

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMCIVREE 10 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 10 mg de setmelanotida.

Cada vial contiene 10 mg de setmelanotida en 1 ml de solución inyectable.

Excipiente(s) con efecto conocido

1 ml de solución contiene 10 mg de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente coloreada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

IMCIVREE está indicado para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados al síndrome de Bardet-Biedl, déficit debido a mutaciones bialélicas de pérdida de función genéticamente confirmadas de proopiomelanocortina (POMC), incluido PCSK1, o de receptores de leptina (LEPR), en adultos y niños mayores de 6 años.

4.2 Posología y forma de administración

IMCIVREE debe ser prescrito y supervisado por un médico con experiencia en obesidad con una etiología genética subyacente.

Posología

Déficit de POMC, incluyendo PCSK1, y déficit de LEPR

Población adulta y niños mayores de 12 años

Para adultos y niños de 12 a 17 años, la dosis inicial es una inyección subcutánea de 1 mg una vez al día durante 2 semanas. Después de 2 semanas, si la setmelanotida se tolera bien (ver sección 4.4), la dosis se puede aumentar a una inyección subcutánea de 2 mg una vez al día (Tabla 1). Si el aumento de la dosis no se tolera, los pacientes pueden mantener la administración de la dosis de 1 mg una vez al día.

Si se quiere lograr una pérdida de peso adicional en pacientes adultos, la dosis puede aumentarse a una inyección subcutánea de 2,5 mg una vez al día. Si la dosis de 2,5 mg una vez al día se tolera bien, puede aumentarse a 3 mg una vez al día (Tabla 1).

En pacientes de 12 a 17 años, si el peso se mantiene por encima del percentil 90 con la inyección subcutánea de 2 mg una vez al día y se desea una pérdida de peso adicional, la dosis puede aumentarse a 2,5 mg con una dosis máxima de 3 mg una vez al día (Tabla 1).

Tabla 1 Ajuste de la dosis en pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años de edad

Semana	Dosis diaria	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Semana 3 en adelante	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 2 mg una vez al día se tolera bien	2,5 mg una vez al día	0,25 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 2,5 mg una vez al día se tolera bien	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Población pediátrica (niños de 6 a < 12 años)

Para pacientes de 6 a < 12 años, la dosis inicial es una inyección subcutánea de 0,5 mg una vez al día durante 2 semanas. Si se tolera después de 2 semanas, la dosis puede aumentarse a 1 mg una vez al día. Si el aumento de la dosis no se tolera, los pacientes pediátricos pueden mantener la administración de la dosis de 0,5 mg una vez al día. Si la dosis de 1 mg se tolera después de 2 semanas, puede aumentarse a 2 mg una vez al día. Si el peso se mantiene por encima del percentil 90 con la inyección subcutánea de 2 mg una vez al día y se desea una pérdida de peso adicional, la dosis puede aumentarse a 2,5 mg una vez al día (Tabla 2).

Tabla 2 Ajuste de la dosis para pacientes pediátricos de 6 a < 12 años

Semana	Dosis diaria	Volumen que debe inyectarse
<i>Pacientes de 6 a < 12 años</i>		
Semanas 1-2	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semanas 3-5	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Semana 6 en adelante	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 2 mg una vez al día se tolera bien	2,5 mg una vez al día	0,25 ml una vez al día

El médico que prescribe el fármaco debe evaluar periódicamente la respuesta al tratamiento con setmelanotida. En niños en período de crecimiento, debe evaluarse el impacto de la pérdida de peso en el crecimiento y la maduración (ver sección 4.4).

La pérdida de peso y el control del hambre asociados con la setmelanotida pueden mantenerse siempre que el tratamiento continúe de forma ininterrumpida. Si el tratamiento se interrumpe o si no se mantiene el cumplimiento de la pauta posológica, los síntomas de obesidad por déficit de POMC y LEPR reaparecerán.

Síndrome de Bardet-Biedl

Población adulta y niños mayores de 16 años de edad

Para adultos y niños de 16 a 17 años de edad se deberá seguir el ajuste de la dosis que se indica en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis en pacientes adultos y pediátricos a partir de 16 años de edad

Semana	Dosis diaria	Volumen que debe
--------	--------------	------------------

		inyectarse
Semanas 1-2	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Semana 3 en adelante (si la dosis de 2 mg una vez al día se tolera bien)	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Si la dosis inicial de 2 mg no se tolera, reducir a 1 mg (0,1 ml) una vez al día. Si se tolera la dosis de 1 mg una vez al día, continuar el ajuste de la dosis.

Después de la dosis inicial, si una dosis posterior no se tolera, reducir al nivel de dosis anterior. Si se tolera la dosis reducida, continuar el ajuste de la dosis.

Población pediátrica (niños de 6 a <16 años de edad)

Para pacientes de 6 a <16 años de edad, se deberá seguir el ajuste de la dosis que se indica en la Tabla 4.

Tabla 4 Ajuste de la dosis para pacientes pediátricos de 6 a <16 años de edad

Semana	Dosis diaria	Volumen que debe inyectarse
Semana 1	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Semana 2 (si la dosis de 1 mg una vez al día se tolera bien)	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Semana 3 en adelante (si la dosis de 2 mg una vez al día se tolera bien)	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Si la dosis inicial de 1 mg no se tolera, reducir a 0,5 mg (0,05 ml) una vez al día. Si la dosis de 0,5 mg una vez al día se tolera, aumentar la dosis a 1 mg una vez al día y continuar el ajuste de la dosis.

Después de la dosis inicial, si una dosis posterior no se tolera, reducir al nivel de dosis anterior. Si se tolera la dosis reducida, continuar el ajuste de la dosis.

El médico que prescribe el fármaco debe evaluar periódicamente la respuesta al tratamiento con setmelatonida. En niños en período de crecimiento, debe evaluarse el impacto de la pérdida de peso sobre el crecimiento y la maduración (ver sección 4.4).

La pérdida de peso y el control del hambre asociados con la setmelatonida pueden mantenerse siempre que el tratamiento continúe de forma ininterrumpida. Si el tratamiento se interrumpe o si no se mantiene el cumplimiento de la pauta posológica, los síntomas de obesidad y/o el hambre en el SBB reaparecerán.

Dosis olvidadas

Si se omite una dosis, la pauta posológica de una vez al día se retomará a la dosis prescrita con la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Déficit de POMC, incluyendo PCSK1, y déficit de LEPR

Para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2), no es necesario ningún ajuste de la dosis.

Para adultos y niños de 12 a 17 años de edad con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2), se deberá seguir el ajuste de la dosis que se indica en la Tabla 5.

Tabla 5 Ajuste de la dosis en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad con insuficiencia renal grave

Semana	Dosis diaria	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1 - 2	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semana 3 en adelante (si la dosis de 0,5 mg una vez al día se tolera bien)	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 1 mg una vez al día se tolera bien	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 2 mg una vez al día se tolera bien	2,5 mg una vez al día	0,25 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 2,5 mg una vez al día se tolera bien	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Si la dosis inicial de 0,5 mg no se tolera, reducir a 0,25 mg (0,025 ml) una vez al día. Si se tolera la dosis de 0,25 mg una vez al día, continuar el ajuste de la dosis.

Después de la dosis inicial, si una dosis posterior no se tolera, reducir al nivel de dosis anterior. Si se tolera la dosis reducida, continuar el ajuste de la dosis.

Para pacientes de 6 a < 12 años de edad con insuficiencia renal grave, se deberá seguir el ajuste de la dosis que se indica en la Tabla 6.

Tabla 6 Ajuste de la dosis para pacientes pediátricos 6 a < 12 años de edad con insuficiencia renal grave

Semana	Dosis diaria	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1 - 2	0,25 mg una vez al día	0,025 ml una vez al día
Semanas 3-5 (si la dosis de 0,25 mg una vez al día se tolera bien)	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semana 6 en adelante (si la dosis de 0,5 mg una vez al día se tolera bien)	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 1 mg una vez al día se tolera bien	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día

Si la dosis inicial de 0,25 mg no se tolera, se deberá discontinuar el tratamiento.

Después de la dosis inicial, si una dosis posterior no se tolera, reducir al nivel de dosis anterior. Si se tolera la dosis reducida, continuar el ajuste de la dosis.

La setmelanotida no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal. No debe administrarse setmelanotida a pacientes con enfermedad renal terminal (ver sección 5.2).

Síndrome de Bardet-Biedl

Para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2), no es necesario ningún ajuste de la dosis.

Para adultos y niños de 16 a 17 años de edad con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2), se deberá seguir el ajuste de la dosis que se indica en la Tabla 7.

Tabla 7 Ajuste de la dosis en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 16 años de edad con insuficiencia renal grave

Semana	Dosis diaria	Volumen que debe inyectarse
--------	--------------	-----------------------------

Semanas 1-2	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semana 3 en adelante (si la dosis de 0,5 mg una vez al día se tolera bien)	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 1 mg una vez al día se tolera bien	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 2 mg una vez al día se tolera bien	2,5 mg una vez al día	0,25 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 2,5 mg una vez al día se tolera bien	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Si la dosis inicial de 0,5 mg no se tolera, reducir a 0,25 mg (0,025 ml) una vez al día. Si se tolera la dosis de 0,25 mg una vez al día, continuar el ajuste de la dosis.

Después de la dosis inicial, si una dosis posterior no se tolera, reducir al nivel de dosis anterior. Si se tolera la dosis reducida, continuar el ajuste de la dosis.

Para pacientes de 6 a < 16 años de edad con insuficiencia renal grave, se deberá seguir el ajuste de la dosis que se indica en la Tabla 8.

Tabla 8 Ajuste de la dosis para pacientes pediátricos 6 a < 16 años de edad con insuficiencia renal grave

Semana	Dosis diaria	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	0,25 mg una vez al día	0,025 ml una vez al día
Semanas 3-5 (si la dosis de 0,25 mg una vez al día se tolera bien)	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semana 6 en adelante (si la dosis de 0,5 mg una vez al día se tolera bien)	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Si la respuesta clínica es insuficiente y la dosis de 1 mg una vez al día se tolera bien	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día

Si la dosis inicial de 0,25 mg no se tolera, se deberá discontinuar el tratamiento.

Después de la dosis inicial, si una dosis posterior no se tolera, reducir al nivel de dosis anterior. Si se tolera la dosis reducida, continuar el ajuste de la dosis.

La setmelanotida no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal. No debe administrarse setmelanotida a pacientes con enfermedad renal terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado suficientemente el uso de la setmelanotida en pacientes con insuficiencia hepática. No debe administrarse setmelanotida a pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica (< 6 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la setmelanotida en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Si bien no se han observado diferencias evidentes relacionadas con la edad, los datos obtenidos de pacientes de edad avanzada no son suficientes para determinar si éstos responden de forma diferente con respecto a los pacientes más jóvenes. No hay evidencia que indique que se requiere ninguna precaución especial para el tratamiento de una población de edad avanzada (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía subcutánea.

La setmelanotida debe inyectarse una vez al día, al principio del día (para maximizar la reducción del hambre durante el período de vigilia), con independencia del horario de las comidas.

La setmelanotida debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen, alternando la zona abdominal cada día.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben recibir formación de su profesional sanitario sobre la técnica de inyección adecuada, para reducir el riesgo de errores de administración, como pinchazos con las agujas y dosis incompletas. Para consultar las instrucciones de administración completas con ilustraciones, ver el prospecto.

La setmelanotida se debe administrar utilizando los volúmenes de jeringa y los tamaños de aguja que se indican en la Tabla 9.

Tabla 9 Jeringa para administración y tamaño de aguja, según la dosis de setmelanotida

Dosis de setmelanotida	Jeringa	Calibre y longitud de la aguja
Para dosis de: 0,25 mg (0,025 ml o 2,5 unidades) una vez al día	Jeringa de 0,3 ml con incrementos de 0,5 (media) unidad	Calibre 29 a 31 Aguja de 6 a 13 mm
Para dosis de: 0,5 mg a 3 mg (0,05 ml a 0,3 ml) una vez al día	Jeringa de 1 ml con incrementos de administración de 0,01 ml	Calibre 28 a 29 Aguja de 6 a 13 mm

Ver sección 6.6 para más información sobre las instrucciones de manipulación de IMCIVREE.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Control cutáneo

La setmelanotida puede producir una mayor pigmentación cutánea generalizada y un oscurecimiento de los lunares preexistentes por su efecto farmacológico (ver secciones 4.8 y 5.1). Deben realizarse exploraciones cutáneas de todo el cuerpo anualmente para controlar las lesiones pigmentarias cutáneas nuevas y preexistentes antes y durante el tratamiento con setmelanotida.

Control de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial

La frecuencia cardíaca y la tensión arterial deben controlarse como parte de la práctica clínica estándar en cada visita médica (al menos cada 6 meses) para los pacientes tratados con setmelanotida.

Erección peniana prolongada

Se han notificado erecciones penianas espontáneas en ensayos clínicos con setmelanotida (ver sección 4.8). Los pacientes con una erección peniana que se prolongue durante más de 4 horas deben solicitar asistencia médica de urgencia para el posible tratamiento del priapismo.

Depresión

En ensayos clínicos, se ha notificado depresión en pacientes tratados con setmelanotida (ver sección 4.8).

Debe supervisarse a los pacientes con depresión en cada visita médica durante el tratamiento con IMCIVREE. Debe considerarse la interrupción de IMCIVREE si los pacientes experimentan pensamientos o conductas suicidas.

Población pediátrica

El médico que prescribe el fármaco debe evaluar periódicamente la respuesta al tratamiento con setmelanotida. En niños en período de crecimiento, debe evaluarse el impacto de la pérdida de peso en el crecimiento y la maduración. El médico que prescribe el fármaco debe controlar el crecimiento (altura y peso) mediante curvas de crecimiento adecuadas según la edad y el sexo.

Excipientes

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 10 mg de alcohol bencílico en cada ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Debe advertirse a las pacientes embarazadas o en período de lactancia del posible riesgo del excipiente alcohol bencílico, que podría acumularse con el tiempo y producir acidosis metabólica.

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por el posible riesgo del excipiente alcohol bencílico, que podría acumularse con el tiempo y producir acidosis metabólica (ver también sección 4.2).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En estudios *in vitro* se ha mostrado que la setmelanotida tiene un bajo potencial de interacciones farmacocinéticas relacionadas con los transportadores del citocromo P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de la setmelanotida en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad para la reproducción. No obstante, la administración de setmelanotida a conejos gestantes produjo un menor consumo alimentario materno, que causó efectos embriofetales (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, el tratamiento con IMCIVREE no debe iniciarse durante el embarazo o si la paciente intenta quedarse embarazada, ya que la pérdida de peso durante el embarazo puede producir daños fetales.

Si una paciente que toma setmelanotida ha alcanzado un peso estable y se queda embarazada, debe considerarse el mantenimiento del tratamiento con setmelanotida, ya que no se observaron evidencias de teratogenicidad en los datos preclínicos. Si una paciente que toma setmelanotida y sigue perdiendo peso se queda embarazada, o bien debe interrumpirse el tratamiento con setmelanotida, o bien debe

reducirse la dosis al mismo tiempo que se controla el aumento de peso recomendado durante el embarazo. El médico responsable del tratamiento debe controlar detenidamente el peso durante el embarazo en una paciente que tome setmelanotida.

A las pacientes embarazadas se les deberá advertir del riesgo potencial del excipiente alcohol bencílico (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si la setmelanotida se excreta en la leche materna. En un estudio preclínico se mostró que la setmelanotida se excreta en la leche materna en ratas. No se detectaron concentraciones de setmelanotida cuantificables en el plasma de crías lactantes (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo para el recién nacido/lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con IMCIVREE tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

A las pacientes en período de lactancia se les deberá advertir del riesgo potencial del excipiente alcohol bencílico (ver sección 4.4).

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de la setmelanotida sobre la fertilidad. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales en términos de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de IMCIVREE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son trastornos de hiperpigmentación (56 %), reacciones en el lugar de inyección (45 %), náuseas (31 %) y cefalea (20 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas observadas en estudios clínicos según el sistema de clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, de acuerdo a la convención de frecuencias de MedDRA, definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$).

Tabla 10 Reacciones adversas

Clasificación por órganos yd sistemas de MedDRA	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperpigmentación cutánea	Prurito, sequedad de piel, hiperhidrosis, decoloración de la piel, lesión de la piel, alopecia	Efélides, eritema, erupción cutánea, estrías en la piel, cambios de color del pelo, léntigo, mácula, quiste dérmico,

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
			dermatitis, trastorno ungueal, decoloración de las uñas, erupción papular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección	Fatiga, astenia, dolor,	Dolor torácico, intolerancia a la temperatura, prurito en la zona de aplicación, escalofríos, sensación de frío, sensación de calor
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, dolor abdominal, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, molestias abdominales	Alteración del color de las encías, distensión abdominal, hipersecreción salival, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Somnolencia, hiperestesia, migraña, parosmia, disgeusia, ansiedad, alteración del estado de ánimo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Erección peniana espontánea	Aumento de la erección, alteración del proceso de excitación sexual, aumento de la libido	Trastorno del deseo sexual femenino, molestias genitales, trastorno genital femenino, hiperestesia genital, trastorno de eyaculación, disminución de la libido,
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio	Estado de ánimo depresivo, trastorno del sueño, pesadillas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		Nevo melanocítico	Nevo displásico, nevo ocular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, mialgia, espasmos musculares, dolor en una extremidad	Artralgia, dolor torácico musculoesquelético
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Bostezos, tos, rinorrea
Trastornos oculares			Cambio de color de la esclerótica, ictericia ocular

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares		Sofocos	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Se produjeron reacciones en el lugar de inyección en el 45 % de los pacientes tratados con setmelanotida. Las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes fueron eritema en el lugar de inyección (27 %), prurito en el lugar de inyección (21 %), induración en el lugar de inyección (13 %) y dolor en el lugar de inyección (13 %). Estas reacciones fueron generalmente leves, de corta duración y no progresaron ni causaron la interrupción del tratamiento. Las reacciones en el lugar de inyección incluyen acontecimientos asociados al lugar de inyección de eritema, prurito, edema, dolor, induración, moratones, reacción, hinchazón, hemorragia, hipersensibilidad, hematoma, nódulo, cambio de color, erosión, inflamación, irritación, sensación de calor, atrofia, molestias, sequedad, masa, hipertrofia, erupción cutánea, cicatrices, absceso y urticaria.

Hiperpigmentación

Se observó un oscurecimiento de la piel en el 56 % de los pacientes tratados con setmelanotida. Se produjo generalmente entre 2 y 3 semanas después del inicio del tratamiento, continuó durante el tratamiento y se resolvió al interrumpirlo. Este oscurecimiento de la piel se basa en un mecanismo derivado de la estimulación del receptor de MC1. Los trastornos de hiperpigmentación incluyen hiperpigmentación de la piel, alteración del color de la piel, efélides, alteración del color del cabello, lentigo, máculas, alteración del color de las uñas, melanoderma, trastornos de pigmentación, hipopigmentación de la piel, lentigo solar, acantosis nigricans, manchas en café con leche, hiperplasia melanocítica, nevo melanocítico, pigmentación ungueal, cambio de color gingival, pigmentación de los labios, decoloración de la lengua, hiperpigmentación gingival, alteración del color de las mucosas orales y nevo del ojo.

Alteraciones gastrointestinales

Se notificaron náuseas y vómitos, respectivamente, en el 31 % y el 12 % de los pacientes tratados con setmelanotida. Generalmente se produjeron náuseas y vómitos al inicio del tratamiento (en el primer mes), que fueron leves y no causaron la interrupción del tratamiento. Estos efectos fueron temporales y no afectaron al cumplimiento de las inyecciones diarias recomendadas.

Erecciones penianas

Se notificaron erección peniana espontánea y aumento de la erección en el 20 % y 8 % de los pacientes varones tratados con setmelanotida, respectivamente; ninguno de estos pacientes notificó erecciones prolongadas (durante más de 4 horas) que requirieran una evaluación médica urgente (ver sección 4.4). Este efecto puede deberse a la estimulación neural de los receptores de melanocortina 4 (MC4).

Inmunogenicidad

Debido a las posibles propiedades inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos después del tratamiento con setmelanotida. No se observó una disminución rápida de las concentraciones de setmelanotida que sugiriera la presencia de anticuerpos antifármaco. En los ensayos clínicos (RM-493-012 y RM-493-015), el índice de pacientes adultos y pediátricos con déficit de POMC o LEPR que dieron positivo en las pruebas de anticuerpos frente a la setmelanotida fue del 68 % (19 de 28), y el 32 % dieron negativo. En el 68 % de los pacientes que dieron positivo en las pruebas de anticuerpos frente a la setmelanotida no se obtuvieron resultados concluyentes sobre la presencia de anticuerpos frente a la setmelanotida en el ensayo de confirmación.

Aproximadamente el 13 % de los pacientes adultos y pediátricos con déficit de LEPR (3 pacientes) dieron positivo en las pruebas de anticuerpos frente a alfa-MSH, que se clasificaron como valores bajos y no persistentes. De estos 3 pacientes (13 %), 2 dieron positivo después del tratamiento con IMCIVREE y 1 dio positivo antes del tratamiento. No se confirmaron anticuerpos frente a alfa-MSH en ninguno de los pacientes con déficit de POMC.

Un paciente pediátrico con SBB de ≥ 12 años de edad confirmó un resultado positivo para anticuerpos contra el fármaco setmelanotida, con una concentración muy baja.

Población pediátrica

Un total de 112 pacientes pediátricos (n = 26 con edades de 6 a < 12 años, n = 86 con edades de 12 a < 18 años) fueron expuestos a la setmelanotida, incluidos 14 pacientes pediátricos con obesidad por déficit de POMC o LEPR que participaron en los ensayos clínicos fundamentales (n = 6 con edades de 6 a < 12 años, n = 8 con edades de 12 a < 18 años) y 28 pacientes pediátricos con SBB (n=8 de 6 a <12 años de edad, n=20 de 12 a <18 años). La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas fueron similares en las poblaciones adulta y pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis por setmelanotida pueden incluir náuseas y erección peniana. En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento de apoyo apropiado según los síntomas y signos clínicos del paciente. En caso de sobredosis, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca deben controlarse con regularidad durante 48 horas o mientras sea clínicamente pertinente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: no se ha asignado aún, código ATC: A08AA12

Mecanismo de acción

La setmelanotida es un agonista selectivo de los receptores de MC4. Los receptores de MC4 del cerebro intervienen en la regulación del hambre, la saciedad y el gasto energético. En las formas genéticas de obesidad asociada a una activación insuficiente de los receptores de MC4, se considera que la setmelanotida restablece la actividad de la vía de los receptores de MC4 para reducir el hambre y favorece la pérdida de peso mediante una menor ingesta calórica y un mayor gasto energético.

Efectos farmacodinámicos

Pigmentación de la piel

La setmelanotida es un agonista selectivo de los receptores de MC4 con menos actividad en los receptores de melanocortina 1 (MC1). Los receptores de MC1 se expresan en los melanocitos y la activación de estos receptores produce una acumulación de melanina y una mayor pigmentación de la piel con independencia de la luz ultravioleta (ver secciones 4.4 y 4.8).

Eficacia clínica y seguridad

Déficit de POMC, incluyendo PCSK1, y déficit de LEPR

La seguridad y la eficacia de la setmelanotida para el tratamiento de la obesidad por déficit de POMC y LEPR se establecieron en dos estudios pivotaes abiertos de un año de diseño idéntico, cada uno con un período de espera de doble ciego y controlado con placebo.

- En el Estudio 1 (RM-493-012) se incluyó a pacientes a partir de 6 años de edad con obesidad por déficit de POMC (incluido PCSK1) genéticamente confirmada.
- En el Estudio 2 (RM-493-015) se incluyó a pacientes a partir de 6 años de edad con obesidad por déficit de LEPR genéticamente confirmada.

En ambos estudios, los pacientes adultos presentaban un índice de masa corporal (IMC) de ≥ 30 kg/m². El peso en niños se situaba en el percentil ≥ 95 según la evaluación de los gráficos de crecimiento.

El ajuste de la dosis se produjo durante un período de 2 a 12 semanas, seguido de un período de tratamiento abierto de 10 semanas. Los pacientes que lograron una pérdida de peso de al menos 5 kg (o una pérdida de peso de al menos el 5 % si el peso corporal inicial era < 100 kg) al final del período de tratamiento abierto continuaron en un período de espera de doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas (tratamiento con placebo durante 4 semanas y tratamiento con setmelanotida durante 4 semanas). Tras la secuencia de espera, los pacientes reiniciaron el tratamiento activo con setmelanotida a la dosis terapéutica durante un máximo de 32 semanas. Se trató a veintidós pacientes (10 en el Estudio 1 y 12 en el Estudio 2) durante al menos 1 año, que fueron incluidos en el análisis de eficacia.

Los datos de apoyo adicionales se reunieron en un estudio liderado por investigadores y un estudio de ampliación en curso.

Estudio 1 (RM-493-012)

En el Estudio 1, el 80 % de los pacientes con obesidad por déficit de POMC cumplieron la variable primaria, al lograr una pérdida de peso ≥ 10 % después de 1 año de tratamiento con setmelanotida, y un 50 % de pacientes con obesidad por déficit de POMC lograron una mejora clínicamente significativa predefinida del ≥ 25 % de la puntuación de hambre respecto al inicio al cabo de 1 año (Tabla 11).

Se notificaron disminuciones porcentuales medias clínicas y estadísticamente significativas respecto al inicio para el peso corporal del 25,6 % para el Estudio 1. Los cambios en el hambre se evaluaron mediante un cuestionario completado a diario por los pacientes y los cuidadores en relación con «el hambre máxima durante las últimas 24 horas» al cabo de 1 año para los pacientes ≥ 12 años. Se notificaron disminuciones porcentuales medias clínicas y estadísticamente significativas respecto al inicio para el hambre como media semanal en las últimas 24 horas del 27,1 % para el Estudio 1 (Tabla 12).

Cuando se retiró el tratamiento con setmelanotida en pacientes que habían perdido peso durante el período abierto de 10 semanas, estos pacientes ganaron peso (Figura 1) y las puntuaciones medias de hambre aumentaron durante las 4 semanas de tratamiento con placebo.

Tabla 11 Proporción de pacientes que lograron una pérdida de peso de al menos el 10 % y proporción de pacientes que lograron una mejora del hambre diaria de al menos el 25 % respecto al inicio al cabo de 1 año en el Estudio 1

Parámetro	Datos estadísticos	
Pacientes que lograron una pérdida de peso de al menos el 10 % al cabo de 1 año (N=10)	n (%)	8 (80,0 %)
	IC del 90 % ¹	(49,31 %; 96,32 %)
	Valor p ²	< 0,0001
Pacientes que lograron una mejora del hambre de al menos el 25 % respecto al inicio al cabo de 1 año (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	IC del 90 % ¹	(19,29; 80,71)
	Valor p ¹	0,0004

Nota: el conjunto de análisis incluye pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y se sometieron al menos a una evaluación inicial.

1 Mediante el método (exacto) de Clopper-Pearson

2 Análisis de la hipótesis de nulidad: proporción = 5 %

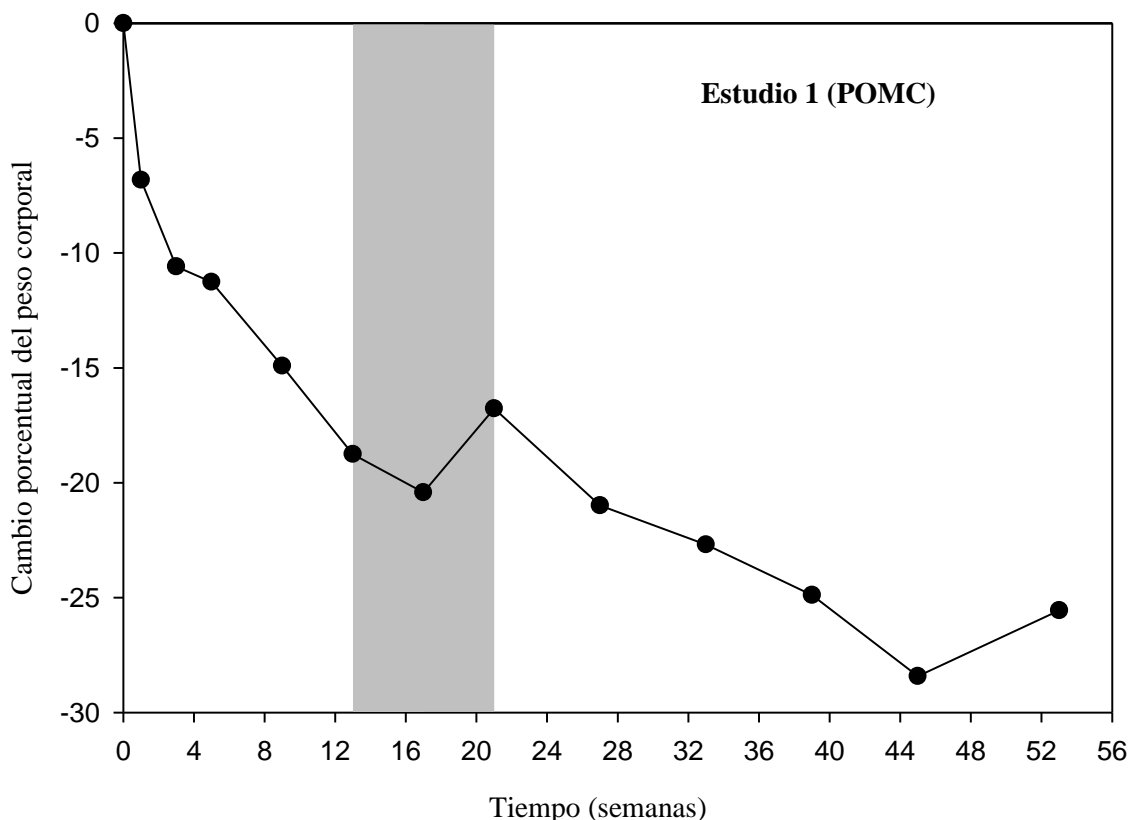
Tabla 12 Cambio porcentual respecto al inicio del peso y el hambre al cabo de 1 año en el Estudio 1

Parámetro	Datos estadísticos	Peso corporal (kg) (N = 9)	Puntuación de hambre ¹ (N = 7)
Inicio	Media (DE)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediana	114,7	8,0
	Mín., máx.	55,9; 186,7	7, 9
1 año	Media (DE)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediana	82,7	6,0
	Mín., máx.	54,5; 121,8	3, 8
Cambio porcentual respecto al inicio al cabo de 1 año (%)	Media (DE)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediana	-27,3	-14,29
	Mín., máx.	-35,6; -2,4	-72,2; -1,4
	Media de MC	-25,39	-27,77
	IC del 90 %	(-28,80; -21,98)	(-40,58; -14,96)
	Valor p	< 0,0001	0,0005

Nota: en este análisis se incluye a los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco del estudio, se sometieron al menos a una evaluación inicial y demostraron una pérdida de peso ≥ 5 kg (o del 5 % del peso corporal si el peso era < 100 kg al inicio) durante el período de tratamiento abierto de 12 semanas y continuaron durante el período de espera de doble ciego controlado con placebo.

¹ El hambre se puntúa del 0 al 10 en una escala tipo Likert; 0 = sin hambre y 10 = con la mayor hambre posible. La puntuación de hambre se registró en un diario cada día y se calculó la media para obtener una puntuación semanal para el análisis.

Figura 1 Cambio porcentual del peso corporal respecto al inicio por visita (Estudio 1 [N = 9])



Estudio 2 (RM-493-015)

En el estudio 2, el 46 % de los pacientes con obesidad por déficit de LEPR cumplieron el criterio principal de valoración, al lograr una pérdida de peso ≥ 10 % después de 1 año de tratamiento con setmelanotida y un 73 % de pacientes con obesidad por déficit de LEPR lograron una mejora clínicamente significativa predefinida del ≥ 25 % de la puntuación de hambre respecto al inicio al cabo de 1 año (Tabla 13).

Se notificaron disminuciones porcentuales medias clínica y estadísticamente significativas respecto al inicio para el peso corporal del 12,5 % para el Estudio 2. Los cambios en el hambre se evaluaron mediante un cuestionario completado a diario por los pacientes y los cuidadores en relación con «el hambre máxima durante las últimas 24 horas» al cabo de 1 año para los pacientes ≥ 12 años. Se notificaron disminuciones porcentuales medias clínica y estadísticamente significativas respecto al inicio para el hambre como media semanal en las últimas 24 horas del 43,7 % para el Estudio 2 (Tabla 14).

Cuando se retiró el tratamiento con setmelanotida en pacientes que habían perdido peso durante el período de diseño abierto de 10 semanas, estos pacientes ganaron peso (Figura 2) y las puntuaciones medias de hambre aumentaron durante las 4 semanas de tratamiento con placebo.

Tabla 13 Proporción de pacientes que alcanzaron una pérdida de peso de al menos el 10 % y proporción de pacientes que alcanzaron una mejora del hambre diaria de al menos el 25 % respecto al inicio al cabo de 1 año en el Estudio 2

Parámetro	Datos estadísticos	
Pacientes que lograron una pérdida de peso de al menos el 10 % al cabo de 1 año (N=11)	n (%)	5 (45,5 %)
	IC del 90 % ¹	(19,96 %; 72,88 %)
	Valor p ²	0,0002
Pacientes que lograron una mejora del hambre de al menos el 25 % respecto al inicio al cabo de 1 año (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	IC del 90 % ¹	(43,56; 92,12)
	Valor p ¹	< 0,0001

Nota: el conjunto de análisis incluye pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y se sometieron al menos a una evaluación inicial.

1 Mediante el método (exacto) de Clopper-Pearson

2 Análisis de la hipótesis de nulidad: proporción = 5 %

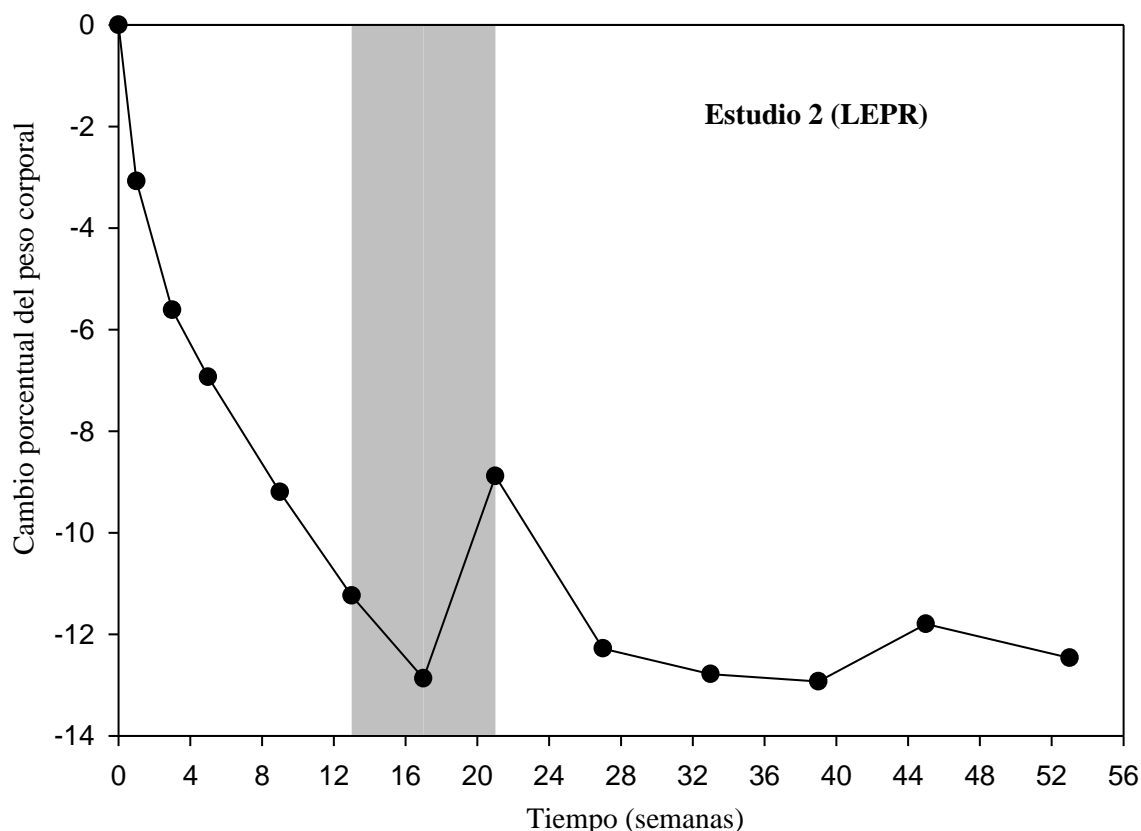
Tabla 14 Cambio porcentual respecto al inicio del peso y el hambre al cabo de 1 año en el Estudio 2

Parámetro	Datos estadísticos	Peso corporal (kg) (N = 7)	Puntuación de hambre ¹ (N = 7)
Inicio	Media (DE)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediana	120,5	7,0
	Mín., máx.	89,4; 170,4	6, 8
1 año	Media (DE)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediana	104,1	3,0
	Mín., máx.	81,7; 149,9	2, 8
Cambio porcentual respecto al inicio al cabo de 1 año (%)	Media (DE)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediana	-15,3	-52,7
	Mín., máx.	-23,3; 0,1	-67, 0
	Media de MC	-12,47	-41,93
	IC del 90 %	(-16,10; -8,83)	(-54,76; -29,09)
	Valor p	< 0,0001	< 0,0001

Nota: en este análisis se incluye a los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco del estudio, se sometieron al menos a una evaluación inicial y demostraron una pérdida de peso ≥ 5 kg (o del 5 % del peso corporal si el peso era < 100 kg al inicio) durante el período de tratamiento abierto de 12 semanas y continuaron durante el período de espera de doble ciego controlado con placebo.

¹ El hambre se puntúa del 0 al 10 en una escala tipo Likert; 0 = sin hambre y 10 = con la mayor hambre posible. La puntuación de hambre se registró en un diario cada día y se calculó la media para obtener una puntuación semanal para el análisis.

Figura 2 Cambio porcentual del peso corporal respecto al inicio por visita (Estudio 2 [N = 7])



Síndrome de Bardet-Biedl

Estudio 3 (RM-493-023)

La seguridad y la eficacia de IMCIVREE para el tratamiento de pacientes a partir de los 6 años de edad con obesidad provocada por SBB fueron evaluadas en un estudio clínico de 1 año con un periodo controlado con placebo de 14 semanas (Estudio 3 [RM-493-023]). El estudio incorporó a pacientes a partir de los 6 años de edad con obesidad y SBB. Los pacientes adultos tenían un IMC de ≥ 30 kg/m². Los pacientes pediátricos tenían un IMC \geq percentil 97 para la edad y sexo utilizando evaluaciones según tablas de crecimiento.

Los pacientes elegibles ingresaron a un periodo de tratamiento aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 14 semanas (Periodo 1), seguido de un periodo de tratamiento abierto de 38 semanas (Periodo 2), en el que todos los pacientes recibieron setmelanotida. Para mantener el enmascaramiento a lo largo del periodo 2, se ajustó la dosis a una dosis fija de 3 mg durante las 2 primeras semanas tanto del periodo 1 como del periodo 2. Treinta y dos pacientes han sido tratados durante un mínimo de 1 año, y están incluidos en los análisis de eficacia.

En el estudio 3, 35,7 % de los pacientes con SBB de ≥ 12 años de edad y 46,7 % de los pacientes con SBB de ≥ 18 años de edad satisficieron la variable primaria, alcanzando una pérdida de peso ≥ 10 % tras 1 año de tratamiento con setmelanotida (Tabla 15). El efecto de IMCIVREE sobre el peso corporal en los pacientes evaluados por el investigador como afectados por deterioro cognitivo fue similar a los pacientes sin deterioro cognitivo.

En el estudio 3, ~52 semanas de tratamiento con setmelanotida dieron lugar a reducciones clínicamente significativas en las puntuaciones Z del IMC que ocurrieron en el 100% de los pacientes, de <12 años de edad, con resultados consistentes observados en los pacientes de ≥ 12 y <18 años de edad. En los pacientes de <18 años de edad, la reducción media con respecto al inicio en la puntuación Z del IMC fue 0,75, y la reducción media con respecto al inicio en porcentaje del percentil 95 para IMC por edad y sexo fue del 17,3 %.

Los pacientes a partir de los 12 años de edad capaces de informar por sí mismos su hambre registraron su hambre diaria máxima en un diario, que luego fue evaluado mediante el punto 2 del Cuestionario sobre Hambre Diario. Se calificó el hambre según una escala de 11 puntos, de 0 («sin hambre») a 10 («con la mayor hambre posible»). Para el estudio 3 se comunicaron reducciones medias porcentuales estadística y clínicamente significativas con respecto al inicio al cabo de 1 año para el hambre máxima/peor de 30,5 % (Tabla 16).

Tabla 15 Peso corporal (kg) – proporción de la totalidad de pacientes, pacientes con SBB de ≥ 12 años de edad y pacientes con SBB de ≥ 18 años de edad que alcanzaron una pérdida de peso de al menos 10 % con respecto al inicio al cabo de 1 año (Estudio 3 [Conjunto para análisis completo])

Parámetro	Dato estadístico ¹	Pacientes ≥ 12 años	Pacientes ≥ 18 años
Pacientes que lograron pérdida de peso de al menos 10 % al cabo de 1 año	N	28	15
	%	35,7	46,7
	IC 95 % ¹	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	Valor p	0,0002	0,0003

¹ El % estimado, intervalo de confianza del 95 % y valor p se basan en la regla de Rubin. El valor p es unilateral y se compara con alfa=0,025

Tabla 16 Puntuaciones diarias del hambre – cambio con respecto al inicio al cabo de 1 año en todos los pacientes y en los pacientes con SBB de ≥ 12 años (Estudio 3 [Conjunto para análisis completo])

Punto temporal	Dato estadístico	Pacientes ≥ 12 años
Valor inicial	N	14
	Media (DE)	6,99 (1,893)
	Mediana	7,29
	Mín, Máx	4,0, 10,0
Semana 52	N	14
	Media (DE)	4,87 (2,499)
	Mediana	4,43
	Mín, Máx	2,0, 10,0
Cambio en la semana 52	N	14
	Media (DE)	-2,12 (2,051)
	Mediana	-1,69
	Mín, Máx	-6,7, 0,0
	IC 95 % ¹	-3,31, -0,94
	valor p ¹	0,0010
Cambio % en la semana 52	N	14
	Media (DE)	-30,45 (26,485)
	Mediana	-25,00
	Mín, Máx	-77,0, 0,0
	IC 95 % ¹	-45,74, -15,16
	valor p ¹	0,0004

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; Máx=máximo; Mín=mínimo; DE=Desviación estándar.

¹ El IC 95 % y valor p se basan en la regla de Rubin; el valor p es unilateral.

Nota: El valor inicial corresponde a la última evaluación antes del inicio de la administración de setmelanotida en ambos estudios.

Nota: El Cuestionario sobre Hambre Diaria no se administra a pacientes de <12 años de edad, ni a pacientes con deterioro cognitivo conforme a lo evaluado por el investigador.

En respaldo del efecto de IMCIVREE sobre la pérdida de peso, se observaron mejorías numéricas generales en parámetros cardiometabólicos tales como presión arterial, lípidos, parámetros glucémicos y circunferencia de la cintura.

Población pediátrica

En los estudios clínicos, 42 de los pacientes tratados con setmelanotida tenían edades comprendidas entre los 6 y los 17 años al inicio (14 pacientes con déficit de POMC, PCSK1 o LEPR, y 28 pacientes con SBB). En general, la eficacia y la seguridad en estos pacientes más jóvenes fueron similares a las de los pacientes mayores estudiados. Se demostraron disminuciones significativas del IMC. En los pacientes que todavía no habían completado su crecimiento, se observaron una progresión del desarrollo puberal y aumentos de la altura adecuados durante el período de estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con setmelanotida en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de los trastornos nutricionales generales y del apetito (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La concentración máxima en estado estacionario $C_{\text{máx,ee}}$, el área bajo la curva AUC_{tau} y la concentración valle medios de setmelanotida para una dosis de 3 mg administrada por vía subcutánea a voluntarios con obesidad y sanos en otros aspectos (N = 6) una vez al día durante 12 semanas fueron de 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml y 6,77 ng/ml, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de setmelanotida se alcanzaron en un plazo de 2 días con una dosis diaria de 1-3 mg de setmelanotida. La acumulación de setmelanotida en la circulación mayor durante la dosis única diaria durante 12 semanas fue de aproximadamente el 30 %. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de la setmelanotida aumentaron proporcionalmente después de la administración subcutánea de múltiples dosis en el intervalo de dosis propuesto (1-3 mg).

Se realizó un modelo farmacocinético de población integrado por 120 sujetos en 8 estudios con voluntarios con obesidad y sanos en otros aspectos o pacientes con patologías genéticas raras de obesidad. La población del estudio estuvo compuesta por 51 hombres y 69 mujeres con edades de entre 10 y 65 años y pesos de entre 55,9 y 209 kg. Se incluyó a 4 niños con edades de 10 a < 12 años y a 19 adolescentes con edades de 12 a < 17 años en el conjunto de datos. En los estudios se incluyó a 29 voluntarios con obesidad y sanos en otros aspectos y a 91 pacientes con patologías genéticas raras de obesidad.

Absorción

Tras la inyección subcutánea de setmelanotida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de setmelanotida aumentaron lentamente y se alcanzaron las concentraciones máximas en una mediana de $t_{\text{máx}}$ de 8,0 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta después de la administración subcutánea de setmelanotida no se ha investigado en humanos. La estimación de la variabilidad interindividual (CV %) a partir del modelo farmacocinético de población fue del 28,7 % (CL/F) y la variabilidad intraindividual fue del 27,6 %.

La farmacocinética de la setmelanotida en los pacientes con SBB fue similar a la obtenida en la población de pacientes con déficit de POMC, PCSK1 y LEPR, lo que sugiere que la condición de la enfermedad por sí sola no afecta la farmacocinética de la setmelanotida.

Distribución

El volumen aparente medio de distribución de la setmelanotida después de la administración subcutánea de setmelanotida de 3 mg una vez al día se estimó en 48,7 l a partir del modelo farmacocinético de población. La unión de setmelanotida a proteína plasmática humana es del 79,1 %.

Los experimentos *in vitro* indican que la setmelanotida no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 o OCT2.

Los datos *in vitro* indican que es muy improbable que la setmelanotida sea un sustrato de P-gp o BCRP.

Biotransformación

La setmelanotida no pareció ser metabolizada por los microsomas hepáticos o hepatocitos o microsomas renales de rata, mono o humanos.

Eliminación

La semivida de eliminación efectiva ($t_{1/2}$) de la setmelanotida fue de aproximadamente 11 horas. El aclaramiento en estado estacionario aparente total de la setmelanotida después de la administración subcutánea de 3 mg una vez al día se estimó en 4,86 l/h a partir del modelo farmacocinético de población.

Aproximadamente el 39 % de la dosis de setmelanotida administrada se excretó intacta en la orina durante el intervalo de dosis de 24-horas después de la administración subcutánea de 3 mg una vez al día.

Linealidad/No linealidad

El AUC y la C_{max} de la setmelanotida aumentaron aproximadamente de forma lineal con la dosis después de la administración subcutánea de múltiples dosis en el intervalo de dosis propuesto (1-3 mg).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La setmelanotida se ha evaluado en pacientes pediátricos (con edades de entre 6 y 17 años). Las simulaciones a partir de análisis farmacocinéticos de población sugieren una exposición ligeramente superior en pacientes más jóvenes (que también presentan un peso corporal inferior) y respaldan la pauta posológica en pacientes a partir de 6 años.

Población de edad avanzada

Los datos disponibles en una pequeña muestra de pacientes de edad avanzada no sugieren ningún cambio marcado en la exposición a la setmelanotida con el aumento de la edad. No obstante, estos datos son demasiado limitados como para sacar conclusiones definitivas.

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético mostró un aclaramiento (CL/F) de la setmelanotida un 12 %, 26 % y 49 % menor en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función renal normal.

Déficit de POMC, incluyendo PCSK1, y déficit de LEPR

No se necesitan ajustes de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] de 60-89 ml/min/1,73 m²) o moderada (eGFR de 30-59 ml/min/1,73 m²). Se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.2). No debe administrarse setmelanotida a pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.2).

Síndrome de Bardet-Biedl

No se necesitan ajustes de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] de 60-89 ml/min/1,73 m²) o moderada (eGFR de 30-59 ml/min/1,73 m²). Se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.2). No debe administrarse setmelanotida a pacientes con

enfermedad renal en estadio terminal (eGFR < 15 ml/min 1,73 m²) (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La setmelanotida es estable en hepatocitos humanos, de rata y mono; por esta razón, no se realizó un estudio en pacientes con insuficiencia hepática. IMCIVREE no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática.

Peso corporal

El CL/F de la setmelanotida varió con el peso corporal según una relación alométrica fija.

Sexo

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la setmelanotida en función del sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, carcinogenicidad, fertilidad, teratogenicidad o desarrollo posnatal.

En un estudio de reproducción de desarrollo en conejos se revelaron aumentos de la resorción embriofetal y la pérdida posimplantación en conejos gestantes tratados con setmelanotida. Estos efectos se atribuyeron a reducciones extremas del consumo alimentario materno relacionadas con la actividad farmacodinámica primaria de la setmelanotida. No se observaron reducciones similares del consumo alimentario y la pérdida embriofetal derivada en un estudio de reproducción de desarrollo en ratas. No se observaron efectos teratógenos en ninguna de las dos especies.

Se observaron concentraciones de setmelanotida relacionadas con la dosis en la leche 2 horas después de la inyección subcutánea en la fase previa al destete de un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas. No se detectaron concentraciones de setmelanotida cuantificables en el plasma de crías lactantes a ninguna dosis.

En contraste con los primates, se observaron efectos cardiovasculares variables, como aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, en ratas y cerdos enanos. La razón subyacente de estas diferencias entre especies no es clara. En ratas, los efectos dependientes de la dosis de setmelanotida en la frecuencia cardíaca y la tensión arterial se asociaron con un aumento del tono simpático y se observó que disminuyeron progresivamente con las dosis diarias repetidas.

Se observó una vacuolización citoplásmica mínima relacionada con el excipiente mPEG-DSPE en el plexo coroideo después de la administración prolongada en ratas y monos adultos. No se observó una vacuolización del plexo coroideo en crías de rata tratadas con setmelanotida/mPEG-DSPE desde los días 7 a 55 posnatales con una dosis 9,5 veces superior a la dosis de mPEG-DSPE en humanos de 3 mg de setmelanotida con base en una relación mg/m²/día.

Los datos de carcinogenicidad disponibles en ratones Tg.rasH2 indican que setmelanotida/mPEG-DSPE no supone un riesgo carcinogénico para los pacientes, con un margen de seguridad de 17 para la setmelanotida basado en el AUC y un margen de dosis de 16 para mPEG-DSPE con base en una relación mg/m²/día, a una dosis clínica de 3 mg/día. Debido a la falta de reservas procarcinogénicas a partir de los datos clínicos y preclínicos disponibles sobre la setmelanotida, no se ha realizado un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal sódica de N-(carbonil-metoxipolietilenglicol 2000)-1,2-diestearoil-glicero-3-fosfoetanolamina (mPEG-2000-DSPE)
Carmelosa de sodio
Manitol
Fenol
Alcohol bencílico
Edetato disódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

3 años

Tras el primer uso

28 días o hasta la fecha de caducidad (lo que se produzca antes).

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en el uso durante 28 días entre 2 y 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días a temperaturas entre 2 °C y 30 °C. Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los viales no abiertos pueden conservarse a temperatura ambiente, que no deberá ser superior a 30 °C, durante un máximo de 30 días.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial multidosis de tipo I de vidrio transparente 2R con tapón de bromobutilo y tapa de aluminio.

Envases de:

- 1 vial multidosis
- 10 viales multidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

IMCIVREE debe retirarse de la nevera aproximadamente 15 minutos antes de la administración.

Alternativamente, los pacientes pueden calentar el producto antes de la administración haciendo rodar el vial suavemente entre las palmas de las manos durante 60 segundos.

IMCIVREE debe inspeccionarse antes de cada inyección y la solución no debe utilizarse si está turbia o contiene partículas.

Si IMCIVREE se expone a temperaturas > 30 °C, debe desecharse y no utilizarse.

Utilice siempre una nueva jeringa para cada inyección para impedir la contaminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/julio/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (*ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2*).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requisitos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 *quater*, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA DE CARTÓN**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMCIVREE 10 mg/ml solución inyectable
setmelanotida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 10 mg de setmelanotida en 1 ml de solución inyectable.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: mPEG-2000-DSPE, carmelosa de sodio, manitol, fenol, alcohol benílico, edetato disódico, agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial multidosis (1 ml).
10 viales multidosis (1 ml).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Vial sin abrir
Conservar en nevera.

Tras la apertura
No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Desechar después de 28 días.
Fecha de apertura:

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IMCIVREE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IMCIVREE 10 mg/ml inyectable
setmelanotida
Para uso por vía s.c.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 vial multidosis (1 ml).

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

IMCIVREE 10 mg/ml solución inyectable setmelanotida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IMCIVREE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IMCIVREE
3. Cómo usar IMCIVREE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IMCIVREE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IMCIVREE y para qué se utiliza

IMCIVREE contiene el principio activo setmelanotida. Se utiliza en adultos y en niños a partir de 6 años para tratar la obesidad causada por determinadas enfermedades genéticas que afectan la forma en que el cerebro controla la sensación de hambre.

Las enfermedades genéticas en las que se utiliza este medicamento como tratamiento son:

- síndrome de Bardet-Biedl (SBB)
- obesidad por déficit de POMC (proopiomelanocortina)
- obesidad por déficit de PCSK1 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1)
- obesidad por déficit de LEPR (receptores de leptina)

Las personas con estas enfermedades carecen de determinadas sustancias naturales que intervienen en el control del apetito o estas sustancias no funcionan correctamente. Esto aumenta los niveles de hambre y produce obesidad. Este medicamento ayuda a restablecer el control del apetito y reduce los síntomas de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IMCIVREE

No use IMCIVREE

- si es alérgico a la setmelanotida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar IMCIVREE.

Antes de empezar el tratamiento con este medicamento, y mientras dure dicho tratamiento, su médico debe examinarle la piel para detectar marcas o zonas oscuras. Mientras usa este medicamento es posible que le aparezcan más marcas o manchas oscuras en la piel. Una revisión antes de iniciar el tratamiento le ayudará a identificar nuevas marcas que puedan aparecer una vez que haya usado este medicamento.

Es muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) que los pacientes varones experimenten erecciones espontáneas del pene al usar este medicamento. Si una erección dura más de 4 horas, consulte a un médico urgentemente. Las erecciones prolongadas (priapismo) pueden reducir su capacidad de tener erecciones en el futuro si no se tratan.

Niños

No administre este medicamento a niños menores de 6 años, ya que no se dispone de información sobre el uso en niños menores de esa edad.

Otros medicamentos y IMCIVREE

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda que las mujeres usen IMCIVREE si están embarazadas o intentan quedarse embarazadas, ya que no se ha estudiado en mujeres embarazadas. La pérdida de peso durante el embarazo puede perjudicar al bebé.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si está dando el pecho. Su médico le explicará los beneficios y riesgos de tomar IMCIVREE durante este período.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento no debe tener efectos en su capacidad para conducir o usar máquinas.

IMCIVREE contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 10 mg de alcohol bencílico en cada 1 ml, que equivalen a 1 mg por cada mg de su dosis.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

IMCIVREE contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar IMCIVREE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

IMCIVREE se administra en forma de inyección bajo la piel una vez al día al principio del día. Este

medicamento está destinado a un uso de larga duración.

Su médico le aconsejará sobre la dosis adecuada que debe inyectarse.

Obesidad por déficit de proopiomelanocortina, obesidad por déficit de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1 y obesidad por déficit de receptores de leptina.

En **adultos y niños a partir de los 12 años de edad**, las dosis recomendadas son las siguientes:

Semana de tratamiento	Dosis diaria en mg	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Semana 3 en adelante	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	2,5 mg una vez al día	0,25 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

En **niños de 6 a < 12 años**, las dosis recomendadas son las siguientes:

Semana de tratamiento	Dosis diaria en mg	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semanas 3-5	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Semana 6 en adelante	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	2,5 mg una vez al día	0,25 ml una vez al día

En pacientes con enfermedad renal leve o moderada, no se necesita ningún cambio en la pauta posológica.

Para **adultos y niños de 12 a 17 años de edad** con insuficiencia renal grave, las dosis recomendadas son las siguientes:

Semana de tratamiento	Dosis diaria en mg	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semana 3 en adelante (si los efectos adversos son aceptables)	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	2,5 mg una vez al día	0,25 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Si los efectos adversos de la dosis inicial de 0,5 mg no son aceptables, se reducirá a 0,25 mg (0,025 ml). Si los efectos adversos de la dosis de 0,25 mg una vez al día son aceptables, continuará el ajuste de la dosis.

Después de la dosis inicial, si los efectos adversos de una dosis posterior no son aceptables, se reducirá la dosis al nivel de dosis anterior. Si los efectos adversos de la dosis reducida se toleran bien, continuará el ajuste de la dosis.

Si los efectos adversos de la dosis de 3 mg no son aceptables, se reducirá a 2,5 mg y se le seguirá administrando esta dosis.

En **niños de 6 a menos de 12 años de edad** con insuficiencia renal grave, las dosis recomendadas son las siguientes:

Semana de tratamiento	Dosis diaria en mg	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	0,25 mg una vez al día	0,025 ml una vez al día
Semanas 3-5 (si los efectos adversos son aceptables)	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semana 6 en adelante (si los efectos adversos son aceptables)	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día

Si los efectos adversos de la dosis inicial de 0,25 mg no son aceptables, se deberá discontinuar el tratamiento.

Después de la dosis inicial, si los efectos adversos de una dosis posterior no son aceptables, se reducirá la dosis al nivel de dosis anterior. Si los efectos adversos de la dosis reducida se toleran bien, continuará el ajuste de la dosis.

Si los efectos adversos de la dosis de 2 mg no son aceptables, se reducirá a 1 mg y se le seguirá administrando esta dosis.

Síndrome de Bardet-Biedl

En **adultos y niños a partir de los 16 años de edad**, las dosis recomendadas son las siguientes:

Semana de tratamiento	Dosis diaria en mg	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Semana 3 en adelante (si los efectos adversos son aceptables)	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Si los efectos adversos de la dosis inicial de 2 mg no son aceptables, se reducirá a 1 mg (0,1 ml). Si los efectos adversos de la dosis de 1 mg una vez al día son aceptables, continuará el ajuste de la dosis.

Después de la dosis inicial, si los efectos adversos de una dosis posterior no son aceptables, se reducirá la dosis al nivel de dosis anterior. Si los efectos adversos de la dosis reducida se toleran bien, continuará el ajuste de la dosis.

Si los efectos adversos de la dosis de 3 mg no son aceptables, se reducirá a 2 mg y se le seguirá administrando esta dosis.

En **niños de 6 a menos de 16 años de edad**, las dosis recomendadas son las siguientes:

Semana de tratamiento	Dosis diaria en mg	Volumen que debe inyectarse
Semana 1	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Semana 2 (si los efectos adversos son aceptables)	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Semana 3 en adelante (si los efectos adversos son aceptables)	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Si los efectos adversos de la dosis inicial de 1 mg no son aceptables, se reducirá a 0,5 mg (0,05 ml). Si los efectos adversos de la dosis de 0,5 mg son aceptables, continuará el ajuste de la dosis.

Después de la dosis inicial, si los efectos adversos de una dosis posterior no son aceptables, se reducirá la dosis al nivel de dosis anterior. Si los efectos adversos de la dosis reducida se toleran bien, continuará el ajuste de la dosis.

Si los efectos adversos de la dosis de 3 mg no son aceptables, se reducirá a 2 mg y se le seguirá administrando esta dosis.

En pacientes con enfermedad renal leve o moderada, no se necesita ningún cambio en la pauta posológica.

Para **adultos y niños de 16 a 17 años de edad** con insuficiencia renal grave, las dosis recomendadas son las siguientes:

Semana de tratamiento	Dosis diaria en mg	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semana 3 en adelante (si los efectos adversos son aceptables)	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	2,5 mg una vez al día	0,25 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	3 mg una vez al día	0,3 ml una vez al día

Si los efectos adversos de la dosis inicial de 0,5 mg no son aceptables, se reducirá a 0,25 mg (0,025 ml). Si los efectos adversos de la dosis de 0,25 mg una vez al día son aceptables, continuará el ajuste de la dosis.

Después de la dosis inicial, si los efectos adversos de una dosis posterior no son aceptables, se reducirá la dosis al nivel de dosis anterior. Si los efectos adversos de la dosis reducida se toleran bien, continuará el ajuste de la dosis.

Si los efectos adversos de la dosis de 3 mg no son aceptables, se reducirá a 2,5 mg y se le seguirá administrando esta dosis.

En **niños de 6 a menos de 16 años de edad** con insuficiencia renal grave, las dosis recomendadas son las siguientes:

Semana de tratamiento	Dosis diaria en mg	Volumen que debe inyectarse
Semanas 1-2	0,25 mg una vez al día	0,025 ml una vez al día
Semanas 3-5 (si los efectos adversos son aceptables)	0,5 mg una vez al día	0,05 ml una vez al día
Semana 6 en adelante (si los efectos adversos son aceptables)	1 mg una vez al día	0,1 ml una vez al día
Si la dosis no es suficiente y los efectos adversos son aceptables	2 mg una vez al día	0,2 ml una vez al día

Si los efectos adversos de la dosis inicial de 0,25 mg no son aceptables, se deberá discontinuar el tratamiento.

Después de la dosis inicial, si los efectos adversos de una dosis posterior no son aceptables, se reducirá la dosis al nivel de dosis anterior. Si los efectos adversos de la dosis reducida se toleran bien, continuará el ajuste de la dosis.

Si los efectos adversos de la dosis de 2 mg no son aceptables, se reducirá a 1 mg y se le seguirá administrando esta dosis.

Su médico debe comprobar regularmente la eficacia del medicamento; el médico puede ajustar la dosis si es necesario. En niños y adolescentes en período de crecimiento, debe supervisarse el impacto en la pérdida de peso y su crecimiento y desarrollo.

Este medicamento está destinado a un uso de larga duración. La interrupción o el uso irregular pueden producir la reaparición o el empeoramiento de los síntomas. Asegúrese de seguir detenidamente la pauta posológica indicada por su médico o farmacéutico.

Cómo inyectar IMCIVREE

IMCIVREE se inyecta en la capa grasa bajo la piel, en el estómago. Su médico, farmacéutico o enfermero le enseñarán cómo hacerlo. Una vez que se sienta cómodo al administrarse la inyección usted mismo o inyectársela a su hijo, podrá hacerlo en casa.

IMCIVREE debe inyectarse al empezar el día para maximizar la reducción del hambre mientras esté despierto. IMCIVREE puede tomarse con independencia de los horarios de las comidas.

Antes de inyectar IMCIVREE, lea detenidamente las instrucciones siguientes.

Paso 1. Prepárese para la inyección

- Tome los artículos que necesite y colóquelos sobre una superficie limpia y plana.

Necesitará los artículos siguientes, que se suministran por separado:

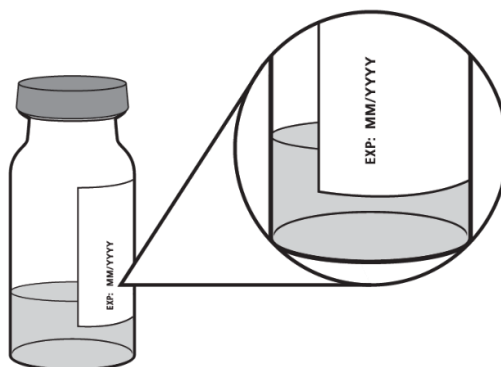


Lávese las manos con jabón y agua caliente.

- Abra las 2 toallitas con alcohol y la gasa.

Paso 2. Inspeccione el vial

- Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta del vial, que se muestra después de la inscripción «EXP»: MM/AAAA.

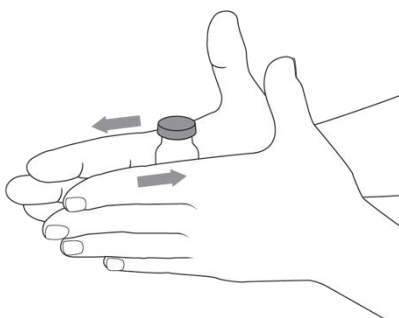


- El líquido debe ser entre transparente y ligeramente amarillento.
- No use IMCIVREE si:
 - ha vencido la fecha de caducidad
 - el líquido está turbio

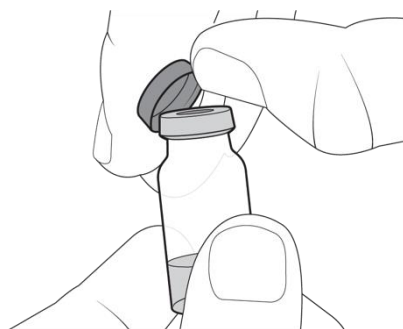
- hay partículas flotantes en el vial
- la tapa de plástico de un vial nuevo está rota o ausente
- el vial se ha conservado a temperaturas superiores a 30 °C.

Paso 3. Prepare el vial

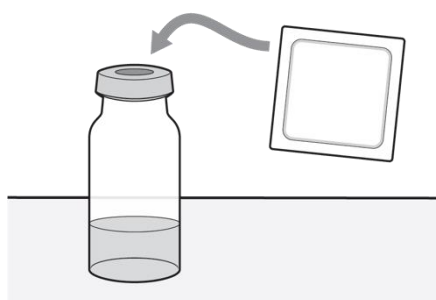
- Antes del uso, deje que el vial alcance la temperatura ambiente. Para hacerlo, retire el vial de la nevera 15 minutos antes de la inyección o haga rodar el vial suavemente entre las palmas de las manos durante 60 segundos.
- No utilice agua caliente, un microondas u otro aparato para calentar el vial.
- No agite el vial.



- Si utiliza un nuevo vial, retire la tapa de plástico y deséchela junto con los residuos domésticos.



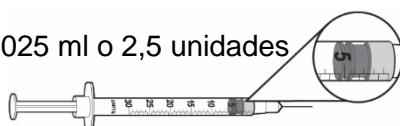
- Limpie la parte superior del tapón gris del vial con una toallita con alcohol. Deseche la toallita con alcohol usada junto con los residuos domésticos.
- No retire el tapón del vial.



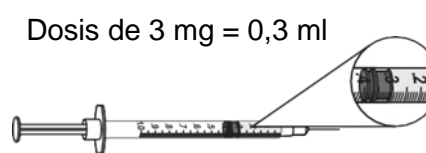
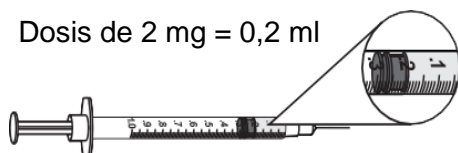
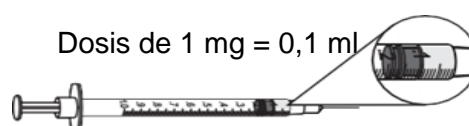
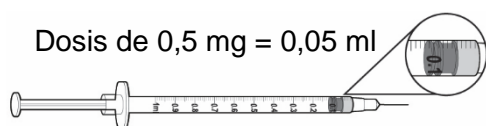
Paso 4. Prepare la jeringa

- Para las dosis de 0,25 mg (0,025 ml o 2,5 unidades), usar una jeringa de 0,3 ml con incrementos de 0,5 (media) unidad y una aguja de calibre 29 a 31 de 6 a 13 mm de longitud, adecuada para inyectar bajo la piel.

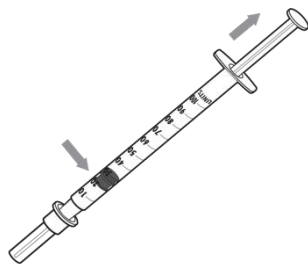
dosis de 0,25 mg = 0,025 ml o 2,5 unidades



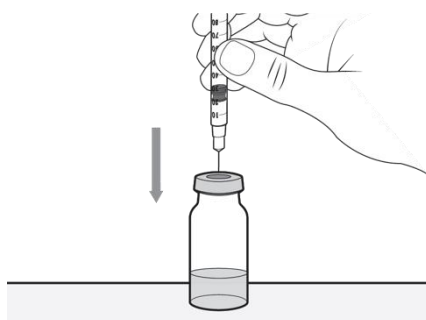
- Para las dosis de 0,5 mg a 3 mg (0,05 ml a 0,3 ml), usar una jeringa de 1 ml con incrementos de 0,01 ml y una aguja de calibre 28 a 29 de 6 a 13 mm de longitud, adecuada para inyectar bajo la piel.



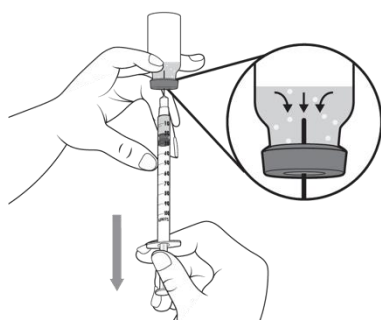
- Deje puesta la cubierta protectora de la aguja y tire del émbolo para llenar la jeringa con una cantidad de aire equivalente a la cantidad de medicamento que se utilizará.



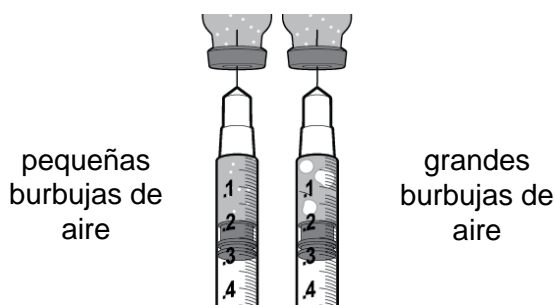
- Retire la cubierta de la aguja de la jeringa. Tire de la cubierta en línea recta y lejos de su cuerpo.
- Coloque el vial en posición vertical sobre una superficie plana. Sujete la jeringa y colóquela directamente sobre el vial. Introduzca la aguja en línea recta en el centro del tapón gris del vial.



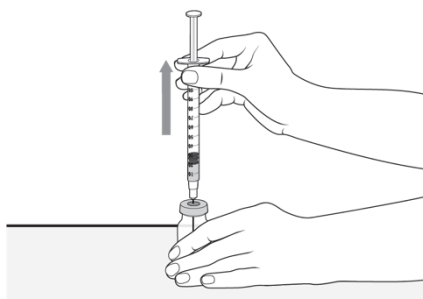
- Presione el émbolo para inyectar el aire de la jeringa en el vial.
- Sin retirar la aguja, gire hacia abajo el vial con cuidado.
- Asegúrese de que el extremo de la aguja esté plenamente dentro del líquido del medicamento y no en el aire por encima del líquido.



- Tire del émbolo lentamente para llenar la jeringa con la cantidad de medicamento necesaria para su dosis. Al medir la dosis, asegúrese de leer las unidades empezando desde el extremo más cercano al obturador de caucho negro.
- Mantenga la aguja en el vial y compruebe si se han formado grandes burbujas de aire en la jeringa.



- Si observa burbujas de aire, deberá eliminarlas de la jeringa. Para eliminarlas:
 - Dé unos toques suaves en el lateral de la jeringa con el dedo para que las burbujas de aire se desplacen hacia la parte superior de la jeringa.
 - Vuelva a vaciar la jeringa en el vial.
 - Siga los pasos anteriores para llenar la jeringa de nuevo. Tire del émbolo más lentamente esta vez y asegúrese de que el extremo de la aguja esté siempre plenamente en el líquido del vial para reducir la probabilidad de que se formen burbujas de aire.
- Cuando no haya grandes burbujas de aire en la jeringa, coloque el vial en posición vertical sobre una superficie dura.
- Sujete el vial con una mano y el cuerpo de la jeringa entre las puntas de los dedos de la otra mano. Tire de la aguja en línea recta hacia arriba y hacia fuera del vial.

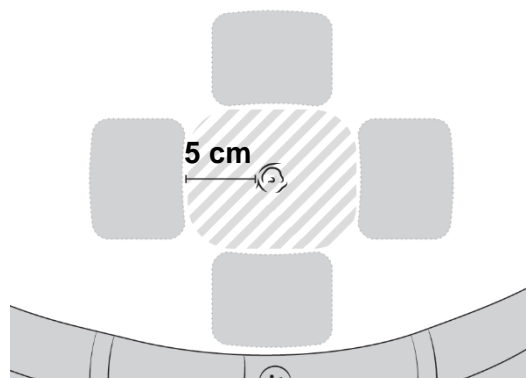


- Coloque la jeringa sobre la superficie dura y asegúrese de que la aguja no toque la superficie. No vuelva a tapar la jeringa.

Paso 5. Prepare el lugar de inyección

- Elija una zona del vientre para administrar la inyección.

- Cambie el lugar de inyección cada día.
- Asegúrese de que el lugar de inyección se encuentre al menos a 5 cm del ombligo.
- No administre la inyección en una zona enrojecida, hinchada o irritada.



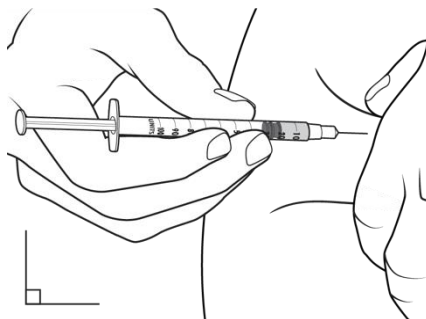
- Limpie el lugar de inyección elegido con la segunda toallita con alcohol con un movimiento circular.
- Deje que la piel se seque durante unos 10 segundos.
- No toque, abanique o sople la zona limpia.

Paso 6. Inyecte IMCIVREE

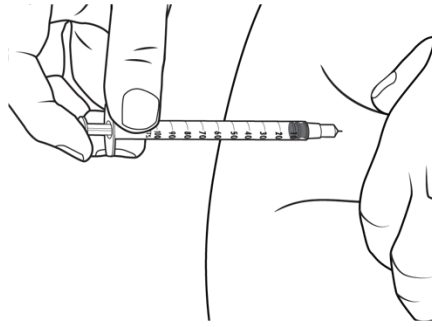
- Coloque la jeringa entre el dedo pulgar y el dedo índice de la mano con la que escribe.
- Con la otra mano, pellizque suavemente unos 5 cm de piel entre el dedo pulgar y el dedo índice. Asegúrese de sujetar el pliegue de piel hasta que se haya completado la inyección.



- Sujete el centro de la jeringa a un ángulo de 90° respecto a la piel y empuje la aguja en línea recta hacia el lugar de inyección, asegurándose de que la aguja se introduzca por completo.
- No sujete o empuje el émbolo mientras introduce la aguja.



- Sujetando el cuerpo de la jeringa entre el pulgar y el dedo corazón, utilice el dedo índice para empujar lentamente el émbolo e inyectar el medicamento.



- Cuente hasta 5 después de inyectar IMCIVREE para asegurarse de que todo el medicamento haya salido de la jeringa.
- Suelte el pliegue de piel y retire la aguja.
- Utilice una gasa para presionar suavemente el lugar de inyección y a continuación deséchela junto con los residuos domésticos.
- Deseche la jeringa utilizada en un contenedor específico para objetos cortantes. No la deseche junto con los residuos domésticos.
- Si todavía queda medicamento en el vial, vuelva a colocar el vial en la caja y consérvelo en la nevera o en un lugar seguro a una temperatura inferior a 30 °C hasta la hora de la siguiente dosis.

Si usa más IMCIVREE del que debe

Si usted o su hijo usan más IMCIVREE del que deben, póngase en contacto con su médico.

Si olvidó usar IMCIVREE

Si se olvidó de inyectar el medicamento, omita la dosis e inyecte la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con IMCIVREE

Si deja de usar este medicamento, es posible que el hambre regrese y deje de perder peso.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Marcas o zonas de piel oscurecidas
- Dolor, moretones o inflamación (enrojecimiento o hinchazón) en el lugar de inyección
- Náuseas o vómitos
- Dolor de cabeza
- Erecciones penianas espontáneas

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Sequedad, enrojecimiento o picor de la piel
- Dolor
- Aumento de la sudoración
- Áreas o parches decolorados en la piel
- Lesiones en la piel
- Pérdida del cabello
- Cansancio
- Sensación de debilidad
- Sequedad de boca

- Indigestión
- Diarrea
- Sensación de estreñimiento
- Dolor de estómago
- Sensación de mareo
- Aumento de erecciones penianas
- Problemas para dormir
- Sensación de depresión
- Alteración del proceso de excitación sexual
- Deseo sexual aumentado
- Neoplasia cutánea
- Dolor de espalda
- Calambres musculares
- Dolor en brazos o piernas
- Sofocos
- Vértigo

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Manchas castañas o pecas en la piel
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción
- Líneas o manchas en la piel
- Cambios en el color del cabello
- Bulto en la piel
- Inflamación de la piel
- Alteraciones del color de las uñas o crestas ungueales
- Dolor torácico
- Sensibilidad al calor o al frío
- Picazón alrededor del lugar de la inyección
- Escalofríos
- Sensación de frío
- Sensación de calor
- Alteración del color de las encías
- Hinchazón abdominal
- Aumento de la salivación
- Flatulencia
- Acidez
- Somnolencia
- Aumento de la sensibilidad de la vista, el oído, el tacto y el olfato
- Migraña
- Pérdida o cambio en el sentido del olfato
- Trastornos del sabor
- Ansiedad
- Cambio en el estado del ánimo
- Trastorno de eyaculación
- Incapacidad femenina para alcanzar o mantener la excitación sexual
- Molestia o sensibilidad genital
- Disminución del deseo sexual
- Trastorno genital femenino
- Estado de ánimo deprimido
- Trastorno del sueño
- Neoplasia ocular
- Pesadillas
- Lunar plano y coloreado en la piel
- Dolores articulares
- Bostezos
- Tos

- Moqueo
- Dolor en los músculos o huesos del pecho
- Decoloración de la parte blanca de los ojos
- Coloración amarillenta de los ojos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IMCIVREE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

IMCIVREE debe conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta la fecha de caducidad indicada en la caja. Alternativamente, IMCIVREE puede conservarse a temperatura ambiente, siempre que no sea superior a 30 °C, durante un máximo de 30 días o hasta la fecha de caducidad, lo que se produzca primero. Conserve todos los viales (incluso los que haya abierto) en la caja original para protegerlos de la luz. Después de utilizar un vial por primera vez, deséchelo transcurridos 28 días.

No congelar este medicamento.

Si IMCIVREE se expone a temperaturas superiores a 30 °C, no lo utilice y deséchelo de acuerdo con las directrices locales. No utilice este medicamento si observa partículas flotantes o está turbio.

Utilice siempre una nueva jeringa para cada inyección.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IMCIVREE

- El principio activo es la setmelanotida. Cada vial multidosis contiene 10 mg de setmelanotida en 1 ml de solución.

Los demás componentes son:

- alcohol bencílico (ver sección 2, «Qué necesita saber antes de empezar a usar IMCIVREE»)
- Sal sódica de N-(carbonil-metoxipolietilenglicol 2000)-1,2-diestearoil-glicero-3-fosfoetanolamina (mPEG-2000-DSPE)
- Carmelosa de sodio (ver sección 2, «Qué necesita saber antes de empezar a usar IMCIVREE»)
- Manitol
- Fenol
- Edetato disódico (ver sección 2, «Qué necesita saber antes de empezar a usar IMCIVREE»)
- Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

IMCIVREE es una solución de transparente a ligeramente coloreada.

Este medicamento se presenta en viales de vidrio transparente con un tapón y una tapa y que contienen 1 ml de solución inyectable.

IMCIVREE está disponible en envases que contienen 1 o 10 viales multidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.