

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 10 mg Setmelanotid.

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Setmelanotid in 1 ml Injektionslösung.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung enthält 10 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht gefärbte Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit IMCIVREE sollte von einem Arzt mit Erfahrung im Bereich Adipositas mit zugrunde liegender genetischer Ätiologie verordnet und überwacht werden.

Dosierung

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

Für Erwachsene und Kinder von 12 bis 17 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 1 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn Setmelanotid gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.4), kann die Dosis nach 2 Wochen auf eine subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 1). Wenn die Dosis eskalation nicht vertragen wird, kann weiterhin die Dosis von 1 mg einmal täglich angewendet werden.

Wenn bei erwachsenen Patienten eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht ist, kann die Dosis auf eine subkutane Injektion von 2,5 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 1).

Wenn bei Patienten von 12 bis 17 Jahren mit der subkutanen Injektion von 2 mg einmal täglich das Gewicht über dem 90. Perzentil bleibt und eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht wird, kann die Dosis auf 2,5 mg erhöht werden, mit einer Höchstdosis von 3 mg einmal täglich (Tabelle 1).

Tabelle 1 Dosistitration bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 3	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Kinder und Jugendliche (Kinder von 6 bis < 12 Jahren)

Für Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Dosis gut vertragen wird, kann die Dosis nach 2 Wochen auf 1 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosis eskalation nicht vertragen wird, kann bei Kindern und Jugendlichen weiterhin die Dosis von 0,5 mg einmal täglich angewendet werden. Wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann nach 2 Wochen die Dosis auf 2 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn mit der subkutanen Injektion von 2 mg einmal täglich das Gewicht über dem 90. Perzentil bleibt und eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht wird, kann die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 2).

Tabelle 2 Dosistitration für Kinder und Jugendliche von 6 bis < 12 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
<i>Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren</i>		
Wochen 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Wochen 3–5	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 6	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig bewerten. Bei im Wachstum befindlichen Kindern sind die Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4).

Die mit Setmelanotid verbundene Gewichtsabnahme und Kontrolle des Hungergefühls können so lange aufrechterhalten werden, wie die Therapie ohne Unterbrechung fortgesetzt wird. Wenn die Behandlung abgesetzt oder das Dosierungsschema nicht eingehalten wird, kehren die Symptome der durch POMC- und LEPR-Mangel bedingten Adipositas zurück.

Bardet-Biedl-Syndrom

Erwachsene und Kinder im Alter von über 16 Jahren

Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 16 bis 17 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 3 zu

folgen.

Tabelle 3 Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 16 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Wenn die Anfangsdosis von 2 mg nicht vertragen wird, auf 1 mg (0,1 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Dosistitration fortsetzen, wenn reduzierte Dosis vertragen wird.

Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter von 6 bis < 16 Jahren)

Bei Patienten im Alter von 6 bis < 16 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 4 zu folgen.

Tabelle 4 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 16 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Woche 1	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Wenn die Anfangsdosis von 1 mg nicht vertragen wird, auf 0,5 mg (0,05 ml) einmal täglich reduzieren. Wenn die Dosis von 0,5 mg einmal täglich vertragen wird, die Dosis auf 1 mg einmal täglich erhöhen und die Dosistitration fortsetzen.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig beurteilen. Bei im Wachstum befindlichen Kindern sind die Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4).

Die mit Setmelanotid verbundene Gewichtsabnahme und Kontrolle des Hungergefühls können so lange aufrechterhalten werden, wie die Therapie ohne Unterbrechung fortgesetzt wird. Wenn die Behandlung abgesetzt oder das Dosierungsschema nicht eingehalten wird, kehren die Symptome der Adipositas und/oder des Hungergefühls bei BBS zurück.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, ist das Behandlungsschema mit einmal täglicher Anwendung mit der nächsten geplanten Anwendung in der verordneten Dosis wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) ist der Dosistitration in Tabelle 5 zu folgen.

Tabelle 5 Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich.	0,1 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird	2 mg einmal täglich.	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich.	0,25 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Bei Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist der Dosistitration in Tabelle 6 zu folgen.

Tabelle 6 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 12 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	0,25 mg einmal täglich.	0,025 ml einmal täglich
Wochen 3-5 (wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 6 (wenn 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich.	0,1 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird	2 mg einmal täglich.	0,2 ml einmal täglich

Wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Die Anwendung von Setmelanotid wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht. Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bardet-Biedl-Syndrom

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 16 bis 17 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) ist der Dosistitration in Tabelle 7 zu folgen.

Tabelle 7 Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Bei Patienten im Alter von 6 bis < 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist der Dosistitration in Tabelle 8 zu folgen.

Tabelle 8 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Wochen 3-5 (wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 6 (wenn 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich

Die Behandlung abbrechen, wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Setmelanotid wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht. Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Setmelanotid wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Setmelanotid sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche (< 6 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Auch wenn keine offensichtlichen altersbedingten Unterschiede beobachtet wurden, reichen die von älteren Patienten gewonnenen Daten nicht aus, um festzustellen, ob ihr Ansprechen sich von dem jüngerer Patienten unterscheidet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei der Behandlung älterer Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Setmelanotid ist einmal täglich zu Tagesbeginn (für eine maximale Reduzierung des Hungergefühls während des Wachzeitraums) ohne Berücksichtigung der Essenszeiten zu injizieren.

Setmelanotid ist subkutan in das Abdomen zu injizieren, wobei die abdominelle Injektionsstelle täglich zu wechseln ist.

Vor Einleitung der Therapie sind Patienten von dem medizinischen Fachpersonal in der richtigen Injektionstechnik zu unterweisen, um das Risiko für Anwendungsfehler wie Nadelstichverletzungen und unvollständige Dosisgabe zu reduzieren. Vollständige Anweisungen zur Anwendung mit Illustrationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

Für die Anwendung von Setmelanotid sollten die in Tabelle 9 dargestellten Spritzenvolumina und Nadelgrößen verwendet werden.

Tabelle 9 Zur Anwendung verwendete Spritze und Nadelgröße nach Setmelanotid-Dosis

Setmelanotid-Dosis	Spritze	Nadelgröße (Gauge) und -länge
Für Dosen von: 0,25 mg (0,025 ml oder 2,5 Einheiten) einmal täglich	0,3-ml-Spritze, mit Skalierung von 0,5 (halben) Einheiten	29 bis 31 Gauge 6- bis 13-mm-Nadel
Für Dosen von: 0,5 mg bis 3 mg (0,05 ml bis 0,3 ml) einmal täglich	1-ml-Spritze mit 0,01-ml- Skalierung für Dosierung	28 bis 29 Gauge 6- bis 13-mm-Nadel

Anweisungen zur Handhabung von IMCIVREE, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrolle der Haut

Setmelanotid kann aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung zu einer generalisierten erhöhten Hautpigmentierung und Verdunkelung bereits vorhandener Nävi führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Vor und jährlich während der Behandlung mit Setmelanotid sollten den gesamten Körper umfassende Hautuntersuchungen erfolgen, um bereits vorhandene und neue Pigmentläsionen der Haut

zu überwachen.

Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck

Herzfrequenz und Blutdruck sollten bei mit Setmelanotid behandelten Patienten im Rahmen der standardmäßigen klinischen Praxis bei jedem Arzttermin (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden.

Verlängerte Peniserektion

In klinischen Prüfungen zu Setmelanotid wurden spontane Peniserektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, deren Peniserektion länger als 4 Stunden andauert, sind anzuweisen, sich für eine eventuelle Behandlung eines Priapismus in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

Depression

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Setmelanotid behandelten Patienten Depressionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Depressionen sind während der Behandlung mit IMCIVREE bei jedem Arzttermin zu überwachen. Wenn bei Patienten Suizidgedanken oder suizidale Verhaltensweisen auftreten, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit IMCIVREE abzusetzen.

Kinder und Jugendliche

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig bewerten. Bei im Wachstum befindlichen Kindern sind die Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung zu bewerten. Der verordnende Arzt sollte das Wachstum (Körpergröße und -gewicht) anhand alters- und geschlechtsspezifischer Wachstumskurven überwachen.

Sonstige Bestandteile

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind bezüglich des potenziellen Risikos zu beraten, das von dem sonstigen Bestandteil Benzylalkohol ausgeht, der mit der Zeit akkumulieren und eine metabolische Azidose auslösen könnte.

Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber oder Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden, aufgrund des potenziellen Risikos, das von dem sonstigen Bestandteil Benzylalkohol ausgeht, der mit der Zeit akkumulieren und eine metabolische Azidose auslösen könnte (siehe Abschnitt 4.2).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Setmelanotid ein geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Cytochrom-P450(CYP)-Transportern und Plasmaproteinbindung aufweist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Setmelanotid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Die Verabreichung von Setmelanotid an trächtige Kaninchen führte jedoch zu einer verminderten Nahrungsaufnahme durch das Muttertier, was wiederum embryofetale Wirkungen nach sich zog (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Behandlung mit IMCIVREE nicht während der Schwangerschaft oder während des Versuchs, schwanger zu werden, begonnen werden, da eine Gewichtsabnahme während der Schwangerschaft den Fötus schädigen könnte.

Wenn eine Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird, ein stabiles Gewicht erreicht hat und schwanger wird, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit Setmelanotid aufrechtzuerhalten, da die nichtklinischen Daten keine Hinweise auf eine Teratogenität ergaben. Wenn eine Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird und aktuell noch an Gewicht verliert, schwanger wird, ist Setmelanotid entweder abzusetzen oder die Dosis zu reduzieren und gleichzeitig eine Überwachung bezüglich der während der Schwangerschaft empfohlenen Gewichtszunahme durchzuführen. Der behandelnde Arzt sollte bei einer Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird, das Gewicht während der Schwangerschaft sorgfältig überwachen.

Schwangere Patientinnen sollten auf das potenzielle Risiko durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Setmelanotid in die Muttermilch übergeht. In einer nichtklinischen Studie wurde gezeigt, dass Setmelanotid in die Milch säugender Ratten übergeht. Im Plasma gesäugter Jungtiere wurden keine quantifizierbaren Setmelanotid-Konzentrationen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das neugeborene Kind / den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IMCIVREE verzichtet werden soll / die Behandlung mit IMCIVREE zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Stillende Patientinnen sollten auf das potenzielle Risiko durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Setmelanotid auf die Fertilität liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien ließen nicht auf schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität schließen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IMCIVREE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hyperpigmentierungsstörungen (56 %), Reaktionen an der Injektionsstelle 45 %), Übelkeit (31 %) und Kopfschmerzen (20 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der MedDRA-Konvention der Häufigkeiten aufgeführt, die wie folgt definiert ist: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabelle 10 Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauthyperpigmentierung	Pruritus, trockene Haut, Hyperhidrose, Hautverfärbung, Hautläsion, Alopezie	Ephelides, Erythem, Ausschlag Hautstriae, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Macula, Hautzyste, Dermatitis, Nagelerkrankung, Nagelverfärbung, Ausschlag papulös
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Ermüdung, Asthenie, Schmerz	Brustkorbschmerz, Temperaturintoleranz, Pruritus an der Applikationsstelle, Schüttelfrost, Kältegefühl, Wärmegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Obstipation, abdominale Beschwerden	Zahnfleischverfärbung, Bauch aufgetrieben, Hypersalivation, Flatulenz, Gastroösophageale Refluxerkrankung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Somnolenz, Hyperästhesie, Migräne, Parosmie, Geschmacksstörung, Angst, Stimmungsänderung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spontane Peniserektion	Erektion erhöht, Störung der sexuellen Erregung, Libido gesteigert	Sexuelle Erregungsstörung der Frau, Beschwerden im Genitalbereich, Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane, genitale Hyperästhesie, Ejakulationsstörung,

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Libido vermindert
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit	Depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Alptraum
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Melanozytischer Nävus	Dysplastischer Nävus, Augennävus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, Schmerz in einer Extremität	Arthralgie, muskuloskeletale Brustschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Gähnen, Husten, Rhinorrhoe
Augenerkrankungen			Skleraverfärbung, okulärer Ikterus
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 45 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle (27 %), Jucken an der Injektionsstelle (21 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (13 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (13 %). Diese Reaktionen waren in der Regel mild, von kurzer Dauer und schritten nicht fort oder führten nicht zum Abbruch der Therapie. Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen folgende die Injektionsstelle betreffende Ereignisse: Erythem, Pruritus, Ödem, Schmerzen, Verhärtung, blaue Flecken, Reaktion, Schwellung, Blutung, Überempfindlichkeit, Hämatom, Knötchen, Verfärbung, Erosion, Entzündung, Reizung, Wärme, Atrophie, Unbehagen, Trockenheit, Raumforderungen, Hypertrophie, Ausschlag, Narbe, Abszess und Urtikaria.

Hyperpigmentierung

Eine Verdunkelung der Haut wurde bei 56 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten beobachtet. Dies trat im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Therapiebeginn auf, setzte sich für die Dauer der Behandlung fort und klang nach Absetzen der Behandlung ab. Diese Verdunkelung der Haut ist auf den Wirkmechanismus zurückzuführen und ist die Folge einer Stimulation des MC1-Rezeptors. Hyperpigmentierungserkrankungen umfassen Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung, Ephelides, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Macula, Nagelverfärbung, Melanodermie, Pigmentierungsstörungen, Hauthypopigmentierung, Lentigo solaris, Acanthosis nigricans, Café-au-lait Flecken, melanozytische Hyperplasie, melanozytischer Nävus, Nagelpigmentation, Zahnfleischverfärbung, Pigmentation der Lippe, Zungenverfärbung, Hyperpigmentierung des Zahnfleisches, Mundschleimhautverfärbung und Augennävus.

Gastrointestinale Störungen

Übelkeit und Erbrechen wurden bei 31 % bzw. 12 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten berichtet. Übelkeit und Erbrechen traten im Allgemeinen zu Therapiebeginn (innerhalb des ersten Monats) auf, waren leicht und führten nicht zum Absetzen der Therapie. Diese Wirkungen waren vorübergehend und hatten keine Auswirkungen auf die Therapietreue im Hinblick auf die empfohlenen täglichen Injektionen.

Peniserektionen

Spontane Peniserektion und Erektion erhöht wurden bei 20 % bzw. < 8 % der mit Setmelanotid behandelten männlichen Patienten berichtet; keiner dieser Patienten meldete eine verlängerte Erektionsdauer (länger als 4 Stunden), die eine dringende medizinische Untersuchung erforderlich gemacht hätte (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung kann auf die Nervenstimulation des Melanocortin 4(MC4)-Rezeptors zurückzuführen sein.

Immunogenität

Aufgrund der potenziell immunogenen Eigenschaften von Arzneimitteln, die Proteine oder Peptide enthalten, können Patienten nach der Behandlung mit Setmelanotid Antikörper entwickeln. Es wurden keine Fälle von einem schnellen Abfallen der Setmelanotid-Konzentrationen beobachtet, das auf das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörper hinweisen würde. In klinischen Prüfungen (RM-493-012 und RM-493-015) wurden im Screening auf Antikörper gegen Setmelanotid 68 % (19 von 28) der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel positiv und 32 % negativ getestet. Bei den 68 % der Patienten, die im Screening ein positives Ergebnis für Antikörper gegen Setmelanotid aufwiesen, war das Ergebnis für Antikörper gegen Setmelanotid im Bestätigungstest unschlussig.

Bei ca. 13 % der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit LEPR-Mangel (3 Patienten) wurde ein positives Ergebnis für Antikörper gegen Alpha-MSH bestätigt, die jedoch als niedrig-titrig und nicht persistent eingestuft wurden. Von diesen 3 Patienten (13 %) wurden 2 nach der IMCIVREE-Behandlung positiv getestet und 1 wurde vor der Behandlung positiv getestet. Bei keinem der Patienten mit POMC-Mangel wurden Antikörper gegen Alpha-MSH bestätigt.

Bei einem pädiatrischen Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren wurde ein positiver Test auf Setmelanotid-Anti-Drug-Antikörper mit einem sehr niedrigen Titer bestätigt.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 112 pädiatrische Patienten (n = 26 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 86 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) waren gegenüber Setmelanotid exponiert, einschließlich 14 pädiatrischer Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel-bedingter Adipositas, die an den pivotalen klinischen Prüfungen teilnahmen (n = 6 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 8 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) und 28 pädiatrische Patienten mit BBS (n = 8 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 20 im Alter von 12 bis < 18 Jahren). Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren in den erwachsenen und pädiatrischen Populationen ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Setmelanotid-Überdosierung können unter anderem Übelkeit und Peniserektion sein. Im Falle einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Im Falle einer Überdosierung sind Blutdruck und Herzfrequenz über einen Zeitraum von 48 Stunden oder so lange wie klinisch relevant regelmäßig zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:< noch nicht zugewiesen>, ATC-Code: A08AA12

Wirkmechanismus

Setmelanotid ist ein selektiver MC4-Rezeptor-Agonist. MC4-Rezeptoren im Gehirn sind an der Regulierung von Hunger- und Sättigungsgefühl sowie Energieumsatz beteiligt. Es wird davon ausgegangen, dass Setmelanotid bei genetischen Formen der Adipositas, die mit einer unzureichenden Aktivierung des MC4-Rezeptors zusammenhängen, die Aktivität des MC4-Rezeptor-Signalwegs wiederherstellt, um das Hungergefühl zu reduzieren und durch eine reduzierte Kalorienzufuhr und einen erhöhten Energieumsatz eine Gewichtsabnahme herbeizuführen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hautpigmentierung

Setmelanotid ist ein selektiver MC4-Rezeptor-Agonist mit geringerer Aktivität am Melanocortin-1(MC1)-Rezeptor. Der MC1-Rezeptor wird auf Melanozyten exprimiert, und die Aktivierung dieses Rezeptors führt unabhängig von ultraviolettem Licht zur Akkumulation von Melanin und einer erhöhten Hautpigmentierung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei der Behandlung von POMC- und LEPR-Mangel-bedingter Adipositas wurde bei zwei identisch aufgebauten, 1-jährigen offenen pivotalen Studien ermittelt, die jeweils eine doppelblinde, placebokontrollierte Absetzphase umfassten:

- In Studie 1 (RM-493-012) wurden Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit genetisch bestätigter POMC-Mangel-bedingter (einschließlich PCSK1) Adipositas aufgenommen.
- In Studie 2 (RM-493-015) wurden Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit genetisch bestätigter LEPR-Mangel-bedingter Adipositas aufgenommen.

In beiden Studien hatten die erwachsenen Patienten einen Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Das Gewicht bei Kindern lag gemäß Beurteilung anhand der Wachstumstabelle im 95. Perzentil oder darüber.

Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Wochen wurde eine Dosisfindung vorgenommen, gefolgt von einer 10-wöchigen offenen Behandlungsphase. Patienten, die am Ende der offenen Behandlungsphase eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 kg (oder eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 %, wenn das Körpergewicht zum Studienbeginn $< 100 \text{ kg}$ betrug) erreichten, setzten die Studie in einer doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase von 8 Wochen (4-wöchige Behandlung mit Placebo und 4-wöchige Behandlung mit Setmelanotid) fort. Nach der Absetzphase nahmen die Patienten die aktive Behandlung mit Setmelanotid bei der therapeutischen Dosis wieder auf und setzten diese bis zu 32 Wochen lang fort. 21 Patienten (10 in Studie 1 und 11 in Studie 2) wurden seit mindestens 1 Jahr behandelt und sind in den Wirksamkeitsanalysen enthalten.

In einer Studie unter Leitung des Prüfarztes und in einer noch laufenden Verlängerungsstudie wurden zusätzliche unterstützende Daten gesammelt.

Studie 1 (RM-493-012)

In Studie 1 erreichten 80 % der Patienten mit POMC-Mangel-bedingter Adipositas den primären Endpunkt mit einer Gewichtsabnahme von $\geq 10 \%$ nach 1-jähriger Behandlung mit Setmelanotid, und 50 % der Patienten mit POMC-Mangel-bedingter Adipositas erreichten nach 1 Jahr eine vorher festgelegte, klinisch bedeutsame Verbesserung des Hungergefühl-Scores von $\geq 25 \%$ gegenüber Studienbeginn (Tabelle 11).

Für Studie 1 wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Abnahmen des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn von 25,6 % gemeldet. Bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren wurden nach 1 Jahr die Veränderungen des Hungergefühls anhand eines täglich auszufüllenden Fragebogens für Patienten und Betreuungspersonen beurteilt, der den Aspekt „stärkstes Hungergefühl im Laufe der letzten 24 Stunden“ behandelte. Für Studie 1 wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Abnahmen des Hungergefühls in den letzten 24 Stunden als wöchentlicher Durchschnittswert gegenüber Studienbeginn von 27,1 % gemeldet (Tabelle 12).

Als die Behandlung mit Setmelanotid bei Patienten mit Gewichtsabnahme während der 10-wöchigen offenen Phase abgesetzt wurde, nahmen diese Patienten wieder an Gewicht zu (Abbildung 1), und die mittleren Hungergefühl-Scores stiegen über die 4-wöchige Behandlung mit Placebo wieder an.

Tabelle 11 Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten, und Anteil von Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des täglichen Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten, in Studie 1

Parameter	Statistik	
Patienten, die nach 1 Jahr eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten (n = 10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90-%-KI ¹	(49,31 %, 96,32 %)
	p-Wert ²	< 0,0001
Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten (n = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90-%-KI ¹	(19,29, 80,71)
	p-Wert ¹	0,0004

Hinweis: Das Analysekollektiv umfasst Patienten, die mindestens 1 Dosis des Prüfpräparats erhielten und mindestens 1 Untersuchung zum Studienbeginn unterzogen wurden.

1 Mittels der exakten Methode nach Clopper-Pearson

2 Nullhypothesentest: Anteil = 5 %

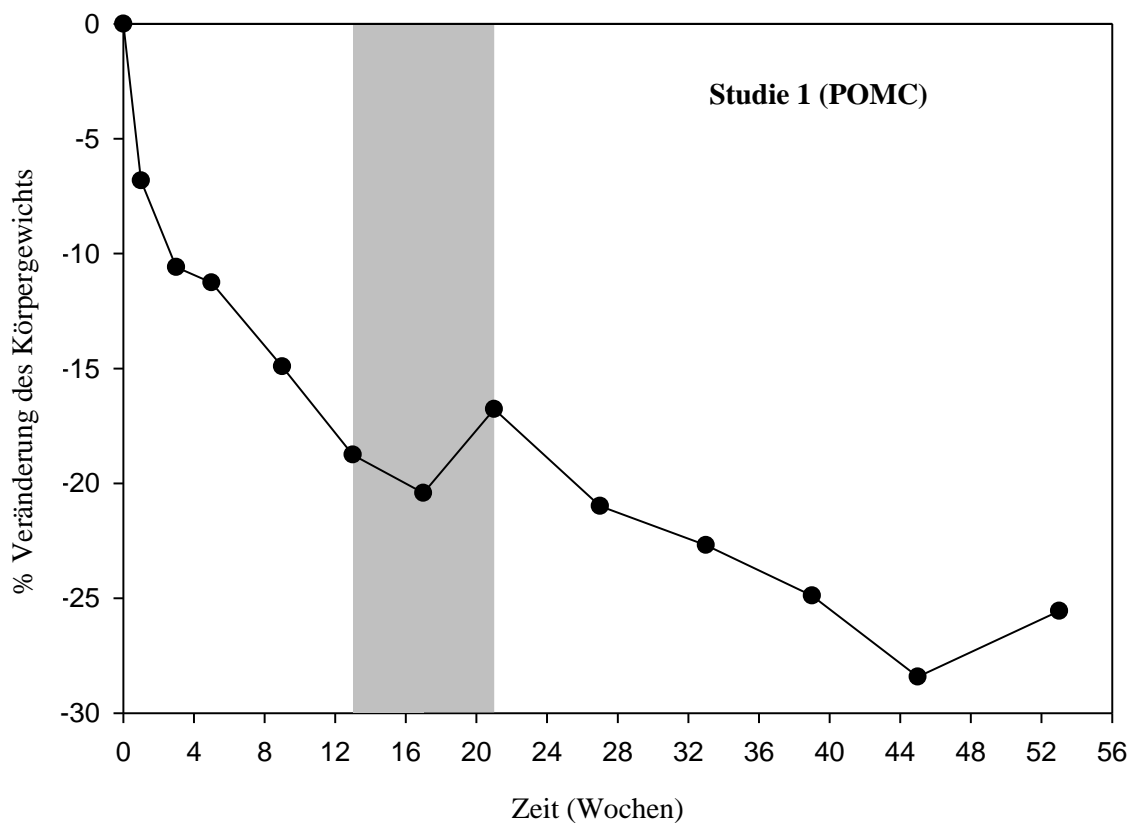
Tabelle 12 Prozentuale Veränderung von Gewicht und Hungergefühl nach 1 Jahr gegenüber Studienbeginn in Studie 1

Parameter	Statistik	Körpergewicht (kg) (n = 9)	Hungergefühl-Score ¹ (n = 7)
Studienbeginn	Mittelwert (SA)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Median	114,7	8,0
	Min, Max	55,9; 186,7	7, 9
1 Jahr	Mittelwert (SA)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Median	82,7	6,0
	Min, Max	54,5; 121,8	3, 8
Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis 1 Jahr (%)	Mittelwert (SA)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Median	-27,3	-14,29
	Min, Max	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	KQ-Mittelwert	-25,39	-27,77
	90-%-KI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	p-Wert	< 0,0001	0,0005

Hinweis: Diese Analyse umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben und mindestens einer Untersuchung zu Studienbeginn unterzogen wurden sowie über die 12-wöchige offene Behandlungsphase eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 kg (oder 5 % des Körpergewichts, wenn das Gewicht zu Studienbeginn < 100 kg betrug) erreichten und mit der doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase fortführen.

Das Hungergefühl wird auf einer Skala vom Likert-Typ von 0 bis 10 eingestuft, wobei 0 = überhaupt kein Hungergefühl und 10 = stärkstes mögliches Hungergefühl. Der Hungergefühl-Score wurde in einem täglich auszufüllenden Tagebuch erfasst und wurde gemittelt, um für die Analyse einen wöchentlichen Score zu berechnen.

Abbildung 1 Prozentuale Veränderung des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn nach Termin (Studie 1 [n = 9])



Studie 2 (RM-493-015)

In Studie 2 erreichten 46 % der Patienten mit LEPR-Mangel-bedingter Adipositas den primären Endpunkt mit einer Gewichtsabnahme von ≥ 10 % nach 1-jähriger Behandlung mit Setmelanotid, und 73 % der Patienten mit LEPR-Mangel-bedingter Adipositas erreichten nach 1 Jahr eine vorher festgelegte, klinisch bedeutsame Verbesserung des Hungergefühl-Scores von ≥ 25 % gegenüber Studienbeginn (Tabelle 13).

Für Studie 2 wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Abnahmen des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn von 12,5 % gemeldet. Bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren wurden nach 1 Jahr die Veränderungen des Hungergefühls anhand eines täglich auszufüllenden Fragebogens für Patienten und Betreuungspersonen beurteilt, der den Aspekt „stärkstes Hungergefühl im Laufe der letzten 24 Stunden“ behandelte. Für Studie 2 wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Abnahmen des Hungergefühls in den letzten 24 Stunden als wöchentlicher Durchschnittswert gegenüber Studienbeginn von 43,7 % gemeldet (Tabelle 14).

Als die Behandlung mit Setmelanotid bei Patienten mit Gewichtsabnahme während der 10-wöchigen offenen Phase abgesetzt wurde, nahmen diese Patienten wieder an Gewicht zu (Abbildung 2), und die mittleren Hungergefühl-Scores stiegen über die 4-wöchige Behandlung mit Placebo wieder an.

Tabelle 13 Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten, und Anteil von Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des täglichen Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten, in Studie 2

Parameter	Statistik	
Patienten, die nach 1 Jahr eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten (n = 11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90-%-KI ¹	(19,96 %, 72,88 %)
	p-Wert ²	0,0002
Patienten, die nach 1 Jahr eine Verbesserung des Hungergefühls von mindestens 25 % gegenüber Studienbeginn erreichten (n = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90-%-KI ¹	(43,56, 92,12)
	p-Wert ¹	< 0,0001

Hinweis: Das Analysekollektiv umfasst Patienten, die mindestens 1 Dosis des Prüfpräparats erhielten und mindestens 1 Untersuchung zum Studienbeginn unterzogen wurden.

1 Mittels der exakten Methode nach Clopper-Pearson

2 Nullhypothesentest: Anteil = 5 %

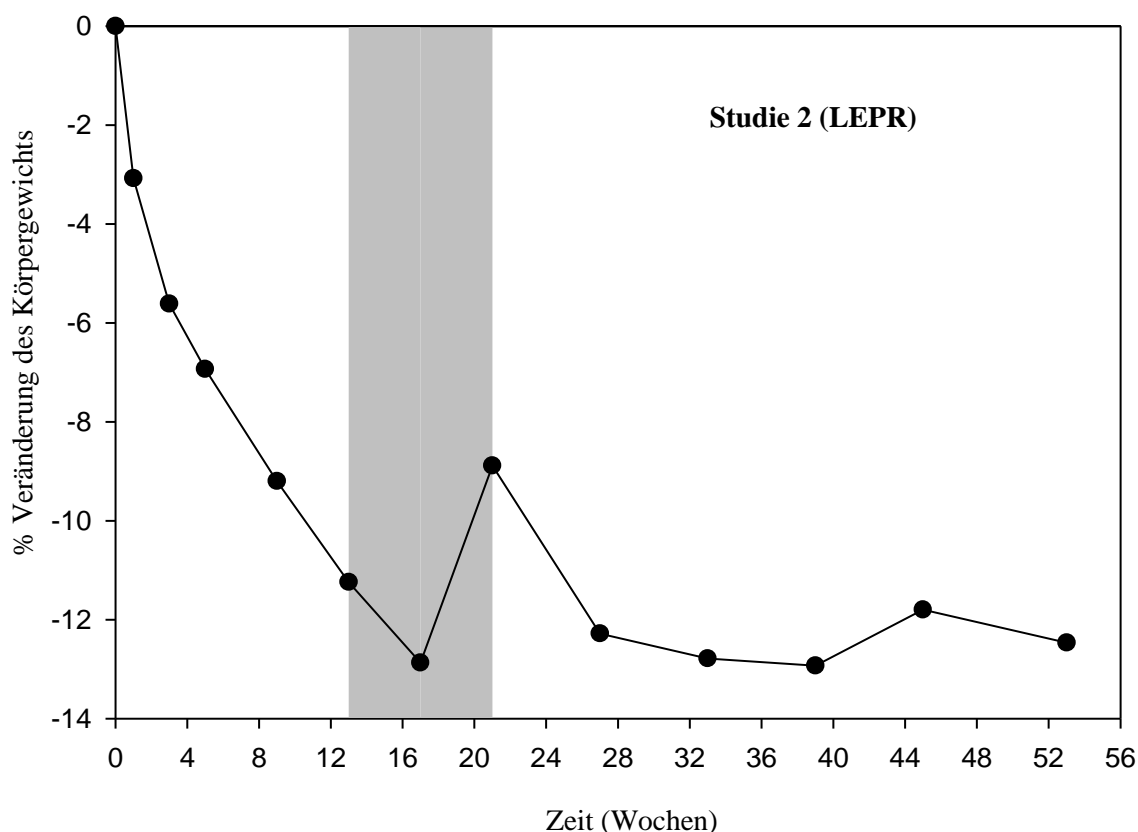
Tabelle 14 Prozentuale Veränderung von Gewicht und Hungergefühl nach 1 Jahr gegenüber Studienbeginn in Studie 2

Parameter	Statistik	Körpergewicht (kg) (n = 7)	Hungergefühl-Score ¹ (n = 7)
Studienbeginn	Mittelwert (SA)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Median	120,5	7,0
	Min, Max	89,4, 170,4	6, 8
1 Jahr	Mittelwert (SA)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Median	104,1	3,0
	Min, Max	81,7, 149,9	2, 8
Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis 1 Jahr (%)	Mittelwert (SA)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Median	-15,3	-52,7
	Min, Max	-23,3, 0,1	-67, 0
	KQ-Mittelwert	-12,47	-41,93
	90-%-KI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	p-Wert	< 0,0001	< 0,0001

Hinweis: Diese Analyse umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben und mindestens einer Untersuchung zu Studienbeginn unterzogen wurden sowie über die 12-wöchige offene Behandlungsphase eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 kg (oder 5 % des Körpergewichts, wenn das Gewicht zu Studienbeginn < 100 kg betrug) erreichten und mit der doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase fortführen.

¹Das Hungergefühl wird auf einer Skala vom Likert-Typ von 0 bis 10 eingestuft, wobei 0 = überhaupt kein Hungergefühl und 10 = stärkstes mögliches Hungergefühl. Der Hungergefühl-Score wurde in einem täglich auszufüllenden Tagebuch erfasst und wurde gemittelt, um für die Analyse einen wöchentlichen Score zu berechnen.

Abbildung 2 Prozentuale Veränderung des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn nach Termin (Studie 2 [n = 7])



Bardet-Biedl-Syndrom

Studie 3 (RM-493-023)

Sicherheit und Wirksamkeit von IMCIVREE bei der Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit Adipositas aufgrund von BBS wurden in einer einjährigen klinischen Studie mit einer 14-wöchigen placebokontrollierten Phase (Studie 3 [RM-493-023]) beurteilt. An der Studie nahmen Patienten ab 6 Jahren mit Adipositas und BBS teil. Die erwachsenen Patienten hatten einen BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Die pädiatrischen Patienten hatten gemäß Beurteilung anhand der Wachstumstabelle für Alter und Geschlecht einen BMI im 97. Perzentil oder darüber.

Geeignete Patienten nahmen an einer 14-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase (Phase 1) teil, an die sich eine 38-wöchige offene Behandlungsphase (Phase 2) anschloss, in der alle Patienten Setmelanotid erhielten. Um die Verblindung während der Phase 2 aufrechtzuerhalten, wurde die Dosis in den ersten 2 Wochen sowohl der Phase 1 als auch der Phase 2 auf eine feste Dosis von 3 mg titriert. Zweiunddreißig Patienten wurden mindestens 1 Jahr lang behandelt und sind in die Wirksamkeitsanalysen eingeschlossen.

In Studie 3 erreichten 35,7 % der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren und 46,7 % der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 18 Jahren den primären Endpunkt, das heißt einen Gewichtsverlust von ≥ 10 % nach 1 Jahr Behandlung mit Setmelanotid (Tabelle 15). Die Wirkung von IMCIVREE auf das Körpergewicht war bei Patienten, die vom Prüfer als kognitiv beeinträchtigt eingestuft wurden, ähnlich wie bei Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung.

In Studie 3 führte eine ~52-wöchige Behandlung mit Setmelanotid bei 100 % der BBS-Patienten im Alter von < 12 Jahren zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung des BMI-Z-Scores, wobei bei Patienten im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren konsistente Ergebnisse beobachtet wurden. Bei den Patienten im Alter von < 18 Jahren betrug die mittlere Verringerung des BMI-Z-Scores gegenüber

Studienbeginn 0,75, und die mittlere Verringerung des prozentualen Anteils im 95. Perzentil des BMI nach Alter und Geschlecht betrug 17,3 % gegenüber Studienbeginn.

Patienten ab 12 Jahren, die in der Lage waren, ihr Hungergefühl selbst einzuschätzen, protokollierten ihr tägliches maximales Hungergefühl in einem Tagebuch, das dann anhand des Daily Hunger Questionnaire (Fragebogen zum täglichen Hungergefühl), Item 2, beurteilt wurde. Das Hungergefühl wurde auf einer 11-Punkte-Skala von 0 („überhaupt kein Hungergefühl“) bis 10 („stärkstes mögliches Hungergefühl“) bewertet. In Studie 3 wurden für das größte/schlimmste Hungergefühl nach 1 Jahr statistisch signifikante und klinisch bedeutsame mittlere prozentuale Verringerungen gegenüber Studienbeginn von 30,5 % berichtet (Tabelle 16).

Tabelle 15: Körpergewicht (kg) – Anteil aller Patienten, der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren und der Patienten mit BBS im Alter von ≥ 18 Jahren, die nach 1 Jahr einen Gewichtsverlust von mindestens 10 % gegenüber Studienbeginn erreichten (Studie 3 [vollständiges Analysekollektiv])

Parameter	Statistik ¹	Patienten ≥ 12 Jahre	BBS ≥ 18 Jahre
Patienten, die nach 1 Jahr eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 % erreichten	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95 % KI ¹	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	p-Wert	0,0002	0,0003

¹ Geschätzter Prozentsatz, 95%iges Konfidenzintervall und p-Wert basieren auf Rubins Regel. Der p-Wert ist einseitig und wird mit alpha = 0,025 verglichen..

Tabelle 16: Tägliche Hungergefühl-Scores – Veränderung nach 1 Jahr gegenüber Studienbeginn bei allen Patienten und Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren (Studie 3 [Vollständiges Analysekollektiv])

Zeitpunkt	Statistik	Patienten ≥ 12 Jahre
Studienbeginn	N	14
	Mittel (SA)	6,99 (1,893)
	Median	7,29
	Min, Max	4,0, 10,0
Woche 52	N	14
	Mittel (SA)	4,87 (2,499)
	Median	4,43
	Min, Max	2,0, 10,0
Veränderung in Woche 52	N	14
	Mittel (SA)	-2,12 (2,051)
	Median	-1,69
	Min, Max	-6,7, 0,0
	95 % KI ¹	-3,31, -0,94
p-Wert ¹	0,0010	
Prozentuale Veränderung in Woche 52	N	14
	Mittel (SA)	-30,45 (26,485)
	Median	-25,00
	Min, Max	-77,0, 0,0
	95 % KI ¹	-45,74, -15,16
p-Wert ¹	0,0004	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, SA = Standardabweichung.

¹ 95%iges KI und p-Wert basieren auf Rubins Regel. Der p-Wert ist einseitig.

Hinweis: Studienbeginn bezeichnet in beiden Studien die letzte Beurteilung vor Einleitung der Setmelanotid-Gabe.

Hinweis: Das Daily Hunger Questionnaire wird nicht an Patienten < 12 Jahren oder an Patienten durchgeführt, die gemäß dem Urteil des Prüfers kognitiv beeinträchtigt sind.

Die Wirkung von IMCIVREE auf die Gewichtsabnahme wurde durch allgemeine numerische Verbesserungen bei kardiometabolischen Parametern wie Blutdruck, Lipide, glykämische Parameter und Taillenumfang unterstützt.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien waren 42 der mit Setmelanotid behandelten Patienten zum Studienbeginn 6 bis 17 Jahre alt (14 Patienten mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel und 28 Patienten mit BBS). Insgesamt waren die Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen jüngeren Patienten mit denen der älteren untersuchten Patienten vergleichbar. Es wurden signifikante Abnahmen des BMI nachgewiesen. Bei Patienten, deren Wachstum noch nicht abgeschlossen war, wurden während der Studienphase eine pubertäre Entwicklung und ein Größenwachstum beobachtet, die/das dem Alter angemessen war.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Setmelanotid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Appetit- und allgemeinen Ernährungsstörungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittlere $C_{max,ss}$, AUC_{tau} , und Talkonzentration im Steady-State bei einmal täglicher subkutaner Anwendung einer 3-mg-Dosis bei ansonsten gesunden Probanden mit Adipositas (n =6) über einen Zeitraum von 12 Wochen betragen 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml bzw. 6,77 ng/ml. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Setmelanotid wurden bei täglicher Gabe von 1 mg bis 3 mg Setmelanotid innerhalb von 2 Tagen erreicht. Die Akkumulation von Setmelanotid im systemischen Kreislauf bei einmal täglicher Gabe über 12 Wochen betrug ca. 30 %. Die AUC und C_{max} von Setmelanotid stiegen nach subkutaner Anwendung mehrerer Dosen im vorgeschlagenen Dosisbereich (1 mg bis 3 mg) proportional an.

Es wurde ein populationspharmakokinetisches Modell untersucht, das 120 Teilnehmer in 8 Studien umfasste, die ansonsten gesunde Probanden mit Adipositas oder Patienten mit seltenen genetischen, Adipositas verursachenden Erkrankungen waren. Die Studienpopulation umfasste 51 männliche und 69 weibliche Teilnehmer im Alter von 10 bis 65 Jahren und mit einem Körpergewicht von 55,9 kg bis 209 kg. Im Datenkollektiv waren 4 Kinder im Alter von 10 bis < 12 Jahren und 19 Jugendliche im Alter von 12 bis < 17 Jahren enthalten. In die Studien wurden 29 ansonsten gesunde Probanden mit Adipositas und 91 Patienten mit seltenen genetischen, Adipositas verursachenden Erkrankungen aufgenommen.

Resorption

Nach subkutaner Injektion von Setmelanotid stiegen die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Setmelanotid langsam an und erreichten nach einer medianen t_{max} von 8,0 Stunden die Höchstkonzentrationen. Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Anwendung von Setmelanotid wurde beim Menschen nicht untersucht. Die Schätzung der interindividuellen Variabilität (VK%) aus dem populationspharmakokinetischen Modell betrug 28,7 % (CL/F), und die intraindividuelle Variabilität betrug 27,6 %.

Die PK von Setmelanotid bei Patienten mit BBS war ähnlich wie bei Patienten mit POMC-, PCSK1- und LEPR-Mangel, was darauf hindeutet, dass der Krankheitszustand allein keinen Einfluss auf die PK von Setmelanotid hat.

Verteilung

Das mittlere apparente Verteilungsvolumen von Setmelanotid nach subkutaner Anwendung von Setmelanotid 3 mg einmal täglich wurde anhand des populationspharmakokinetischen Modells auf 48,7 l geschätzt. Setmelanotid bindet zu 79,1 % an menschliches Plasmaprotein.

In-vitro-Versuche lassen darauf schließen, dass Setmelanotid kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 oder OCT2 ist.

In-vitro-Daten legen die Vermutung nahe, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Setmelanotid ein P-gp- oder BCRP-Substrat ist.

Biotransformation

Setmelanotid schien von Lebermikrosomen oder -zellen oder von Nierenmikrosomen von Ratten, Affen oder Menschen nicht metabolisiert zu werden.

Elimination

Die effektive Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Setmelanotid betrug ca. 11 Stunden. Die apparente Gesamtclearance von Setmelanotid im Steady-State nach subkutaner Anwendung von Setmelanotid 3 mg einmal täglich wurde anhand des populationspharmakokinetischen Modells auf 4,86 l/h geschätzt.

Ca. 39 % der angewendeten Setmelanotid-Dosis wurden nach subkutaner Anwendung von 3 mg einmal täglich während des 24-stündigen Dosierungsintervalls unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC und C_{max} von Setmelanotid stiegen nach subkutaner Anwendung mehrerer Dosen im vorgeschlagenen Dosisbereich (1 mg bis 3 mg) annähernd linear an.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Setmelanotid wurde bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren) untersucht. Simulationen auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analysen lassen auf eine leicht höhere Exposition bei jüngeren Patienten (die auch ein geringeres Körpergewicht haben) schließen und stützen das Dosierungsschema bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren.

Ältere Patienten

Die verfügbaren Daten aus einer kleinen Stichprobe älterer Patienten deuten nicht darauf hin, dass sich die Setmelanotid-Exposition mit zunehmendem Alter wesentlich verändert. Diese Daten sind jedoch zu begrenzt, um klare Schlussfolgerungen zu ziehen.

Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetische Analyse ergab im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine um 12 %, 26 % bzw. 49 % geringere Clearance (CL/F) von Setmelanotid bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung.

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR-Mangel

Für Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] von 60-89 ml/min/1,73 m²) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m²) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bardet-Biedl-Syndrom

Für Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] von 60-89 ml/min/1,73 m²) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m²) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Setmelanotid ist in Leberzellen von Menschen, Ratten und Affen stabil; daher wurden keine Studien unter Beteiligung von Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. IMCIVREE darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet werden.

Körpergewicht

Die CL/F von Setmelanotid variierte je nach Körpergewicht und gemäß einer festen allometrischen Beziehung.

Geschlecht

Basierend auf dem Geschlecht wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Setmelanotid beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Karzinogenität, Fertilität, Teratogenität und postnatalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an Kaninchen zeigte eine erhöhte embryofetale Resorption und eine höhere Anzahl von Abgängen nach der Einnistung bei mit Setmelanotid behandelten trächtigen Kaninchen. Diese Wirkungen wurden auf eine extreme Reduzierung der Nahrungsaufnahme durch das Muttertier aufgrund der primären pharmakodynamischen Wirkung von Setmelanotid zurückgeführt. In einer Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an Ratten wurden keine vergleichbaren Reduzierungen der Nahrungsaufnahme und keine damit zusammenhängenden embryofetalen Abgänge beobachtet. In keiner der Tierarten wurden teratogene Wirkungen beobachtet.

In der Phase vor der Entwöhnung in einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden 2 Stunden nach der subkutanen Injektion dosisabhängige Setmelanotid-Konzentrationen in der Milch beobachtet. Im Plasma gesäugter Jungtiere wurden bei keiner Dosis quantifizierbare Setmelanotid-Konzentrationen nachgewiesen.

Anders als bei Primaten wurden bei Ratten und Minischweinen variable kardiovaskuläre Wirkungen, wie z. B. eine erhöhte Herzfrequenz und ein erhöhter Blutdruck, beobachtet. Die Gründe für diese Unterschiede zwischen diesen Tierarten sind bisher nicht geklärt. Bei Ratten waren die dosisabhängigen Wirkungen von Setmelanotid auf Herzfrequenz und Blutdruck mit einem erhöhten Tonus des Sympathikus verbunden, und man stellte fest, dass diese Wirkungen bei wiederholter täglicher Gabe immer weiter abnahmen.

Nach langfristiger Anwendung bei erwachsenen Ratten und Affen wurde eine minimale zytoplasmatische Vakuolisierung im Zusammenhang mit dem Hilfsstoff mPEG-DSPE im Plexus choroideus beobachtet. Bei jugendlichen Ratten, die an den Tagen 7 bis 55 nach der Geburt auf einer mg/m²/Tag-Basis mit Setmelanotid/mPEG-DSPE behandelt wurden, dessen Dosis 9,5-fach höher war

als die humantherapeutische Dosis von mPEG-DSPE aus 3 mg Setmelanotid, wurde keine Vakuolisierung des Plexus choroideus beobachtet.

Die verfügbaren Daten zur Karzinogenität bei Tg.rasH2-Mäusen legen die Vermutung nahe, dass Setmelanotid/mPEG-DSPE bei der klinischen Dosis von 3 mg/Tag kein karzinogenes Risiko für Patienten darstellt, mit einer Sicherheitsspanne von 17 für Setmelanotid basierend auf der AUC und einer Dosisspanne von 16 für mPEG-DSPE auf einer mg/m²/Tag-Basis. Mangels besorgniserregender, auf ein karzinogenes Potenzial hinweisender Anzeichen aus den nichtklinischen und klinischen Daten zu Setmelanotid wurde keine 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie bei Ratten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α -{2-[1,2-Distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphoxy]ethylcarbonyl}- ω -methoxypoly(oxyethylen)-2000-Natriumsalz (MPEG-2000-DSPE)
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Phenol
Benzylalkohol
Natriumedetat (Ph.Eur.)Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch

28 Tage oder bis zum Verfalldatum (je nachdem, was früher eintritt).

Nicht über 30 °C lagern.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 28 Tage bei 2 °C bis 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch maximal 28 Tage bei 2 °C bis 30 °C aufbewahrt werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Durchstechflaschen können bis zu 30 Tage lang bei Raumtemperatur (maximal 30 °C) gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2R-Mehrdosen-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit einem Stopfen aus Brombutyl-Gummi und einer Kappe aus Aluminium.

Packungen mit:

- 1 Mehrdosen-Durchstechflasche.
- 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

IMCIVREE sollte ca. 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden. Alternativ können Patienten das Arzneimittel vor der Anwendung erwärmen, indem sie die Durchstechflasche 60 Sekunden lang vorsichtig zwischen den Handflächen rollen.

IMCIVREE ist vor jeder Injektion zu überprüfen, und die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder Partikel enthält.

Wenn IMCIVREE Temperaturen von $> 30\text{ °C}$ ausgesetzt wurde, ist es zu verwerfen und darf nicht verwendet werden.

Zur Vermeidung von Kontaminationen ist für jede Injektion stets eine neue Spritze zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (*siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2*).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung
Setmelanotid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Setmelanotid in 1 ml Injektionslösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: mPEG-2000-DSPE, Natriumcarboxymethylcellulose, Mannit, Phenol, Benzylalkohol, Dinatriumedetat, Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Mehrdosen-Durchstechflasche (1 ml).
10 Mehrdosen-Durchstechflaschen (1 ml).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Durchstechflasche
Im Kühlschrank lagern.

Nach Anbruch
Nicht über 30 °C lagern.
Nach 28 Tagen verwerfen.
Anbruchdatum:

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

IMCIVREE

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung
Setmelanotid
Zur s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Mehrdosen-Durchstechflasche (1 ml).

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung Setmelanotid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IMCIVREE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMCIVREE beachten?
3. Wie ist IMCIVREE anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IMCIVREE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IMCIVREE und wofür wird es angewendet?

IMCIVREE enthält den Wirkstoff Setmelanotid. Es wird bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren angewendet, um Übergewicht zu behandeln, die durch bestimmte genetische Erkrankungen verursacht wird, die die Kontrolle des Hungergefühls durch das Gehirn beeinflussen.

Die genetischen Erkrankungen, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, sind:

- Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)
- Durch einen Mangel an POMC (Proopiomelanocortin) bedingte Übergewicht
- Durch einen Mangel an PCSK1 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1) bedingte Übergewicht
- Durch einen Mangel an LEPR (Leptinrezeptor) bedingte Übergewicht.

Bei Personen mit diesen Erkrankungen fehlt es an bestimmten natürlichen Stoffen, die an der Kontrolle des Appetits beteiligt sind, oder aber diese Stoffe wirken nicht richtig. Dies führt zu einem stärkeren Hungergefühl und somit zu Übergewicht. Das Arzneimittel hilft, die Kontrolle des Appetits wiederherzustellen, und reduziert die Symptome der Erkrankung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IMCIVREE beachten?

IMCIVREE darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Setmelanotid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IMCIVREE anwenden.

Vor und während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte Ihr Arzt Ihre Haut auf Flecken oder dunkle Stellen untersuchen. Während Sie dieses Arzneimittel anwenden, können auf Ihrer Haut mehr Flecken oder dunkle Stellen auftreten. Mit einer Untersuchung vor Beginn der Behandlung fällt es Ihnen leichter, neue Flecken zu erkennen, die auftreten, nachdem Sie dieses Arzneimittel angewendet haben.

Es kommt sehr häufig vor (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen), dass männliche Patienten bei Anwendung dieses Arzneimittels spontane Erektionen des Penis bekommen. Wenn eine Erektion mehr als 4 Stunden lang anhält, suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf. Lang anhaltende Erektionen (Priapismus) können, wenn sie nicht behandelt werden, Ihre Erektionsfähigkeit in der Zukunft beeinträchtigen.

Kinder

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 6 Jahren, da zur Anwendung bei Kindern unter diesem Alter keine Informationen vorliegen.

Anwendung von IMCIVREE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es wird nicht empfohlen, IMCIVREE während der Schwangerschaft oder während des Versuchs, schwanger zu werden, anzuwenden, da es bei Schwangeren nicht untersucht wurde. Eine Gewichtsabnahme während der Schwangerschaft kann dem Kind schaden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie stillen. Ihr Arzt wird den Nutzen und die Risiken der Anwendung von IMCIVREE während dieser Zeit mit Ihnen besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel sollte keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

IMCIVREE enthält Benzylalkohol.

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro 1 ml; dies entspricht 1 mg für jedes mg Ihrer Dosis.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte "metabolische Azidose").

Wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da große Mengen Benzylalkohol sich in Ihrem Körper anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte "metabolische Azidose").

IMCIVREE enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist IMCIVREE anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

IMCIVREE wird einmal täglich zu Beginn des Tages als eine Injektion unter die Haut angewendet. Dieses Arzneimittel ist für die Langzeitanwendung bestimmt.

Ihr Arzt wird Sie bezüglich der richtigen zu injizierenden Dosis beraten.

Übergewicht aufgrund eines Mangels an Proopiomelanocortin, Übergewicht aufgrund eines Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-1-Mangels und Übergewicht aufgrund eines Leptinrezeptor-Mangels.

Bei **Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren** werden die folgenden Dosen empfohlen:

Behandlungswoche	Tagesdosis in mg	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 3	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Bei **Kindern von 6 bis < 12 Jahren** werden die folgenden Dosen empfohlen:

Behandlungswoche	Tagesdosis in mg	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1–2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Wochen 3–5	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 6	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenerkrankung sind keine Änderungen des Dosierungsschemas erforderlich.

Für **Erwachsene und Kinder im Alter von 12 bis 17 Jahren** mit schwerer Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Behandlungswoche	Tagesdosis in mg	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	1 mg einmal täglich.	0,1 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	2 mg einmal täglich.	0,2 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	2,5 mg einmal täglich.	0,25 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Wenn die Nebenwirkungen der Anfangsdosis von 0,5 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 0,25 mg (0,025 ml) reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 0,25 mg einmal täglich akzeptabel sind, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn nach der Anfangsdosis die Nebenwirkungen einer nachfolgenden Dosis nicht akzeptabel sind, wird die Dosis auf die vorherige Dosisstufe reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der reduzierten Dosis gut vertragen werden, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 3 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 2,5 mg reduziert und mit dieser Dosis fortgefahren.

Bei **Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren** mit schwerer Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Behandlungswoche	Tagesdosis in mg	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	0,25 mg einmal täglich.	0,025 ml einmal täglich
Wochen 3-5 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 6 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	1 mg einmal täglich.	0,1 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	2 mg einmal täglich.	0,2 ml einmal täglich

Wenn die Nebenwirkungen der Anfangsdosis von 0,25 mg nicht akzeptabel sind, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn nach der Anfangsdosis die Nebenwirkungen einer nachfolgenden Dosis nicht akzeptabel sind, wird die Dosis auf die vorherige Dosisstufe reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der reduzierten Dosis gut vertragen werden, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 2 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 1 mg reduziert und mit dieser Dosis fortgefahren.

Bardet-Biedl-Syndrom

Bei **Erwachsenen und Kindern ab 16 Jahren** gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Behandlungswoche	Tagesdosis in mg	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Wenn die Nebenwirkungen der Anfangsdosis von 2 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 1 mg (0,1 ml) reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 1 mg einmal täglich akzeptabel sind, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn nach der Anfangsdosis die Nebenwirkungen einer nachfolgenden Dosis nicht akzeptabel sind, wird die Dosis auf die vorherige Dosisstufe reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der reduzierten Dosis gut vertragen werden, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 3 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 2 mg reduziert und mit dieser Dosis fortgefahren.

Für **Kinder im Alter von 6 bis unter 16 Jahren** gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Behandlungswoche	Tagesdosis in mg	Zu injizierendes Volumen
------------------	------------------	--------------------------

Woche 1	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Wenn die Nebenwirkungen der Anfangsdosis von 1 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 0,5 mg (0,05 ml) reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 0,5 mg akzeptabel sind, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn nach der Anfangsdosis die Nebenwirkungen einer nachfolgenden Dosis nicht akzeptabel sind, wird die Dosis auf die vorherige Dosisstufe reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der reduzierten Dosis gut vertragen werden, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 3 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 2 mg reduziert und mit dieser Dosis fortgefahren.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenerkrankung sind keine Änderungen des Dosierungsschemas erforderlich.

Für **Erwachsene und Kinder im Alter von 16 bis 17 Jahren** mit schwerer Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Behandlungswoche	Tagesdosis in mg	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich

Wenn die Nebenwirkungen der Anfangsdosis von 0,5 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 0,25 mg (0,025 ml) reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 0,25 mg einmal täglich akzeptabel sind, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn nach der Anfangsdosis die Nebenwirkungen einer nachfolgenden Dosis nicht akzeptabel sind, wird die Dosis auf die vorherige Dosisstufe reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der reduzierten Dosis gut vertragen werden, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 3 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 2,5 mg reduziert und mit dieser Dosis fortgefahren.

Bei **Kindern im Alter von 6 bis unter 16 Jahren** mit schwerer Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Behandlungswoche	Tagesdosis in mg	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Wochen 3-5 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 6 (wenn die Nebenwirkungen akzeptabel sind)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Wenn die Dosis nicht ausreicht und die Nebenwirkungen akzeptabel sind	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich

Wenn die Nebenwirkungen der Anfangsdosis von 0,25 mg nicht akzeptabel sind, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn nach der Anfangsdosis die Nebenwirkungen einer nachfolgenden Dosis nicht akzeptabel sind, wird die Dosis auf die vorherige Dosisstufe reduziert. Wenn die Nebenwirkungen der reduzierten Dosis gut vertragen werden, wird die Dosistitration fortgesetzt.

Wenn die Nebenwirkungen der Dosis von 2 mg nicht akzeptabel sind, wird sie auf 1 mg reduziert und mit dieser Dosis fortgefahren.

Ihr Arzt sollte regelmäßig überprüfen, wie gut dieses Arzneimittel wirkt; bei Bedarf kann der Arzt die Dosis anpassen. Bei im Wachstum befindlichen Kindern und Jugendlichen sind die Auswirkungen auf die Gewichtsabnahme und auf Wachstum und Entwicklung zu überwachen.

Dieses Arzneimittel ist für die Langzeitanwendung bestimmt. Wird es abgesetzt oder unregelmäßig angewendet, kann dies zu einem Wiederauftreten oder einer Verschlechterung Ihrer Symptome führen. Achten Sie darauf, das Dosierungsschema genau laut den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers einzuhalten.

Wie ist IMCIVREE zu injizieren?

IMCIVREE wird in die Fettschicht unter der Haut in der Bauchregion injiziert. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie dies gemacht wird. Sobald Sie mit dem Injizieren von Dosen bei sich selbst oder Ihrem Kind vertraut sind, können Sie dies zu Hause vornehmen.

IMCIVREE sollte zu Beginn Ihres Tages injiziert werden, um das Hungergefühl während der Zeit, in der Sie wach sind, so weit wie möglich zu verringern. IMCIVREE kann unabhängig von den Essenszeiten angewendet werden.

Bitte lesen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig durch, bevor Sie IMCIVREE injizieren.

Schritt 1. Vorbereiten der Injektion

- Nehmen Sie alle benötigten Gegenstände zur Hand und legen Sie sie auf eine saubere, ebene Fläche.

Sie benötigen die folgenden, getrennt erhältlichen Gegenstände:

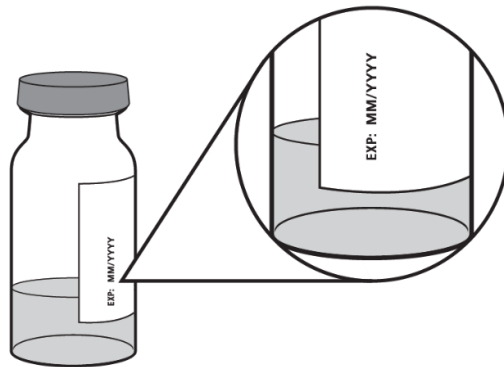


- Waschen Sie Ihre Hände mit Seife und warmem Wasser.
- Öffnen Sie die 2 Alkoholtupfer und den Mulltupfer.

Schritt 2. Untersuchen der Durchstechflasche

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Durchstechflasche, das nach „EXP“

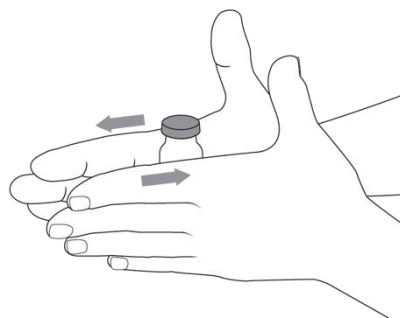
angegeben ist: MM.JJJJ.



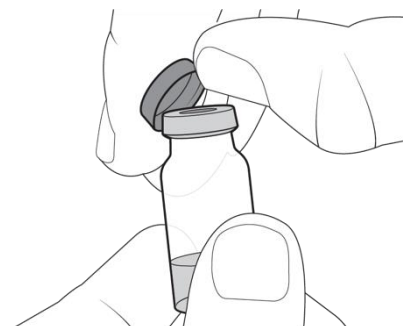
- Die Flüssigkeit sollte farblos bis leicht gelb sein.
- Verwenden Sie sich nicht, wenn:
 - das Verfalldatum überschritten ist
 - die Flüssigkeit trüb ist
 - in der Durchstechflasche Teilchen schweben
 - die Kunststoffkappe auf einer neuen Durchstechflasche beschädigt ist oder fehlt
 - die Durchstechflasche bei Temperaturen von mehr als 30 °C aufbewahrt wurde.

Schritt 3. Vorbereiten der Durchstechflasche

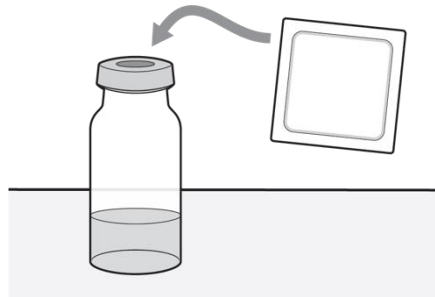
- Lassen Sie die Durchstechflasche vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen. Nehmen Sie hierzu die Durchstechflasche 15 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank oder rollen Sie sie 60 Sekunden lang vorsichtig zwischen Ihren Handflächen.
- Erwärmen Sie die Durchstechflasche nicht mit warmem Wasser, in der Mikrowelle oder mit einem anderen Gerät.
- Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.



- Wenn Sie eine neue Durchstechflasche verwenden, entfernen Sie die Kunststoffkappe und entsorgen Sie sie im Haushaltsabfall.



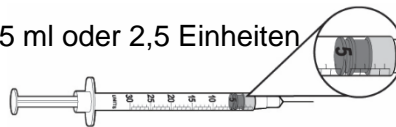
- Reinigen Sie die Oberseite des grauen Stopfens der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer.
- Entsorgen Sie den gebrauchten Alkoholtupfer im Haushaltsabfall.
- Entfernen Sie nicht den Stopfen der Durchstechflasche.



Schritt 4. Vorbereiten der Spritze

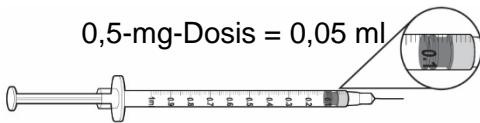
- Für eine Dosis von 0,25 mg (0,025 ml oder 2,5 Einheiten) verwenden Sie eine 0,3-ml-Spritze mit einer Skalierung von 0,5 (halben) Einheiten und eine für die Injektion unter die Haut geeignete 29- bis 31-Gauge-Nadel mit einer Länge von 6 bis 13 mm.

0,25-mg-Dosis = 0,025 ml oder 2,5 Einheiten

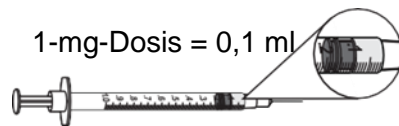


- Für eine Dosis von 0,5 mg bis 3 mg (0,05 ml bis 0,3 ml) verwenden Sie eine 1-ml-Spritze mit einer Dosis-Skalierung von 0,01 ml und eine für die Injektion unter die Haut geeignete 28- bis 29-Gauge-Nadel mit einer Länge von 6 bis 13 mm.

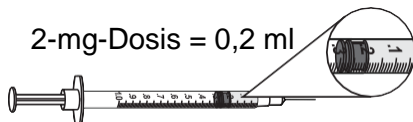
0,5-mg-Dosis = 0,05 ml



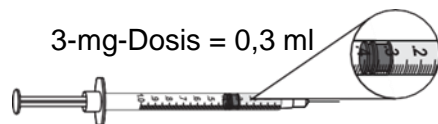
1-mg-Dosis = 0,1 ml



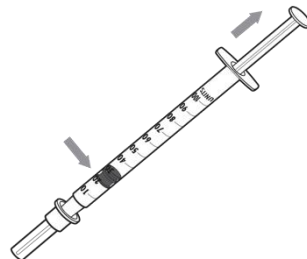
2-mg-Dosis = 0,2 ml



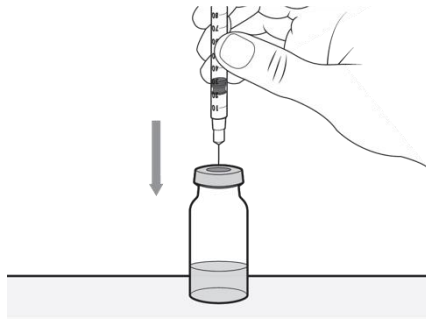
3-mg-Dosis = 0,3 ml



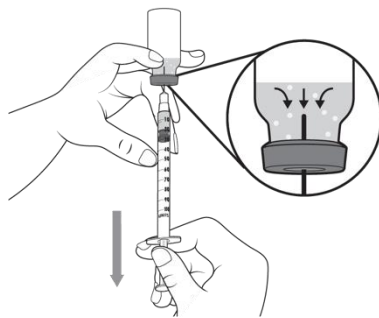
- Ziehen Sie den Spritzenkolben mit aufgesetzter Nadelschutzkappe zurück, um die Spritze mit einer Menge an Luft zu füllen, die der anzuwendenden Menge des Arzneimittels entspricht.



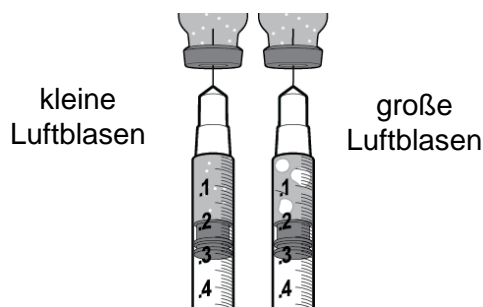
- Entfernen Sie die Nadelkappe von der Spritze. Ziehen Sie die Kappe gerade und von Ihrem Körper abgewandt ab.
- Stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht auf eine ebene Fläche. Halten Sie die Spritze direkt über die Durchstechflasche. Führen Sie die Nadel gerade nach unten in die Mitte des grauen Stopfens der Durchstechflasche ein.



- Drücken Sie den Spritzenkolben nach unten, um die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche zu spritzen.
- Lassen Sie die Nadel eingeführt und drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig auf den Kopf.
- Achten Sie darauf, dass sich die Spitze der Nadel vollständig in der Arzneimittelflüssigkeit und nicht in der Luft oberhalb der Flüssigkeit befindet.

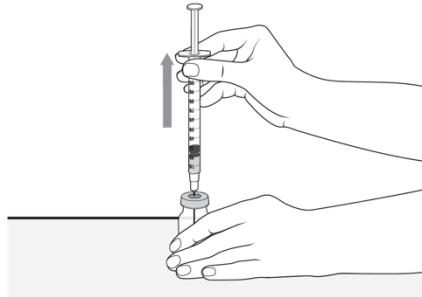


- Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück, um die Spritze mit der für Ihre Dosis erforderlichen Menge an Arzneimittel zu füllen. Achten Sie beim Messen Ihrer Dosis darauf, dass Sie die Einheiten von dem Ende aus ablesen, das dem schwarzen Gummistopfen am nächsten liegt.
- Belassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und überprüfen Sie, ob sich große Luftblasen in der Spritze befinden.



- Wenn Sie Luftblasen sehen, müssen diese aus der Spritze entfernt werden. So entfernen Sie Luftblasen:
 - Tippen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger seitlich gegen die Spritze, damit die Luftblase in der Spritze nach oben steigt.
 - Leeren Sie die Spritze wieder in die Durchstechflasche aus.
 - Befolgen Sie die vorstehenden Schritte, um Ihre Spritze wieder zu füllen. Ziehen Sie den Spritzenkolben diesmal langsamer zurück und achten Sie darauf, dass sich die Spitze der Nadel stets vollständig in der Flüssigkeit in der Durchstechflasche befindet, um die Wahrscheinlichkeit zu verringern, dass sich Luftblasen bilden.

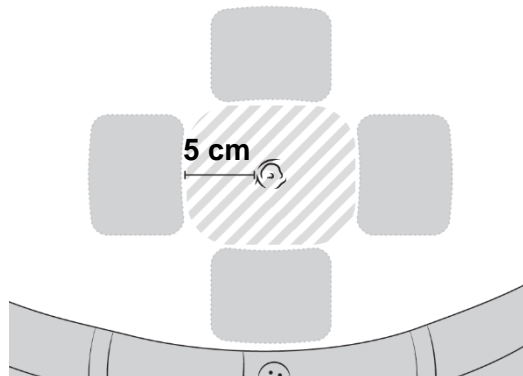
- Sobald sich in der Spritze keine großen Luftblasen mehr befinden, stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht auf eine harte Fläche.
- Halten Sie die Durchstechflasche mit einer Hand und den Zylinder der Spritze zwischen den Fingerspitzen Ihrer anderen Hand fest. Ziehen Sie die Nadel gerade nach oben aus der Durchstechflasche heraus.



- Legen Sie die Spritze auf eine harte Fläche und achten Sie darauf, dass die Nadel die Fläche nicht berührt. Setzen Sie die Schutzkappe nicht wieder auf die Nadel auf.

Schritt 5. Vorbereiten der Injektionsstelle

- Wählen Sie die Stelle in Ihrer Bauchregion für die Injektion aus.
 - Wechseln Sie die Injektionsstelle täglich.
 - Achten Sie darauf, dass die Injektionsstelle mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt liegt.
 - Injizieren Sie nicht in gerötete, geschwollene oder gereizte Bereiche.



- Reinigen Sie die von Ihnen gewählte Injektionsstelle mit Ihrem zweiten Alkoholtupfer mit einer kreisförmigen Bewegung.

Lassen Sie die Haut ca. 10 Sekunden lang trocknen.

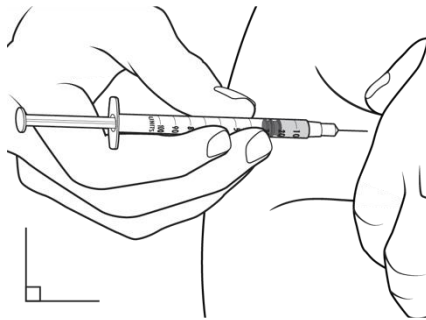
Der gereinigte Bereich darf nicht berührt, mit einem Gebläse getrocknet oder angepustet werden.

Schritt 6. Injizieren von IMCIVREE

- Nehmen Sie die Spritze zwischen Daumen und Zeigefinger der Hand, mit der Sie auch schreiben.
- Drücken Sie mit Ihrer anderen Hand vorsichtig ca. 5 cm Haut mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Halten Sie die so gebildete Hautfalte an Ort und Stelle, bis die Injektion beendet ist.

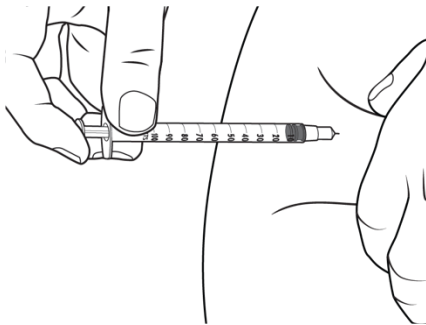


- Halten Sie die Mitte der Spritze in einem Winkel von 90 ° zu Ihrer Haut und führen Sie die Nadel gerade in die Injektionsstelle ein; achten Sie darauf, dass die Nadel vollständig eingeführt wird.
- Halten Sie die Spritze beim Einführen der Nadel nicht am Kolben fest und drücken Sie den



Kolben dabei nicht herunter.

- Halten Sie den Zylinder der Spritze zwischen Ihrem Daumen und Mittelfinger und drücken Sie den Spritzenkolben langsam mit Ihrem Zeigefinger hinunter, um das Arzneimittel zu injizieren.



- Zählen Sie nach der Injektion von IMCIVREE bis 5, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel aus der Spritze injiziert wurde.
- Lassen Sie die zusammengedrückte Hautfalte los und ziehen Sie die Nadel heraus.
- Drücken Sie mit einem Mulltupfer leicht auf die Injektionsstelle und entsorgen Sie den Mulltupfer anschließend im Haushaltsabfall.
- Geben Sie Ihre gebrauchte Spritze in einen Behälter für spitze Gegenstände. Entsorgen Sie sie nicht im Haushaltsabfall.
- Wenn sich in Ihrer Durchstechflasche noch Arzneimittel befindet, stellen Sie die Durchstechflasche wieder in den Karton und bewahren Sie sie bis zu Ihrer nächsten Dosis entweder in Ihrem Kühlschrank oder an einem sicheren Ort bei einer Temperatur unter 30 °C auf.

Wenn Sie eine größere Menge von IMCIVREE angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie oder Ihr Kind eine größere Menge von IMCIVREE angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von IMCIVREE vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, das Arzneimittel zu injizieren, lassen Sie die Dosis aus und injizieren Sie Ihre nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von IMCIVREE abbrechen

Wenn Sie die Anwendung dieses Arzneimittels abbrechen, kann Ihr Hungergefühl zurückkehren, und Ihre Gewichtsabnahme kann aufhören.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Dunkle Bereiche oder Flecken auf Ihrer Haut
- Schmerzen, Blutergüsse oder Entzündung (Rötung und/oder Schwellung) an der Injektionsstelle
- Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Spontane Peniserektionen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Trockene, gerötete oder juckende Haut
- Schmerzen
- Erhöhtes Schwitzen
- Verfärbte Bereiche oder Flecken auf der Haut
- Hautläsionen
- Haarausfall
- Müdigkeit
- Schwächegefühl
- Mundtrockenheit
- Verdauungsbeschwerden
- Durchfall
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Schwindelgefühl
- Vermehrte Peniserektionen
- Schlafprobleme
- Depressive Verstimmung
- Veränderung der sexuellen Erregung
- Gesteigertes sexuelles Interesse
- Neubildung von Haut (Neoplasma)
- Rückenschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen in Armen oder Beinen
- Hitzewallung
- Vertigo (Schwindel)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Braune Flecken oder Sommersprossen auf der Haut
- Rötung der Haut
- Ausschlag
- Linien oder Streifen auf der Haut

- Änderungen der Haarfarbe
- Beule auf der Haut
- Entzündung der Haut
- Verfärbung oder Furchenbildung der Nägel
- Schmerzen im Brustkorb
- Kälte- oder Wärmeempfindlichkeit
- Juckreiz im Bereich der Injektionsstelle
- Schüttelfrost
- Kältegefühl
- Wärmegefühl
- Verfärbtes Zahnfleisch
- Aufgeblähter Bauch
- Erhöhter Speichelfluss
- Blähungen
- Sodbrennen
- Benommenheit
- Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Licht, Schall, Berührung oder Gerüchen
- Migränekopfschmerzen
- Verlust oder Veränderung des Geruchssinns
- Geschmacksstörungen
- Angst
- Stimmungsänderung
- Ejakulationsstörung
- Bei Frauen: Unfähigkeit, sexuelle Erregung zu erreichen oder aufrechtzuerhalten
- Beschwerden oder Empfindlichkeit an den Genitalien
- Vermindertes sexuelles Verlangen
- Erkrankung der weiblichen Genitalien
- Depressive Verstimmung
- Schlafstörung
- Neubildung von Gewebe im Augenbereich Neoplasma
- Alpträume
- Flaches, farbiges Muttermal auf der Haut
- Gelenkschmerzen
- Gähnen
- Husten
- Laufende Nase
- Schmerzen in den Muskeln oder Knochen des Brustkorbs
- Verfärbung des weißen Teils der Augen
- Gelbfärbung der Augen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IMCIVREE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

IMCIVREE ist bis zum auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C)

zu lagern. Alternativ kann IMCIVREE bis zu 30 Tage lang oder bis zum Verfalldatum (je nachdem, was früher eintritt) bei Raumtemperatur (bis maximal 30 °C) gelagert werden. Bewahren Sie alle Durchstechflaschen (auch die bereits geöffneten) im Originalkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Durchstechflaschen sind 28 Tage nach Anbruch der Durchstechflasche zu entsorgen.

Frieren Sie dieses Arzneimittel nicht ein.

Verwenden Sie IMCIVREE nicht, wenn es Temperaturen über 30 °C ausgesetzt wurde. Beseitigen Sie es entsprechend den nationalen Anforderungen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie schwebende Teilchen oder eine Trübung feststellen.

Verwenden Sie für jede Injektion stets eine neue Spritze.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IMCIVREE enthält

- Der Wirkstoff ist Setmelanotid.
Jede Mehrdosen-Durchstechflasche enthält 10 mg Setmelanotid in 1 ml Lösung.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Benzylalkohol (siehe Abschnitt 2, „Was sollten Sie vor der Anwendung von IMCIVREE beachten?“)
- N-(Carbonyl-methoxypolyethylenglykol 2000)-1,2-distearoyl-glycero-3-phosphoethanolamin-Natriumsalz (mPEG-2000-DSPE)
- Natriumcarboxymethylcellulose (siehe Abschnitt 2, „Was sollten Sie vor der Anwendung von IMCIVREE beachten?“)
- Mannit
- Phenol
- Dinatriumedetat (siehe Abschnitt 2, „Was sollten Sie vor der Anwendung von IMCIVREE beachten?“)
- Wasser für Injektionszwecke

Wie IMCIVREE aussieht und Inhalt der Packung

IMCIVREE ist eine klare, farblose bis leicht gefärbte Injektionslösung.

Dieses Arzneimittel ist in Mehrdosen-Durchstechflaschen aus Klarglas mit einem Stopfen und einer Kappe erhältlich und enthält 1 ml Injektionslösung.

IMCIVREE ist in Packungen erhältlich, die 1 oder 10 Mehrdosen-Durchstechflasche(n) enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

37260
FRANKREICH

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.