------------------------

Til doser på: 0,25 mg (0,025 ml eller 2,5 enheder) én gang dagligt	0,3 ml-sprøjte med inddeling for hver 0,5 (halv) enhed	29 til 31 gauge 6 til 13 mm kanyle
Til doser på: 0,5 mg til 3 mg (0,05 ml til 0,3 ml) én gang dagligt	1 ml-sprøjte med inddeling for hver 0,01 ml dosis	28 til 29 gauge 6 til 13 mm kanyle

Se pkt. 6.6 for anvisninger for håndtering af IMCIVREE.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de(t) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overvågning af huden

Setmelanotid kan som følge af sin farmakologiske virkning medføre generaliseret øget hudpigmentation og mørkning af eksisterende nævi (se pkt. 4.8 og 5.1). Fuldkropshudundersøgelse bør foretages årligt for at overvåge eksisterende og nye hudpigmentforandringer før og under behandling med setmelanotid.

Puls- og blodtryksovervågning

Puls og blodtryk bør overvåges som klinisk standardpraksis ved hver lægekonsultation (mindst hver 6. måned) hos patienter i behandling med setmelanotid.

Forlænget erektion

Spontan erektion er beskrevet i kliniske studier med setmelanotid (se pkt. 4.8). Patienten bør instrueres i at søge akut lægehjælp ved erektion af længere varighed end 4 timer med henblik på eventuel behandling af priapisme.

Depression

I kliniske studier er der rapporteret om depression hos patienter i behandling med setmelanotid (se pkt. 4.8).

Depression hos patienter behandlet med IMCIVREE bør overvåges ved hver lægekonsultation. Seponering af IMCIVREE bør overvejes, hvis patienten oplever selvmordstanker eller -adfærd.

Pædiatrisk population

Den ordinerende læge bør regelmæssigt vurdere responsen på behandlingen med setmelanotid. Hos børn i voksenalderen bør vægttabets påvirkning af vækst og modning vurderes. Den ordinerende læge bør overvåge vækst (højde og vægt) ud fra alders- og kønsbestemte vækstkurver.

Hjælpestoffer

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder 10 mg benzylalkohol pr. ml. Benzylalkohol kan forårsage allergiske reaktioner.

Patienter, der er gravide eller ammer, bør informeres om den potentielle risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan opbygges over tid og forårsage metabolisk acidose.

Forsigtighed bør udvises hos patienter med nedsat leverfunktion eller nyreinsufficiens på grund af den potentielle risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes over tid og forårsage metabolisk acidose (se også pkt. 4.2).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er således stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

In vitro-studier har vist, at setmelanotid har lavt potentiale for farmakokinetiske interaktioner relateret til cytokrom P450-transportørerne (CYP-transportørerne) og plasmaproteinbindingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data om anvendelse af setmelanotid hos gravide kvinder.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadevirkninger vedrørende reproduktionstoksicitet. Administration af setmelanotid hos drægtige kaniner resulterede imidlertid i nedsat fødeindtag hos mødrene, hvilket medførte embryoføtale virkninger (se pkt. 5.3).

Af forsigtighedsgrunde bør behandling med IMCIVREE ikke initieres under graviditet eller under forsøg på at blive gravid, da vægttab under graviditet kan medføre fosterskader.

Hvis en patient, der er i behandling med setmelanotid, har nået stabil vægt og bliver gravid, bør det overvejes at fortsætte behandlingen med setmelanotid, da der ikke har været tegn på teratogenicitet i de non-kliniske data. Hvis en patient, der er i behandling med setmelanotid og stadig taber sig, bliver gravid, bør setmelanotid seponeres, eller dosis reduceres, mens der kontrolleres for den anbefalede vægtøgning under graviditet. Den behandlende læge bør nøje overvåge vægten under graviditet hos patienter i behandling med setmelanotid.

Gravide patienter skal informeres om den mulige risiko ved hjælpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om setmelanotid udskilles i humanmælk. Et non-klinisk studie har vist, at setmelanotid udskilles i mælken hos diegivende rotter. Der er ikke påvist kvantificerbare koncentrationer af setmelanotid i plasma hos diende unger (se pkt. 5.3).

Risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med IMCIVREE undlades, idet der tages hensyn til fordelene ved amning for barnet og de terapeutiske fordele for moderen.

Patienter, der ammer, skal informeres om den mulige risiko ved hjælpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om indvirkning af setmelanotid på fertiliteten. Dyreforsøg tyder ikke på skadelige virkninger på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

IMCIVREE påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er lidelser med hyperpigmentering (56 %), reaktioner på injektionsstedet (45 %), kvalme (31 %) og hovedpine (20 %).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger iagttaget i kliniske forsøg er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed efter MedDRA-konventionen defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), og ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Tabel 10 Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed		
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Hyperpigmentation i huden	Pruritis Hudtørhed Hyperhidrose Misfarvning af hud Hudlæsion Alopeci	Fregner Erytem Udslæt Hudstriae Ændringer i hårfarve Lentigo Pletter Dermalcyste Dermatitis, Negleforandringer Misfarvning af negle Papuløst udslæt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet	Udmattelse Asteni Smerter	Brystsmerter Temperaturintolerans Pruritus på applikationsstedet Kuldegysninger Kuldefornemmelse Varmefornemmelse
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning	Diarré Abdominal smerter Mundtørhed Dyspepsi Obstipation Abdominal malaise	Gingival misfarvning Abdominal udspiling Ptyalisme Flatulens Gastroøsofageal reflukssygdom
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Somnolens Hyperæstesi Migræne Parosmi Dysgeusi Angst Humørforandringer
Det reproduktive system og mammae	Spontan erektion	Øget erektion Libidoforstyrrelser Forhøjet libido	Libidoforstyrrelser hos kvinden Genitalt ubehag Genitalt ubehag hos kvinden Genital hyperæstesi

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed		
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
			Ejakulationsforstyrrelser Nedsat libido
Psykiske forstyrrelser		Depression Søvnløshed	Nedtrykthed Søvnforstyrrelser Mareridt
Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (herunder cyster og polypper)		Melanocytnevus	Dysplastisk nævus Okulært nævus
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmerte Myalgi Muskelspasmer Ekstremitetssmerter	Artralgi Muskuloskeletale brystsmerter
Luftveje, thorax og mediastinum			Gaben Hoste Rinoré
Øjne			Misfarvning af sklera Okulær ikterus
Vaskulære sygdomme		Hedeture	
Øre og labyrint		Vertigo	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet forekom hos 45 % af patienter behandlet med setmelanotid. De hyppigste reaktioner på injektionsstedet var erytem på injektionsstedet (27 %), pruritus på injektionsstedet (21 %), induration på injektionsstedet (13 %) og smerter på injektionsstedet (13 %). Disse reaktioner var typisk lette og kortvarige, udviklede sig ikke og førte ikke til seponering af behandlingen. Reaktioner på injektionsstedet omfatter erytem, pruritus, ødem, smerter, induration, blå mærker, reaktioner, hævelse, blødning, overfølsomhed, hæmatom, knudedannelse, misfarvning, erosion, inflammation, irritation, varme, atrofi, ubehag, tørhed, fortykkelse, hypertrofi, udslæt, ar, absces og urticaria.

Hyperpigmentation

Mørkfarvning af huden blev iagttaget hos 56 % af patienter behandlet med setmelanotid. Dette indtrådte sædvanligvis inden for 2 til 3 uger efter indledning af behandlingen, fortsatte så længe behandlingen varede, og svandt ved seponering af behandlingen. Mørkfarvningen af huden beror på en mekanisme bestående i stimulation af MC1-receptoren. Hyperpigmentationstilstande omfatter hyperpigmentation af huden, misfarvning af huden, efelider, ændringer i hårfarve, lentigo, pletter, misfarvning af neglene, melanodermi, pigmentationsforstyrrelse, hypopigmentation af huden, solar lentigo, acanthosis nigricans, café au lait-pletter, melanocythyperplasi, melanocytnevus, neglepigmentation, gingival misfarvning, pigmentation af læber, misfarvning af tungen, gingival hyperpigmentering, misfarvning af den orale mukosa og okulært nævus.

Forstyrrelser i mave-tarm-kanalen

Kvalme og opkastning blev beskrevet hos henholdsvis 31 % og 12 % af patienter behandlet med setmelanotid. Sædvanligvis indtrådte kvalme og opkastning ved behandlingens initiering (inden for den første måned), var mild og førte ikke til seponering. Disse virkninger var forbigående og påvirkede ikke overholdelse af de anbefalede daglige injektioner.

Erektioner

Spontan erektion og hyppigere erektion blev beskrevet hos henholdsvis 20 %, og 8 % af mandlige patienter behandlet med setmelanotid. Ingen af disse patienter rapporterede om langvarig erektion (mere end 4 timer), der krævede hurtig lægelig evaluering (se pkt. 4.4). Denne effekt kan skyldes neuronal stimulering af melanocortin 4-receptorer (MC4-receptorer).

Immunogenicitet

På grund af de potentielt immunogene egenskaber af lægemidler, der indeholder proteiner eller peptider, kan patienter udvikle antistoffer efter behandling med setmelanotid. Der blev ikke iagttaget et hurtigt fald i koncentrationen af setmelanotid som tegn på tilstedeværelsen af antistoffer mod lægemidlet. I de kliniske studier (RM-493-012 og RM-493-015) var antallet af voksne og pædiatriske patienter med POMC- eller LEPR-mangel, der blev screenet positive for setmelanotid-antistoffer, 68 % (19 ud af 28), mens 32 % blev screenet negative. Hos de 68 % af patienterne, der blev screenet positive for setmelanotid-antistoffer, var det bekræftende assay inkonklusivt med hensyn til setmelanotid-antistoffer.

Cirka 13 % af voksne og pædiatriske patienter med LEPR-mangel (3 patienter) blev bekræftet positive for antistoffer mod alfa-MSH, som blev klassificeret som værende af lav titer og ikke-persistente. Af disse 3 patienter (13 %) blev 2 testet positive efter behandlingen med IMCIVREE, og 1 var positiv før behandlingen. Ingen af patienterne med POMC-mangel blev bekræftet at have antistoffer mod alfa-MSH.

En enkelt pædiatrisk patient med BBS i alderen ≥ 12 år blev bekræftet positiv for antistoffer mod setmelanotid med meget lav titer.

Pædiatrisk population

I alt 112 pædiatriske patienter (n=26 i alderen 6 til <12 år, n=86 i alderen 12 til <18 år) er blevet eksponeret for setmelanotid, herunder 14 pædiatriske patienter med POMC- eller LEPR-mangelforårsaget adipositas, der deltog i de kliniske hovedstudier (n=6 i alderen 6 til <12 år, n=8 i alderen 12 til <18 år), og 28 pædiatriske patienter med BBS (n=8 i alderen 6 til <12 år, n=20 i alderen 12 til <18 år). Bivirkningernes hyppighed, art og sværhedsgrad var den samme hos voksne og pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Symptomerne på overdosering med setmelanotid kan omfatte kvalme og erektion. Ved overdosering bør der initieres passende støttende behandling i henhold til patientens kliniske tegn og symptomer. Ved overdosering bør blodtryk og puls overvåges regelmæssigt i 48 timer eller så længe det er klinisk relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endnu ikke tildelt, ATC-kode: A08AA12

Virkningsmekanisme

Setmelanotid er en selektiv MC4-receptoragonist. Hjernens MC4-receptorer er involveret i regulering af appetit, mæthed og energiforbrug. Ved genetiske former for adipositas knyttet til utilstrækkelig aktivering af MC4-receptoren menes setmelanotid at genskabe MC4-receptoraktiviteten og derved mindske appetitten og fremme vægttab gennem nedsat kalorieindtag og øget energiforbrug.

Farmakodynamisk virkning

Hudpigmentation

Setmelanotid er en selektiv MC4-receptoragonist med mindre aktivitet på melanocortin 1-receptoren (MC1-receptoren). MC1-receptoren er udtrykt på melanocytter, og dens aktivering fører til ophobning af melanin og øget hudpigmentation uafhængigt af ultraviolet lys (se pkt. 4.4 og 4.8).

Klinisk virkning og sikkerhed

POMC-mangel, herunder PCSK1-mangel, og LEPR-mangel

Sikkerheden og den effektive virkning af setmelanotid til behandling af POMC- og LEPR-mangelforårsaget adipositas blev fastlagt i 2 identisk designede, 1-årige ikke-blindede hovedstudier, hver med en dobbeltblindet, placebokontrolleret tilbagetrækningsperiode:

- Studie 1 (RM-493-012) inkluderede patienter på 6 år og derover med genetisk bekræftet POMC-mangelforårsaget (herunder PCSK1-mangelforårsaget) adipositas.
- Studie 2 (RM-493-015) inkluderede patienter i alderen 6 år og derover med genetisk bekræftet LEPR-mangelforårsaget adipositas.

I begge studier havde voksne patienter et BMI på ≥ 30 kg/m². Vægten hos børnene var ≥ 95 -percentilen vurderet ved vækstdiagrammer.

Dosistitrering fandt sted over en periode på 2-12 uger efterfulgt af en 10-ugers ikke-blindet behandlingsperiode. Patienter, der opnåede et væggtab på mindst 5 kg (eller mindst 5 %, hvis legemsvægten ved baseline var <100 kg) ved afslutningen af den ikke-blindede behandlingsperiode, fortsatte til en dobbeltblindet 8-ugers placebokontrolleret tilbagetrækningsperiode på (4 uger på placebo og 4 uger på setmelanotid). Efter tilbagetrækningssekvensen genoptog patienterne den aktive behandling med setmelanotid ved den terapeutiske dosis i op til 32 uger. 21 patienter (10 i studie 1 og 11 i studie 2) er blevet behandlet i mindst 1 år og er inkluderet i analyserne af effektiv virkning.

Yderligere støttende data blev indsamlet i et investigatorledet studie og et igangværende forlængelsesstudie.

Studie 1 (RM-493-012)

I studie 1 nåede 80 % af patienterne med POMC-mangelforårsaget adipositas det primære endepunkt, dvs. et væggtab på ≥ 10 % efter 1 års behandling med setmelanotid, og 50 % af patienterne med POMC-mangelforårsaget adipositas opnåede en foruddefineret klinisk relevant forbedring på ≥ 25 % i appetitscore i forhold til baseline ved 1 år (tabel 11).

For studie 1 blev der rapporteret statistisk signifikante og klinisk relevante gennemsnitlige procentvise fald i legemsvægt på 25,6 % i forhold til baseline. Hos patienter ≥ 12 år blev ændringer i appetit efter 1 år vurderet ved hjælp af et spørgeskema til patient og omsorgsgiver, der blev udfyldt dagligt for "størst appetit i løbet af de sidste 24 timer". Der blev i studie 1 rapporteret om et statistisk signifikant, klinisk meningsfuldt procentuelt fald fra baseline på 27,1 % i det ugentlige gennemsnit for appetit de sidste 24 timer (tabel 12).

Da behandlingen med setmelanotid blev trukket tilbage hos patienter, der havde tabt sig i den 10-ugers ikke-blindede periode, steg disse patienter i vægt (figur 1), og den gennemsnitlige appetitscore steg under de 4 uger på placebo.

Tabel 11 Andel af patienter, der opnåede mindst 10 % væggtab, og andel af patienter, der opnåede mindst 25 % forbedring i daglig appetit i forhold til baseline efter 1 år, i studie 1

Parameter	Statistik	
Patienter, der opnåede mindst 10 % væggtab efter 1 år (N=10)	n (%)	8 (80,0%)
	90 % KI ¹	(49,31 %; 96,32 %)
	p-værdi ²	<0,0001
Patienter, der opnåede mindst 25 % forbedring i appetit i forhold til baseline efter 1 år (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % KI ¹	(19,29; 80,71)
	p-værdi ¹	0,0004

Bemærk: Analysesættet omfatter patienter, der fik mindst 1 dosis forsøgslægemiddel og fik foretaget mindst 1 baseline-vurdering.

1 Fra (den eksakte) Clopper-Pearson-metode

2 Test af nulhypotesen: andel=5 %

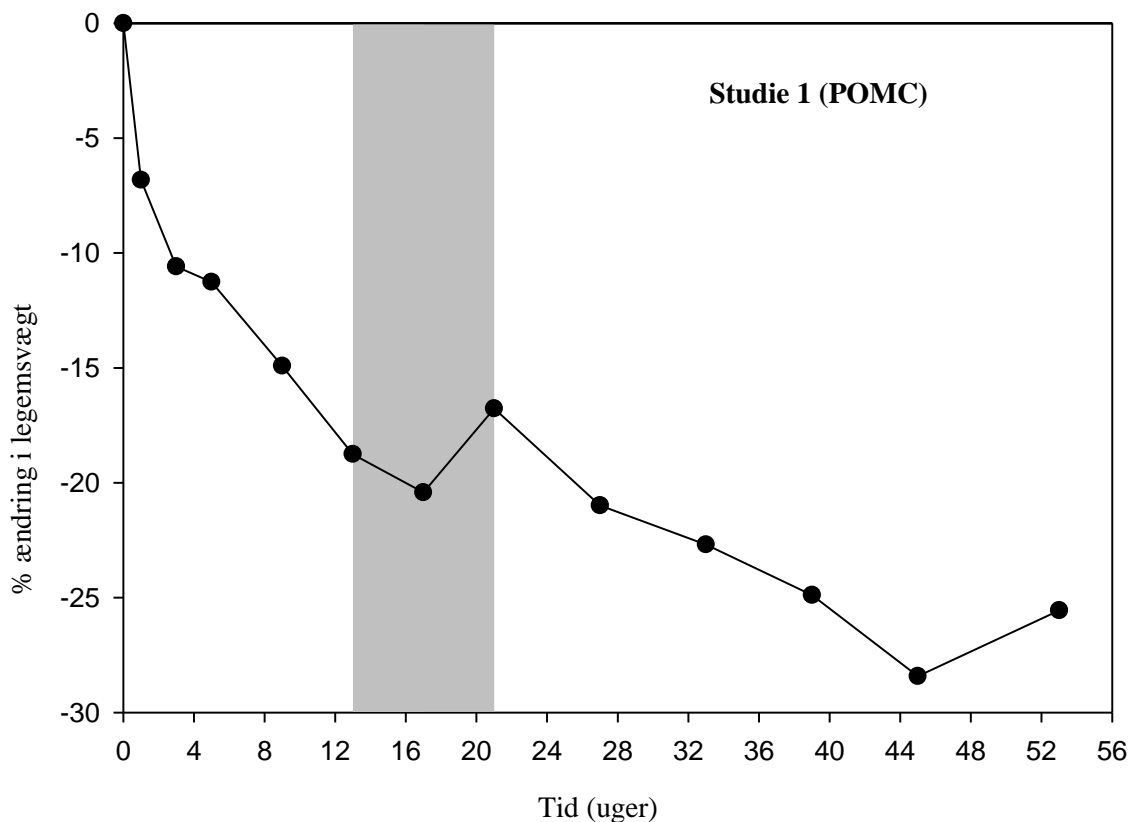
Tabel 12 Procentvis ændring i forhold til baseline i vægt og appetit efter 1 år i studie 1

Parameter	Statistik	Legemsvægt (kg) (N=9)	Appetitscore ¹ (N=7)
Baseline	Gennemsnit (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Median	114,7	8,0
	Min., maks.	55,9; 186,7	7; 9
1 år	Gennemsnit (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Median	82,7	6,0
	Min., maks.	54,5; 121,8	3; 8
Procentvis ændring i forhold til baseline efter 1 år	Gennemsnit (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Median	-27,3	-14,29
	Min., maks.	-35,6; -2,4	-72,2; -1,4
	Mindste kvadraters gennemsnit	-25,39	-27,77
	90 % KI	(-28,80; -21,98)	(-40,58; -14,96)
	P-værdi	<0,0001	0,0005

Bemærk: Denne analyse inkluderer patienter, som modtog mindst én dosis af forsøgslægemidlet, fik foretaget mindst én baseline-vurdering og havde udvist et væggtab ≥ 5 kg (eller 5 % af legemsvægten, hvis denne var < 100 kg ved baseline) i løbet af den 12-ugers ikke-blindede behandlingsperiode, og som fortsatte ind i den dobbeltblindede placebokontrollerede tilbagetrækningsperiode.

¹ Appetit angivet på en skala af Likert-typen rangerende fra 0 til 10; 0 = ingen appetit, og 10 = størst appetit. Appetitscore blev nedfældet i en dagbog, og der blev beregnet en gennemsnitlig ugentlig score til analyse.

Figur 1 Procentvis ændring af legemsvægt fra baseline, efter besøg (studie 1 [N=9])



Studie 2 (RM-493-015)

I studie 2 nåede 46 % af patienterne med LEPR-mangelforårsaget adipositas det primære endepunkt, dvs. et vægttab på ≥ 10 % efter 1 års behandling med setmelanotid, og 73 % af patienterne med LEPR-mangelforårsaget adipositas opnåede en foruddefineret klinisk relevant forbedring på ≥ 25 % i appetitscore i forhold til baseline ved 1 år (tabel 13).

For studie 2 blev der rapporteret statistisk signifikante og klinisk relevante gennemsnitlige procentvise fald i legemsvægt på 12,5 % i forhold til baseline. Hos patienter ≥ 12 år blev ændringer i appetit efter 1 år vurderet ved hjælp af et spørgeskema til patient og omsorgsgiver, der blev udfyldt dagligt for "størst appetit i løbet af de sidste 24 timer". Der blev i studie 2 rapporteret om et statistisk signifikant, klinisk meningsfuldt procentuelt fald fra baseline på 43,7% i det ugentlige gennemsnit for appetit de sidste 24 timer (tabel 14).

Da behandlingen med setmelanotid blev trukket tilbage hos patienter, der havde tabt sig i den 10-ugers ikke-blindede periode, steg disse patienter i vægt (figur 2), og den gennemsnitlige appetitscore steg under de 4 uger på placebo.

Tabel 13 Andel af patienter, der opnåede mindst 10 % væggtab, og andel af patienter, der opnåede mindst 25 % forbedring i daglig appetit i forhold til baseline efter 1 år, i studie 2

Parameter	Statistik	
Patienter, der opnåede mindst 10 % væggtab efter 1 år (N=11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % KI ¹	(19,96 %; 72,88 %)
	p-værdi ²	0,0002
Patienter, der opnåede mindst 25 % forbedring i appetit i forhold til baseline efter 1 år (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % KI ¹	(43,56; 92,12)
	p-værdi ¹	<0,0001

Bemærk: Analysesættet omfatter patienter, der fik mindst 1 dosis forsøgslægemiddel og fik foretaget mindst 1 baseline-vurdering.

1 Fra (den eksakte) Clopper-Pearson-metode

2 Test af nulhypotesen: andel=5 %

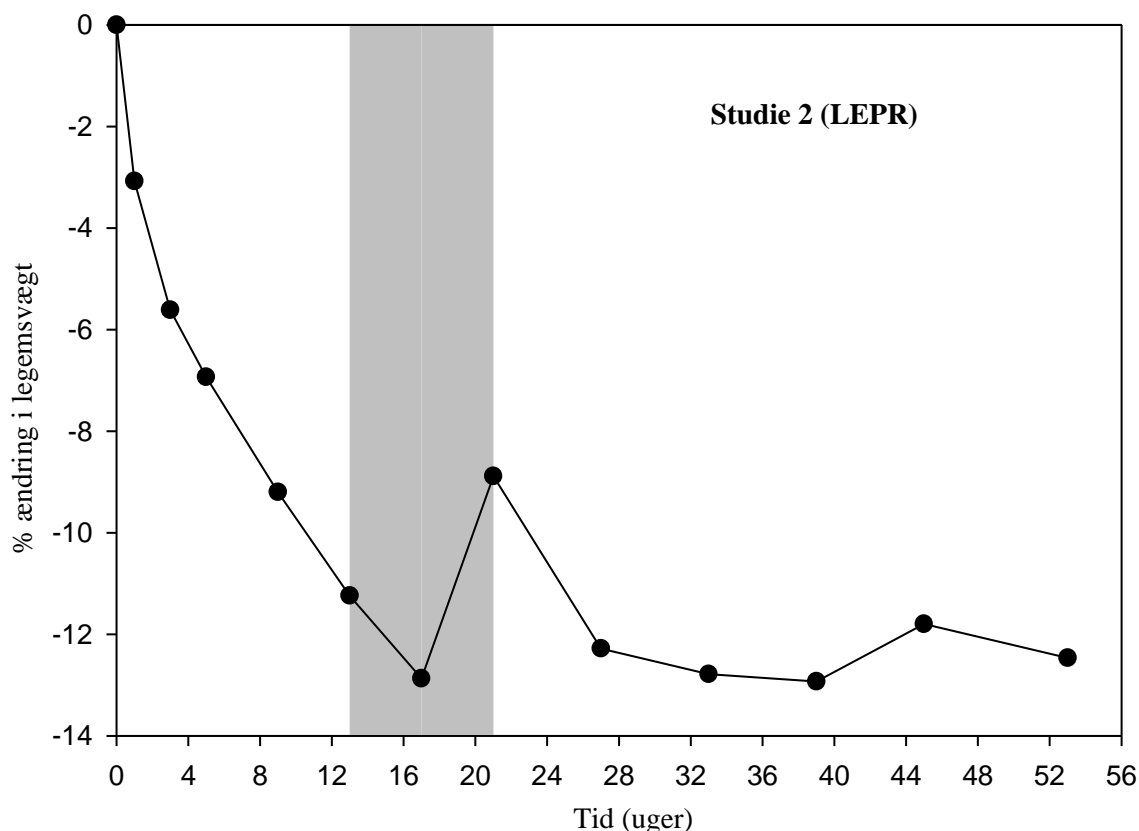
Tabel 14 Procentvis ændring i forhold til baseline i vægt og appetit efter 1 år i studie 2

Parameter	Statistik	Legemsvægt (kg) (N=7)	Appetitscore ¹ (N=7)
Baseline	Gennemsnit (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Median	120,5	7,0
	Min., maks.	89,4; 170,4	6; 8
1 år	Gennemsnit (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Median	104,1	3,0
	Min., maks.	81,7; 149,9	2; 8
Procentvis ændring i forhold til baseline efter 1 år	Gennemsnit (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Median	-15,3	-52,7
	Min., maks.	-23,3; 0,1	-67; 0
	Mindste kvadraters gennemsnit	-12,47	-41,93
	90 % KI	(-16,10; -8,83)	(-54,76; -29,09)
	P-værdi	<0,0001	<0,0001

Bemærk: Denne analyse inkluderer patienter, som modtog mindst én dosis af forsøgslægemidlet, fik foretaget mindst én baseline-vurdering og havde udvist et væggtab ≥ 5 kg (eller 5 % af legemsvægten, hvis denne var <100 kg ved baseline) i løbet af den 12-ugers ikke-blindede behandlingsperiode, og som fortsatte ind i den dobbeltblindede placebokontrollerede tilbagetrækningsperiode.

¹ Appetit angivet på en skala af Likert-typen rangerende fra 0 til 10; 0 = ingen appetit, og 10 = størst appetit. Appetitscore blev nedfældet i en dagbog, og der blev beregnet en gennemsnitlig ugentlig score til analyse.

Figur 2 Procentvis ændring af legemsvægt fra baseline, efter besøg (studie 2 [N=7])



Bardet-Biedls syndrom

Studie 3 (RM-493-023)

Sikkerheden og virkningen af IMCIVREE i behandlingen af patienter i alderen 6 år og derover med adipositas, som skyldes BBS, blev undersøgt i et 1-årigt klinisk studie med en 14-ugers placebokontrolleret periode (studie 3 [RM-493-023]). I studiet deltog patienter i alderen 6 år og derover med adipositas og BBS. De voksne patienter havde et BMI på ≥ 30 kg/m². De pædiatriske patienter havde et BMI på ≥ 97 -percentilen for alder og køn vurderet med anvendelse af vækstdiagrammer.

Egnede patienter indtrådte i en 14-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret behandlingsperiode (periode 1) efterfulgt af en 38-ugers åben behandlingsperiode (periode 2), hvor alle patienter fik setmelanotid. For at opretholde blindingen gennem periode 2 blev der gennemført en dosistitrering til en fast dosis på 3 mg i de første 2 uger af både periode 1 og periode 2. Toogtredive patienter er blevet behandlet i mindst 1 år og er inkluderet i effektanalyserne.

I studie 3 opfyldte 35,7 % af patienterne med BBS på ≥ 12 år og 46,7 % af patienterne med BBS på ≥ 18 år det primære endepunkt; opnåelse af et vægttab på ≥ 10 % efter 1 års behandling med setmelanotid (tabel 15). Virkningen af IMCIVREE på legemsvægten hos patienter, der af investigator blev vurderet som kognitivt svækkede, var den samme som hos patienter, der ikke var kognitivt svækkede.

I studie 3 medførte ~52 ugers behandling med setmelanotid klinisk relevante fald i BMI Z-scorer hos 100 % af BBS-patienterne på < 12 år, og tilsvarende resultater blev observeret hos patienter på ≥ 12 år og < 18 år. Hos patienter på < 18 år var den gennemsnitlige reduktion i BMI Z-score 0,75 i forhold til baseline, og den gennemsnitlige reduktion i procent af 95-percentilen for BMI for alder og køn var 17,3 % i forhold til baseline.

Patienter på 12 år og derover, der selv kunne rapportere om deres appetit, registrerede deres daglige

maksimale appetit i en dagbog, som efterfølgende blev vurderet ifølge pkt. 2 på Daily Hunger Questionnaire. Appetit fik tildelt en score på en 11-punktsskala fra 0 (“ingen appetit”) til 10 (“størst appetit”). Statistisk signifikante og klinisk relevante gennemsnitlige procentvise fald i forhold til baseline efter 1 år for størst/mindst appetit på 30,5 % blev indberettet for studie 3 (tabel 16).

Tabel 15 Legemsvægt (kg) –andel af alle patienter, patienter med BBS på ≥ 12 år og patienter med BBS på ≥ 18 år, som opnåede et vægttab på mindst 10 % i forhold til baseline efter 1 år (studie 3 [komplet analysesæt])

Parameter	Statistik ¹	Patienter ≥ 12 år	Patienter ≥ 18 år
Patienter, der opnåede mindst 10 % vægttab efter 1 år	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95 % CI ¹	(18,6; 55,9)	(21,3; 73,4)
	P-værdi	0,0002	0,0003

¹ Estimeret %, 95 % konfidensinterval og p-værdi er baseret på Rubins regel. P-værdi er enkeltsidet og sammenlignet med alfa=0,025.

Tabel 16 Daglige appetitscorer– ændring i forhold til baseline efter 1 år hos alle patienter og patienter med BBS på ≥ 12 år (studie 3 [komplet analysesæt])

Tidspunkt	Statistik	Patienter ≥ 12 år
Baseline	N	14
	Gennemsnit (SD)	6,99 (1,893)
	Median	7,29
	Min., maks.	4,0; 10,0
Uge 52	N	14
	Gennemsnit (SD)	4,87 (2,499)
	Median	4,43
	Min., maks.	2,0; 10,0
Ændring ved uge 52	N	14
	Gennemsnit (SD)	-2,12 (2,051)
	Median	-1,69
	Min., maks.	-6,7; 0,0
	95 % CI ¹	-3,31; -0,94
	p-værdi ¹	0,0010
% ændring ved uge 52	N	14
	Gennemsnit (SD)	-30,45 (26,485)
	Median	-25,00
	Min., maks.	-77,0; 0,0
	95 % CI ¹	-45,74; -15,16
	p-værdi ¹	0,0004

Forkortelser: CI=konfidensinterval; maks.=maksimum; min.=minimum; SD=standard deviation.

¹ 95 % CI og p-værdi er baseret på Rubins regel. P-værdi er enkeltsidet.

Bemærk: Baseline er den sidste måling inden initiering af setmelanotid i begge studier.

Bemærk: Daily Hunger Questionnaire gives ikke til patienter på <12 år eller patienter, der ifølge investigatoren er kognitivt svækkede.

Der var generelle numeriske forbedringer af de kardiometaboliske parametre, for eksempel blodtryk, lipider, glykæmiske parametre og taljeomfang, hvilket underbygger IMCIVREE’s virkning på vægttab.

Pædiatrisk population

I de kliniske studier var 42 af de patienter, der blev behandlet med setmelanotid, 6 til 17 år gamle ved baseline (14 patienter med POMC-, PCSK1- eller LEPR-mangel og 28 patienter med BBS). Samlet var den effektive virkning og sikkerheden hos disse yngre patienter den samme som hos ældre undersøgte patienter. Der blev påvist væsentlige fald i BMI. Hos patienter, der endnu ikke havde afsluttet deres vækst, blev der iagttaget adækvat progression i pubertetsudvikling og stigning i højde i

løbet af studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med setmelanotid hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af appetitforstyrrelser og generelle ernæringslidelser (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De gennemsnitlige steady state-værdier af $C_{\max,ss}$, AUC_{τ} og dalværdien af setmelanotid ved subkutan administration af en 3 mg-dosis til ellers raske frivillige med adipositas (N=6) én gang dagligt i 12 uger var henholdsvis 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml og 6,77 ng/ml. Steady-state plasmakoncentrationen af setmelanotid blev opnået inden for 2 dage ved daglig dosering af 1-3 mg setmelanotid. Akkumuleringen af setmelanotid i det systemiske kredsløb ved dosering én gang dagligt i 12 uger var ca. 30 %. AUC og C_{\max} af setmelanotid steg proportionalt efter subkutan administration af gentagne doser i det påtænkte dosisinterval (1-3 mg).

Der blev gennemført en populationsfarmakokinetisk model bestående af 120 forsøgspersoner i 8 studier med ellers raske frivillige med adipositas eller patienter med sjældne genetiske adipositas sygdomme. Studiepopulationen bestod af 51 mænd og 69 kvinder i alderen 10-65 år og med en vægt på mellem 55,9 og 209 kg. Der var 4 børn på 10 til <12 år og 19 unge på 12 til <17 år i datasættet. Studierne omfattede 29 ellers raske frivillige med adipositas og 91 patienter med sjældne genetiske adipositas sygdomme.

Absorption

Efter subkutan injektion af setmelanotid steg steady-state plasmakoncentrationerne af setmelanotid langsomt og nåede maksimum ved en median t_{\max} på 8,0 timer efter doseringen. Den absolutte biotilgængelighed efter subkutan administration af setmelanotid er ikke undersøgt hos mennesker. Den interindividuelle variabilitet (CV %) beregnet med den populationsfarmakokinetiske model var 28,7 % (CL/F), og den intraindividuelle variabilitet var 27,6 %.

Setmelanotids farmakokinetik hos patienter med BBS svarede til den, der er observeret i populationen af patienter med POMC-, PCSK1- og LEPR-mangel. Dette indikerer, at sygdomsstatus alene ikke indvirker på setmelanotids farmakokinetik.

Fordeling

Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen af setmelanotid efter subkutan administration af 3 mg setmelanotid én gang dagligt, blev ud fra den populationsfarmakokinetiske model beregnet til 48,7 l. Setmelanotid er 79,1 % bundet til humant plasmaprotein.

In vitro-forsøg tyder på, at setmelanotid ikke er substrat for OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

In vitro-data tyder på, at det er meget usandsynligt, at setmelanotid er substrat for P-gp eller BCRP.

Biotransformation

Setmelanotid blev ikke metaboliseret af rotte-, abe- eller humanlevermikrosomer, -hepatocytter eller -nyremikrosomer.

Elimination

Den effektive eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) af setmelanotid var ca. 11 timer. Den tilsyneladende totale steady state-clearance af setmelanotid efter subkutan administration af 3 mg én gang dagligt blev ud fra den populationsfarmakokinetiske model beregnet til 4,86 l/h.

Ca. 39 % af den administrerede dosis setmelanotid blev udskilt uændret i urinen i løbet af 24-timers doseringsintervallet efter subkutan administration af 3 mg én gang dagligt.

Linearitet/non-linearitet

AUC og C_{\max} for setmelanotid steg tilnærmelsesvis lineært med dosis efter subkutan administration i det påtænkte doseringsinterval (1-3 mg).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Setmelanotid er evalueret hos pædiatriske patienter (fra 6 til 17 år). Simuleringer fra populationsfarmakokinetiske analyser tyder på en lidt højere eksponering hos yngre patienter (som også har lavere legemsvægt) og underbygger doseringsregimet hos patienter fra 6 år.

Ældre

Tilgængelige data fra et lille udsnit af ældre patienter tyder på, at der ikke er udtalte ændringer i eksponeringen for setmelanotid i takt med en stigende alder. Disse data er imidlertid for begrænsede til at drage nogen definitive konklusioner.

Nyreinsufficiens

En farmakokinetisk analyse viste en 12 %, 26 % og 49 % lavere clearance (CL/F) af setmelanotid hos patienter med henholdsvis let, moderat og svær nyreinsufficiens end patienter med normal nyrefunktion.

POMC-mangel, herunder PCSK1-mangel, og LEPR-mangel

Der er ikke behov for dosisjustering til patienter med let (estimeret glomerulær filtrationsrate [eGFR] på 60-89 ml/min/1,73 m²) eller moderat nyreinsufficiens (eGFR på 30-59 ml/min/1,73 m²).

Dosisjusteringer anbefales til patienter med svær nyreinsufficiens (eGFR på 15-29 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2). Setmelanotid bør ikke administreres til patienter med nyresygdom i slutstadiet (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2).

Bardet-Biedls syndrom

Der er ikke behov for dosisjustering til patienter med let (estimeret glomerulær filtrationsrate [eGFR] på 60-89 ml/min/1,73 m²) eller moderat nyreinsufficiens (eGFR på 30-59 ml/min/1,73 m²).

Dosisjusteringer anbefales til patienter med svær nyreinsufficiens (eGFR på 15-29 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2). Setmelanotid bør ikke administreres til patienter med nyresygdom i slutstadiet (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Da setmelanotid er stabilt i human-, rotte- og abehepatocytter, er der ikke foretaget et studie hos patienter med nedsat leverfunktion. IMCIVREE bør ikke anvendes hos patienter med nedsat leverfunktion.

Legemsvægt

Setmelanotid CL/F varierede med legemsvægten i et fast allometrisk forhold.

Køn

Der blev ikke iagttaget kønsbestemte forskelle af klinisk betydning i farmakokinetikken af setmelanotid.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogent potentiale, fertilitet, teratogenicitet og postnatal udvikling.

Et udviklingsreproduktionsstudie hos kaniner har vist stigning i embryo-føtal resorption og postimplantationstab hos drægtige kaniner behandlet med setmelanotid. Disse virkninger er blevet tilskrevet ekstreme reduktioner i moderdyrets fødeindtagelse relateret til den primære farmakodynamiske aktivitet af setmelanotid. Tilsvarende reduktion i fødevareindtagelsen og tilknyttede embryoføtale tab er ikke iagttaget hos rotter i et studie i udviklingsreproduktion. Hos ingen af de to arter er der iagttaget teratogene virkninger.

Der er iagttaget dosisafhængige koncentrationer af setmelanotid i mælk hos rotter 2 timer efter subkutan injektion i et præ- og postnatalt udviklingsstudie i før-fravænningsfasen. I plasma fra diende unger er der ikke påvist kvantificerbare koncentrationer af setmelanotid ved nogen dosis.

I modsætning til primater er der hos rotter og minigrise iagttaget forskellige kardiovaskulære effekter, således øget hjerterefrekvens og blodtryk. Årsagen til disse artsforskelle er stadig uklar. Hos rotter var de dosisafhængige virkninger af setmelanotid på hjerterefrekvens og blodtryk knyttet til en stigning i sympatikustonus og fandtes at aftage gradvis ved gentagen daglig dosering.

Der er iagttaget minimal cytoplasmatiske vakuolisering relateret til hjælpestoffet mPEG-DSPE i plexus choroideus efter kronisk administration til voksne rotter og aber. Der er ikke iagttaget vakuolisering af plexus choroideus hos unge rotter, der blev behandlet med setmelanotid/mPEG-DSPE fra postnatal dag 7 til 55 ved 9,5 gange den humane dosis af mPEG-DSPE fra 3 mg setmelanotid på mg/m²/dag-basis.

De foreliggende karcinogenicitetsdata hos Tg.rasH2-mus tyder på, at setmelanotid/mPEG-DSPE ikke udgør en kræftfremkaldende risiko for patienter med en sikkerhedsmargen på 17 for setmelanotid baseret på AUC og en dosismargen på 16 for mPEG-DSPE på mg/m²/dag-basis ved den kliniske dosis på 3 mg/dag. Da de foreliggende non-kliniske og kliniske data om setmelanotid ikke giver anledning til betænkeligheder vedrørende kræftfremkaldende virkning, er der ikke udført et 2-årigt karcinogenicitetsstudie hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

N-(carbonyl-methoxypolyethylenglycol 2000)-1,2-distearoyl-glycero-3-phosphoethanolaminnatriumsalt (mPEG-2000-DSPE)

Carmellosenatrium

Mannitol

Phenol

Benzylalkohol

Dinatriumedetat

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter anbrud

28 dage, dog senest til udløbsdatoen.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 28 dage ved temperaturer mellem 2 °C og 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet efter anbrud opbevares i maksimalt 28 dage ved mellem 2 °C og 30 °C. Andre opbevaringstider og -forhold under brug er på brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

Uåbnede hætteglas kan opbevares ved stuetemperatur ved højst 30 °C i op til 30 dage.

Vedrørende opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I, 2R, flerdosishætteglas af klart glas med brombutylprop og aluminiumskapsel.

Pakninger med:

- 1 flerdosishætteglas.
- 10 flerdosishætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

IMCIVREE bør tages ud af køleskabet ca. 15 minutter før administration. I stedet kan patienten før administration opvarme produktet ved at rulle hætteglasset forsigtigt mellem håndfladerne i 60 sekunder.

IMCIVREE bør kontrolleres før hver injektion, og opløsningen bør ikke anvendes, hvis den er uklar eller indeholder partikler.

Hvis IMCIVREE udsættes for temperaturer >30 °C, bør det kasseres og ikke bruges.

Brug altid en ny sprøjte til hver injektion for at forhindre kontaminering.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. juli 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Recipharm Monts S.A.S.
18 Rue De Montbazon
Monts
37260
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (*se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2*).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE ÆSKE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning
setmelanotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 10 mg setmelanotid i 1 ml injektionsvæske, opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mPEG-2000-DSPE, carmellosenatrium, mannitol, phenol, benzylalkohol, dinatriumedetat, vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 flerdosishætteglas (1 ml).

10 flerdosishætteglas (1 ml).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Uåbnet hætteglas
Opbevares i køleskab.

Efter anbrud
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Kasseres efter 28 dage.
Anbrudsdato:

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

IMCIVREE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IMCIVREE 10 mg/ml injektion
setmelanotid
Til subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Flerdosishætteglas (1 ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

IMCIVREE 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning setmelanotid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge IMCIVREE
3. Sådan skal du bruge IMCIVREE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IMCIVREE indeholder det aktive stof setmelanotid. Det bruges hos voksne og børn fra 6 år til at behandle meget stærk fedme, som er forårsaget af visse genetiske sygdomme, der påvirker, hvordan din hjerne styrer sultfølelsen.

De genetiske sygdomme, som behandles med dette lægemiddel, er:

- Bardet-Biedls syndrom (BBS)
- meget stærk fedme forårsaget af mangel på POMC (pro-opiomelanocortin)
- meget stærk fedme forårsaget af mangel på PCSK1 (proprotein-konvertase-subtilisin/kexin type 1)
- meget stærk fedme forårsaget af mangel på LEPR (leptinreceptor).

Personer med disse sygdomme mangler enten visse naturlige stoffer, der er med til at regulere appetitten, eller også fungerer disse stoffer ikke korrekt. Dette øger appetitten og fører til meget stærk fedme. Lægemidlet er med til at genoprette kontrollen med appetitten og mindsker symptomerne på sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge IMCIVREE

Brug ikke IMCIVREE

- hvis du er allergisk over for setmelanotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger IMCIVREE.

Inden du begynder at bruge dette lægemiddel, og under behandlingen, bør lægen undersøge din hud for mærker og mørke områder. Når du bruger dette lægemiddel, kan du få flere mærker eller mørke pletter på huden. Ved at du kontrollerer dette, før du begynder behandlingen, vil du lettere opdage eventuelle nye mærker, der dukker op, når du har brugt dette lægemiddel.

Det er meget almindeligt (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer), at mandlige patienter får spontan rejsning, når de bruger dette lægemiddel. Hvis en rejsning varer mere end 4 timer, bør du straks kontakte en læge. Langvarige rejsninger (priapisme) kan nedsætte din evne til at få rejsning i fremtiden, hvis de ikke behandles.

Børn

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 6 år, da der ikke findes information om brug af lægemidlet til behandling af børn under denne alder.

Brug af andre lægemidler sammen med IMCIVREE

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det frarådes at bruge IMCIVREE, når du er gravid eller forsøger at blive gravid, da lægemidlet ikke er undersøgt hos gravide kvinder. Vægttab under graviditet kan skade barnet.

Tal med din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer. Din læge vil sammen med dig drøfte fordele og risici ved at tage IMCIVREE under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at have indflydelse på din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

IMCIVREE indeholder benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder 10 mg benzylalkohol pr. ml, dvs. 1 mg for hvert mg af din dosis.

Benzylalkohol kan forårsage allergiske reaktioner.

Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer. Grunden hertil er, at benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan forårsage bivirkninger (såkaldt "metabolisk acidose").

Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis du har en lever- eller nyresygdom. Grunden hertil er, at benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan forårsage bivirkninger (såkaldt "metabolisk acidose").

IMCIVREE indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i bund og grund natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge IMCIVREE

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

IMCIVREE gives som injektion under huden én gang dagligt først på dagen. Lægemidlet er beregnet til langtidsbehandling.

Din læge vil rådgive dig om, hvilken dosis du skal injicere.

Meget stærk fedme forårsaget af mangel på pro-opiomelanocortin, meget stærk fedme forårsaget af mangel på proprotein-konvertase-subtilisin/kexin type 1 samt meget stærk fedme forårsaget af mangel på leptinreceptor.

Hos voksne og børn i alderen 12 år og derover anbefales følgende doser:

Behandlingsuge	Daglig dosis i mg	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	2,5 mg én gang dagligt	0,25 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Hos børn i alderen 6 til <12 år anbefales følgende doser:

Behandlingsuge	Daglig dosis i mg	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt
Uge 3-5	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Uge 6 og frem	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	2,5 mg én gang dagligt	0,25 ml én gang dagligt

Der er ikke behov for ændringer af doseringsregimet hos patienter med let eller moderat nyresygdom.

Hos voksne og børn i alderen 12 år til 17 år med svær nyreinsufficiens anbefales følgende doser:

Behandlingsuge	Daglig dosis i mg	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem (hvis bivirkningerne er acceptable)	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	2,5 mg én gang dagligt	0,25 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Hvis bivirkningerne af en initialdosis på 0,5 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 0,25 mg (0,025 ml). Hvis bivirkningerne af en dosis på 0,25 mg én gang dagligt er acceptable, vil dosistitreringen fortsætte.

Hvis bivirkningerne af en dosis efter initialdosen ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til det foregående dosisniveau. Hvis bivirkningerne af den nedsatte dosis tolereres godt, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis bivirkningerne af en dosis på 3 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 2,5 mg, og du vil skulle fortsætte på denne dosis.

Hos børn i alderen 6 år til under 12 år med svær nyreinsufficiens anbefales følgende doser:

Behandlingsuge	Daglig dosis i mg	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,25 mg én gang dagligt	0,025 ml én gang dagligt
Uge 3-5 (hvis bivirkningerne er acceptable)	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt

Uge 6 og frem (hvis bivirkningerne er acceptable)	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt

Hvis bivirkningerne af en initialdosis på 0,25 mg ikke er acceptable, bør behandlingen afbrydes.

Hvis bivirkningerne af en dosis efter initialdosen ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til det foregående dosisniveau. Hvis bivirkningerne af den nedsatte dosis tolereres godt, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis bivirkningerne af en dosis på 2 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 1 mg, og du vil skulle fortsætte på denne dosis.

Bardet-Biedls syndrom

Hos voksne og børn i alderen 16 år og derover anbefales følgende doser:

Behandlingsuge	Daglig dosis i mg	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem (hvis bivirkningerne er acceptable)	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Hvis bivirkningerne af en initialdosis på 2 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 1 mg (0,1 ml). Hvis bivirkningerne af en dosis på 1 mg én gang dagligt er acceptable, vil dosistitreringen fortsætte.

Hvis bivirkningerne af en dosis efter initialdosen ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til det foregående dosisniveau. Hvis bivirkningerne af den nedsatte dosis tolereres godt, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis bivirkningerne af en dosis på 3 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 2 mg, og du vil skulle fortsætte på denne dosis.

Hos børn i alderen 6 år til under 16 år anbefales følgende doser:

Behandlingsuge	Daglig dosis i mg	Volumen, der skal injiceres
Uge 1	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Uge 2 (hvis bivirkningerne er acceptable)	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Uge 3 og frem (hvis bivirkningerne er acceptable)	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Hvis bivirkningerne af en initialdosis på 1 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 0,5 mg (0,05 ml). Hvis bivirkningerne af en dosis på 0,5 mg én gang dagligt er acceptable, vil dosistitreringen fortsætte.

Hvis bivirkningerne af en dosis efter initialdosen ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til det foregående dosisniveau. Hvis bivirkningerne af den nedsatte dosis tolereres godt, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis bivirkningerne af en dosis på 3 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 2 mg, og du vil skulle fortsætte på denne dosis.

Der er ikke behov for ændringer af doseringsregimet hos patienter med let eller moderat nyresygdom.

Hos voksne og børn i alderen 16 år til 17 år anbefales følgende doser:

Behandlingsuge	Daglig dosis i mg	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt

Uge 3 og frem (hvis bivirkningerne er acceptable)	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	2,5 mg én gang dagligt	0,25 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	3 mg én gang dagligt	0,3 ml én gang dagligt

Hvis bivirkningerne af en initialdosis på 0,5 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 0,25 mg (0,025 ml). Hvis bivirkningerne af en dosis på 0,25 mg én gang dagligt er acceptable, vil dosistitreringen fortsætte.

Hvis bivirkningerne af en dosis efter initialdosen ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til det foregående dosisniveau. Hvis bivirkningerne af den nedsatte dosis tolereres godt, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis bivirkningerne af en dosis på 3 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 2,5 mg, og du vil skulle fortsætte på denne dosis.

Hos **børn i alderen 6 år til under 16 år** med svær nyreinsufficiens anbefales følgende doser:

Behandlingsuge	Daglig dosis i mg	Volumen, der skal injiceres
Uge 1-2	0,25 mg én gang dagligt	0,025 ml én gang dagligt
Uge 3-5 (hvis bivirkningerne er acceptable)	0,5 mg én gang dagligt	0,05 ml én gang dagligt
Uge 6 og frem (hvis bivirkningerne er acceptable)	1 mg én gang dagligt	0,1 ml én gang dagligt
Hvis dosis ikke er tilstrækkelig, og bivirkningerne er acceptable	2 mg én gang dagligt	0,2 ml én gang dagligt

Hvis bivirkningerne af en initialdosis på 0,25 mg ikke er acceptable, bør behandlingen afbrydes.

Hvis bivirkningerne af en dosis efter initialdosen ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til det foregående dosisniveau. Hvis bivirkningerne af den nedsatte dosis tolereres godt, fortsættes der med dosistitrering.

Hvis bivirkningerne af en dosis på 2 mg ikke er acceptable, vil dosis blive nedsat til 1 mg, og du vil skulle fortsætte på denne dosis.

Din læge bør regelmæssigt kontrollere, hvor godt dette lægemiddel virker. Lægen kan justere dosis om nødvendigt. Hos børn i voksenalderen og hos unge bør virkningen på vægttab, vækst og udvikling overvåges.

Dette lægemiddel er beregnet til langtidsbehandling. Afbrydelse eller uregelmæssig brug kan medføre, at symptomerne vender tilbage eller forværres. Følg nøje den doseringsplan, som lægen eller apoteket har anvist.

Sådan skal du injicere IMCIVREE

IMCIVREE injiceres i fedtlaget under huden på maven. Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil vise dig, hvordan du gør. Når du har det godt med at injicere dig selv eller dit barn, kan du gøre det derhjemme.

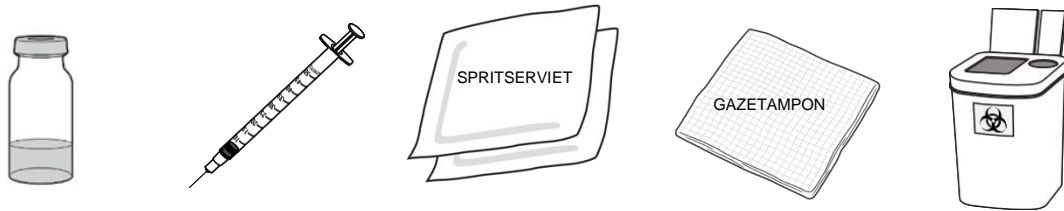
IMCIVREE bør injiceres først på dagen for at nedsætte appetitten mest muligt i vågenperioden. IMCIVREE kan tages uden hensyn til tidspunktet for måltiderne.

Før du injicerer IMCIVREE, bedes du læse følgende anvisninger nøje.

Trin 1. Gør klar til injektionen

- Få fat i de ting, du har brug for, og læg dem på en ren, flad overflade.

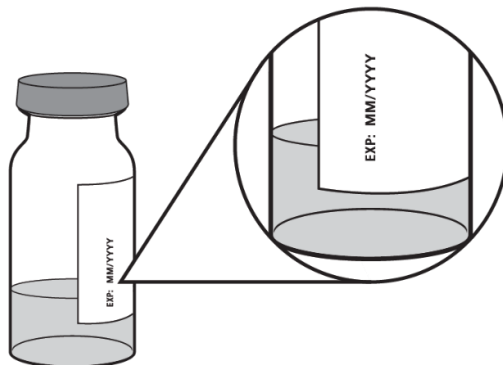
Du skal bruge følgende, der leveres særskilt:



- Vask hænderne med sæbe og varmt vand.
- Pak de to spritservietter og gazetamponen ud.

Trin 2 Undersøg hætteglasset

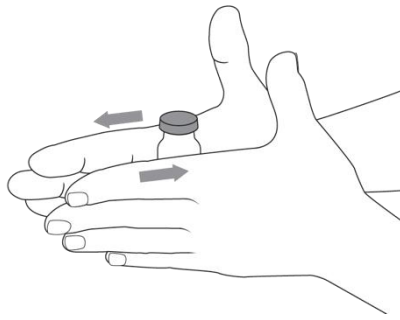
- Kontrollér udløbsdatoen på hætteglasetiketten. Den står efter "EXP": MM/ÅÅÅÅ.



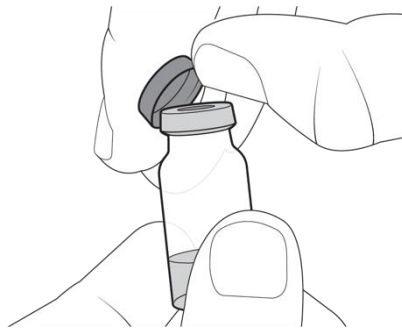
- Væsken bør fremstå klar og farveløs til let gullig.
- Brug ikke lægemidlet:
 - hvis udløbsdatoen er overskredet
 - hvis væsken er uklar
 - hvis der flyder partikler i hætteglasset
 - hvis plastkapslen på et nyt hætteglas er brudt eller mangler
 - hvis hætteglasset har været opbevaret ved temperaturer over 30 °C.

Trin 3. Klargør hætteglasset

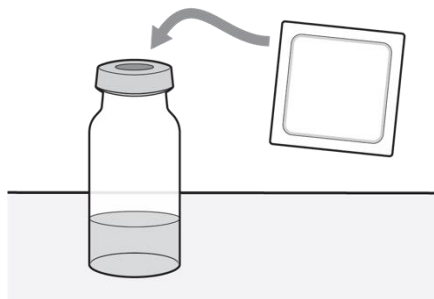
- Lad hætteglasset komme op på stuetemperatur inden brug. Det kan du gøre ved at fjerne hætteglasset fra køleskabet 15 minutter før injektionen eller ved at rulle hætteglasset forsigtigt mellem håndfladerne i 60 sekunder.
 - Brug ikke varmt vand, mikrobølgeovn eller andre apparater til at opvarme hætteglasset
 - Ryst ikke hætteglasset



- Hvis du bruger et nyt hætteglas, skal du fjerne plastkapslen og smide den ud sammen med dit husholdningsaffald.



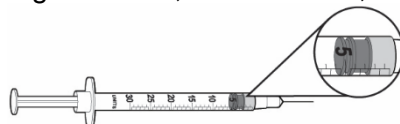
- Rens oversiden af den grå hætteglasprop med en spritserviet. Smid den brugte spritserviet ud sammen med dit husholdningsaffald.
- Fjern ikke hætteglassets prop



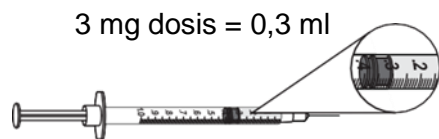
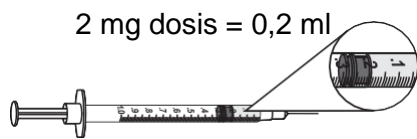
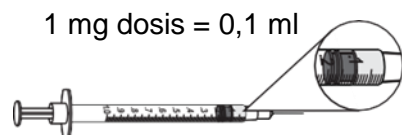
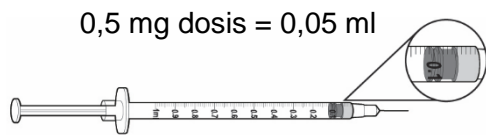
Trin 4. Klargør sprøjten

- Til doser på 0,25 mg (0,025 ml eller 2,5 enheder): Brug en 0,3 ml sprøjte med inddeling for hver 0,5 (halv) enhed og en 29-31 G kanylestørrelse med en længde på 6-13 mm, der er egnet til injektion under huden.

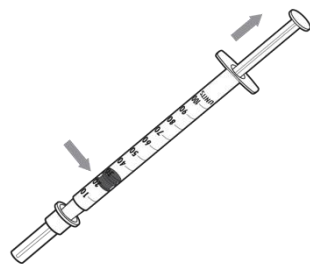
0,25 mg dosis = 0,025 ml eller 2,5 enheder



- Til doser på 0,5 mg til 3 mg (0,05 ml til 0,3 ml): Brug en 1 ml sprøjte med inddeling for hver 0,01 ml og en 28-29 gauge kanyle med en længde på 6-13 mm, der er egnet til injektion under huden.



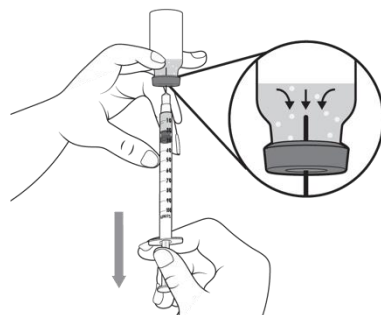
- Lad den beskyttende kanylehætte blive siddende, og træk stemplet tilbage, så sprøjten fyldes med så meget luft, at det svarer til den mængde lægemiddel, der skal bruges.



- Tag kanylehætten af sprøjten. Træk hættens lige af og væk fra dig selv.
- Anbring hætteglasset stående på en plan overflade. Hold sprøjten direkte over hætteglasset. Stik kanylen lige ned i midten af den grå hætteglasprop.



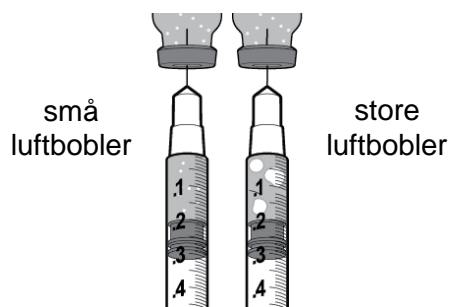
- Tryk stemplet ned, så luften fra sprøjten pumpes ind i hætteglasset.
- Vend forsigtigt hætteglasset på hovedet uden at fjerne kanylen.
 - Kanylens spids skal være helt nede i lægemiddelopløsningen, ikke i luften over opløsningen



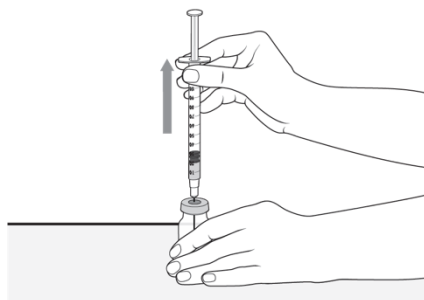
- Træk langsomt stemplet tilbage, så du fylder så meget lægemiddel i sprøjten, at det svarer til din dosis. Når du afmåler dosis, skal du aflæse de måleenheder, der starter nærmest ved den sorte

gummiprop.

- Behold kanylen i hætteglasset, og kontrollér, om der er store luftbobler i sprøjten.



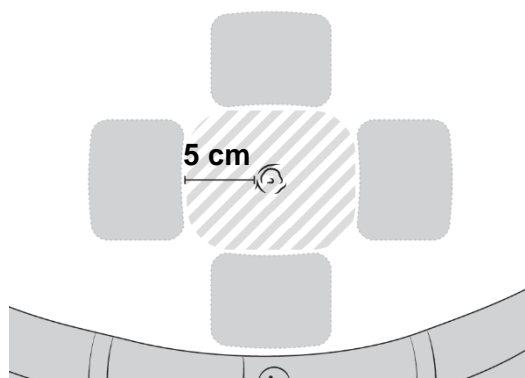
- Hvis du kan se luftbobler, skal de fjernes fra sprøjten. De fjernes således:
 - Bank let på siden af sprøjten med fingeren, så luftboblen bevæger sig op til den øverste ende af sprøjten.
 - Tøm sprøjten tilbage i hætteglasset
 - Fyld sprøjten igen ved at følge ovenstående trin. Træk stemplet langsommere op denne gang, og sørg for, at kanylens spids hele tiden er helt nede i opløsningen i hætteglasset for at undgå luftbobler.
- Når der ikke er store luftbobler i sprøjten, skal du sætte hætteglasset stående på en hård overflade.
- Hold hætteglasset med den ene hånd og sprøjten mellem fingerspidserne af den anden hånd. Træk kanylen lige op og ud af hætteglasset.



- Læg sprøjten på den hårde overflade, uden at lade kanylen røre overfladen. Sæt ikke hættten på kanylen igen.

Trin 5. Forbered injektionsstedet

- Vælg området på maven til injektionen.
 - Skift injektionssted hver dag.
 - Injektionsstedet skal være mindst 5 cm fra navlen.
 - Injicer ikke i et område, der er rødt, hævet eller irriteret.



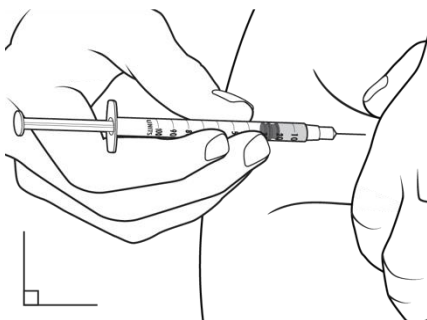
- Rens det injektionssted, du har valgt, med den anden spritserviet i cirkulære bevægelser.
- Lad huden tørre i ca. 10 sekunder.
- Undgå at røre ved, vifte eller puste på det rensede område

Trin 6. Injektion af IMCIVREE

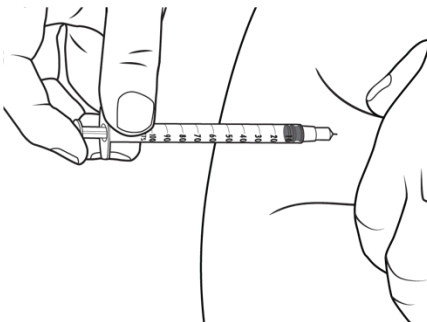
- Hold sprøjten med tommel- og pegefingern på den hånd, du skriver med.
- Med den anden hånd klemmer du forsigtigt ca. 5 cm hud sammen mellem tommel- og pegefingern. Hold denne hudfold, til injektionen er slut.



- Tag fat om midten af sprøjten, hold den i en ret vinkel i forhold til huden, og tryk kanylen lige ind i injektionsstedet — kanylen skal helt ind
- Undgå at holde eller trykke på stemplet, mens du trykker kanylen ind



- Hold sprøjten cylinder mellem tommel- og langfingern, og skub langsomt stemplet ind med pegefingern, så lægemidlet injiceres.



- Tæl til 5 efter at have injiceret IMCIVREE, for at alt lægemiddel forlader sprøjten.
- Slip den sammenklemte hud, og træk kanylen ud.
- Tryk forsigtigt på injektionsstedet med gazetamponen, og smid gazetamponen ud sammen med dit husholdningsaffald.
- Læg den brugte kanyle i spanden til skarpe genstande. Smid ikke kanylen ud sammen med dit

- husholdningsaffald.
- Hvis der stadig er lægemiddel tilbage i hætteglasset, skal du sætte hætteglasset tilbage i æsken og opbevare det enten i køleskabet eller på et sikkert sted ved en temperatur under 30 °C, indtil det er tid til din næste dosis.

Hvis du har brugt for meget IMCIVREE

Hvis du eller dit barn har brugt for meget IMCIVREE, bør du kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge IMCIVREE

Hvis du glemmer at injicere lægemidlet, skal du springe dosis over og injicere den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge IMCIVREE

Hvis du holder op med at bruge dette lægemiddel, kan din appetit vende tilbage, og dit vægttab kan stoppe.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Mørke områder eller pletter på huden
- Smerter, blå mærker eller betændelse (rødme og/eller hævelse) på injektionsstedet
- Kvalme eller opkastning
- Hovedpine
- Spontane erektioner

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Tør, rød eller kløende hud
- Smerter
- Øget svedtendens
- Misfarvede områder eller pletter på huden
- Læsioner på huden
- Hårtab
- Træthed
- Svaghedsfølelse
- Mundtørhed
- Forstoppelse
- Diarré
- Følelse af forstoppelse
- Mavesmerter
- Svimmelhed
- Øgede erektioner
- Søvnbesvær
- Nedtrykthed
- Libidoforstyrrelser
- Øget seksuel lyst
- Hudsvulster
- Rygsmerter
- Muskelkramper
- Smerter i arme eller ben
- Hedeture
- Vertigo

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Brune pletter eller fregner på huden
- Rødme på huden
- Udslæt
- Streger eller striber på huden
- Ændring hårfarve
- Bule på huden
- Betændelse i huden
- Farveændringer af neglene eller riller i neglene
- Brystsmerter
- Følsomhed over for varme eller kulde
- Kløe omkring injektionsstedet
- Kuldegysninger
- Kuldefornemmelse
- Varmefornemmelse
- Misfarvet tandkød
- Oppustet mave
- Øget spytlåd
- Luft i maven
- Halsbrand
- Døsighed
- Øget følsomhed over for synsindtryk, lyd, berøring og lugte
- Migræne
- Tab af lugtesans eller ændret lugtesans
- Smagsforstyrrelser
- Angst
- Ændringer i humøret
- Forstyrrelser i sædafgang
- Manglende evne hos kvinden til at opnå eller opretholde libido
- Ubehag eller følsomhed af kønsdelene
- Nedsat seksuel lyst
- Sygdom i de kvindelige kønsorganer
- Nedtrykthed
- Søvnforstyrrelser
- Øjensvulster
- Mareridt
- Fladt, farvet mærke på huden
- Ledsmarter
- Gaben
- Hoste
- Næse, der løber
- Smerter i musklerne eller knoglerne i brystet
- Misfarvning af det hvide i øjnene
- Gulfarvning af øjnene

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til [det nationale rapporteringssystem anført i **appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

IMCIVREE bør opbevares i køleskab ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C indtil udløbsdatoen på æsken. Alternativt kan IMCIVREE opbevares ved stuetemperaturer på ikke over 30 °C i op til 30 dage, dog ikke længere end til udløbsdatoen. Opbevar alle hætteglassene (også dem, du har åbnet) i originalemballagen for at beskytte dem mod lys. Når du først gang har brugt af et hætteglas, skal du kassere det efter 28 dage.

Nedfrys ikke dette lægemiddel.

Hvis IMCIVREE udsættes for temperaturer over 30 °C, må du ikke bruge det, men skal bortskaffe det i henhold til lokale retningslinjer. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker flydende partikler eller uklarhed.

Brug altid en ny sprøjte til hver injektion.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Dette vil medvirke til at skåne miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IMCIVREE indeholder:

- Aktivt stof: setmelanotid. Hvert flerdosishætteglas indeholder 10 mg setmelanotid i 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Øvrige indholdsstoffer:

- Benzylalkohol (se punkt 2 om, hvad du skal vide, før du begynder at bruge IMCIVREE)
- N-(carbonyl-methoxypolyethylenglycol 2000)-1,2-distearoyl-glycero-3-phosphoethanolaminnatriumsalt (mPEG-2000-DSPE)
- Carmelloseatrium (se punkt 2 om, hvad du skal vide, før du begynder at bruge IMCIVREE)
- Mannitol
- Phenol
- Dinatriumedetat (se punkt 2 om, hvad du skal vide, før du begynder at bruge IMCIVREE)
- Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

IMCIVREE er en klar, farveløs til let farvet opløsning.

Dette lægemiddel leveres i klare hætteglas med prop og kapsel og indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning.

IMCIVREE fås i pakninger, der indeholder 1 eller 10 flerdosishætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Recipharm Monts S.A.S.
18 Rue De Montbazon
Monts
37260

Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.