

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMCIVREE 10 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 10 mg setmelanotiidi.

Iga viaal sisaldab 10 mg setmelanotiidi 1 ml süstelahuses.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

1 ml süstelahust sisaldab 10 mg bensüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge kuni veidi pärlelav, värvitu kuni kergelt värvunud lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IMCIVREE on näidustatud geneetiliselt kinnitatud Bardet'-Biedli sündroomi, bialleelse pro-opiomelanokortiini, sh PCSK1 funktsioonikaoga, vaegusega või bialleelse leptiini retseptori vaegusega seotud rasvumise raviks ja näljatunde reguleerimiseks täiskasvanutel ja vähemalt 6-aastastel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

IMCIVREE'ga ravi peab määrama arst, kellel on geneetilise etioloogiaga rasvumise eriteadmised, ja ravi peab toimuma tema järelevalve all.

Annustamine

Pro-opiomelanokortiini, sealhulgas PCSK1, vaegus ja leptiini retseptori vaegus

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed

Täiskasvanutel ja 12...17-aastastel lastel on algannus 1 mg üks kord ööpäevas subkutaanse süstena 2 nädala jooksul. Kui patsient talub setmelanotiidi hästi (vt lõik 4.4), tohib 2 nädala järel annust suurendada annuseni 2 mg üks kord ööpäevas subkutaanse süstena (tabel 1). Kui patsient ei talu annuse suurendamist, võivad patsiendid jätkata subkutaanse süste annusega 1 mg üks kord ööpäevas.

Kui täiskasvanud patsientidel soovitakse täiendavat kehakaalu langust, tohib annust suurendada annuseni 2,5 mg üks kord ööpäevas subkutaanse süstena. Kui patsient talub 2,5 mg ööpäevast annust hästi, tohib annust suurendada annuseni 3 mg üks kord ööpäevas (tabel 1).

Kui 12...17-aastastel patsientidel jääb annuse 2 mg üks kord ööpäevas subkutaanse süstena kasutamisel kehamass üle 90. protsentiili ja soovitakse täiendavat kehakaalu langust, võib annust suurendada annuseni 2,5 mg üks kord ööpäevas, maksimaalse annusega 3 mg üks kord ööpäevas (tabel 1).

Tabel 1. Annuse tiitrimine täiskasvanutel ja 12-aastastel või vanematel lastel

Nädal	Ööpäevane annus	Süsteruumala
1. kuni 2. nädal	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Alates 3. nädalast	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
Kui ravivastus ei ole piisav ja patsient talub hästi annust 2 mg üks kord ööpäevas	2,5 mg üks kord ööpäevas	0,25 ml üks kord ööpäevas
Kui ravivastus ei ole piisav ja patsient talub hästi annust 2,5 mg üks kord ööpäevas	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Lapsed (6... < 12 a)

6... < 12-aastastel patsientidel on algannus 0,5 mg üks kord ööpäevas subkutaanse süstena 2 nädala jooksul. Kui patsient talub seda annust pärast 2 nädalat, tohib annust suurendada annuseni 1 mg üks kord ööpäevas. Kui patsient ei talu annuse suurendamist, võib lastel jätkata annusega 0,5 mg üks kord ööpäevas. Kui patsient talub 1 mg annust pärast 2 nädalat, tohib annust suurendada annuseni 2 mg üks kord ööpäevas. Kui annuse 2 mg üks kord ööpäevas subkutaanse süstena kasutamisel jääb kehamass üle 90. protsentiili ja soovitakse täiendavat kehakaalu langust, võib annust suurendada annuseni 2,5 mg üks kord ööpäevas (tabel 2).

Tabel 2. Annuse tiitrimine 6... < 12-aastastel lastel

Nädal	Ööpäevane annus	Süstitava maht
<i>6... < 12-aastased patsiendid</i>		
1. kuni 2. nädal	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
3. kuni 5. nädal	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Alates 6. nädalast	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
Kui ravivastus ei ole piisav ja patsient talub hästi annust 2 mg üks kord ööpäevas	2,5 mg üks kord ööpäevas	0,25 ml üks kord ööpäevas

Ravi määranud arst peab korrapäraselt hindama ravivastust setmelanotiidile. Kasvavatel lastel peab hindama kehamassi vähenemise mõju kasvule ja küpsemisele (vt lõik 4.4).

Setmelanotiidiga seostatavat kehakaalu langust ja näljatunde reguleerimist saab jätkata niikaua, kuni ravi on pidev. Ravi katkestamisel või annustusskeemi mittejärgimisel taastekivad pro-opiomelanokortiini (*pro-opiomelanocortin*, POMC) ja leptiini retseptori (LEPR) vaegusest tingitud rasvumise sümptomid.

Bardet'-Biedli sündroom

Täiskasvanud ja üle 16 aasta vanused lapsed

Täiskasvanutel ja 16- kuni 17-aastastel lastel tuleb annuse tiitrimisel järgida tabelit 3.

Tabel 3. Annuse tiitrimine täiskasvanutel ja 16-aastastel või vanematel lastel

Nädal	Ööpäevane annus	Süstitava maht
1. kuni 2. nädal	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi (kui annust 2 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Kui 2 mg algannust ei taluta, tuleb vähendada annuseni 1 mg (0,1 ml) üks kord ööpäevas. Kui annust 1 mg üks kord ööpäevas talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Kui pärast algannust järgmist annust ei taluta, tuleb vähendada annus eelmise tasemeni. Kui vähendatud annust talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Lapsed (vanuses 6 kuni < 16 aastat)

6- kuni < 16-aastaste patsientide puhul tuleb annuse tiitrimisel järgida tabelit 4.

Tabel 4. Annuse tiitrimine 6- kuni < 16-aastastel lastel

Nädal	Ööpäevane annus	Süstitav maht
1. nädal	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
2. nädal (kui annust 1 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi (kui annust 2 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Kui 1 mg algannust ei taluta, tuleb vähendada annuseni 0,5 mg (0,05 ml) üks kord ööpäevas. Kui annust 0,5 mg üks kord ööpäevas talutakse, tuleb tõsta annuseni 1 mg üks kord ööpäevas ning jätkata annuse tiitrimist.

Kui pärast algannust järgmist annust ei taluta, tuleb vähendada annus eelmise tasemeni. Kui vähendatud annust talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Ravi määranud arst peab ravivastust ravile setmelanotiidiga perioodiliselt hindama. Kasvavatel lastel tuleb hinnata kehakaalu languse mõju kasvule ja küpsemisele (vt lõik 4.4).

Setmelanotiidi kasutamisega kaasnev kehakaalu langus ja näljatunde vähenemine võib püsida ravi katkematul jätkamisel. Ravi lõpetamisel või annustamisskeemi mittejärgimisel Bardet'-Biedli sündroomiga seotud rasvumise ja/või näljatunde sümptomid taastuvad.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, peab ööpäevas ühe annusega annustusskeemi jätkama järgmise kavandatud annusega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Pro-opiomelanokortiini, sealhulgas PCSK1 vaegus ja leptiini retseptori vaegus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustusega täiskasvanutel ja 12- kuni 17-aastastel lastel (vt lõik 5.2) tuleb annuse tiitrimisel järgida tabelit 5.

Tabel 5. Annuse tiitrimine raske neerukahjustusega täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel lastel

Nädal	Ööpäevane annus	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi (kui annust 0,5 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Kui kliiniline ravivastus on ebapiisav ja annust	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas

1 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi		
Kui kliiniline ravivastus on ebapiisav ja annust 2 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi	2,5 mg üks kord ööpäevas	0,25 ml üks kord ööpäevas
Kui kliiniline ravivastus on ebapiisav ja annust 2,5 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Kui 0,5 mg algannust ei taluta, tuleb vähendada annuseni 0,25 mg (0,025 ml) üks kord ööpäevas. Kui annust 0,25 mg üks kord ööpäevas talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Kui pärast algannust järgmist annust ei taluta, tuleb vähendada annus eelmise tasemeni. Kui vähendatud annust talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Raske neerukahjustusega 6- kuni < 12-aastaste patsientide puhul tuleb annuse tiitrimisel järgida tabelit 6.

Tabel 6. Annuse tiitrimine raske neerukahjustusega 6- kuni < 12-aastastel ja vanematel lastel

Nädal	Ööpäevane annus	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0,25 mg üks kord ööpäevas	0,025 ml üks kord ööpäevas
3. kuni 5. nädal (kui annust 0,25 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
6. nädal ja edasi (kui annust 0,5 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Kui kliiniline ravivastus on ebapiisav ja annust 1 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas

Kui 0,25 mg algannust ei taluta, tuleb ravi lõpetada.

Kui pärast algannust järgmist annust ei taluta, tuleb vähendada annus eelmise tasemeni. Kui vähendatud annust talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Setmelanotiidi kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele ei tohi setmelanotiidi manustada (vt lõik 5.2).

Bardet'-Biedli sündroom

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustusega täiskasvanutel ja 16- kuni 17-aastastel lastel (vt lõik 5.2) tuleb annuse tiitrimisel järgida tabelit 7.

Tabel 7. Annuse tiitrimine raske neerukahjustusega täiskasvanutel ja 16-aastastel ja vanematel lastel

Nädal	Ööpäevane annus	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi (kui annust 0,5 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Kui kliiniline ravivastus on ebapiisav ja annust 1 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
Kui kliiniline ravivastus on ebapiisav ja annust 2 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi	2,5 mg üks kord ööpäevas	0,25 ml üks kord ööpäevas
Kui kliiniline ravivastus on ebapiisav ja annust 2,5 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Kui 0,5 mg algannust ei taluta, tuleb see vähendada annuseni 0,25 mg (0,025 ml) üks kord ööpäevas. Kui annust 0,25 mg üks kord ööpäevas talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Kui pärast algannust järgmist annust ei taluta, tuleb vähendada annus eelmise tasemeni. Kui vähendatud annust talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Raske neerukahjustusega 6- kuni < 16-aastaste patsientide puhul tuleb annuse tiitrimisel järgida tabelit 8.

Tabel 8. Annuse tiitrimine raske neerukahjustusega 6- kuni < 16-aastastel ja vanematel lastel

Nädal	Ööpäevane annus	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0,25 mg üks kord ööpäevas	0,025 ml üks kord ööpäevas
3. kuni 5. nädal (kui annust 0,25 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
6. nädal ja edasi (kui annust 0,5 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi)	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Kui kliiniline ravivastus on ebapiisav ja annust 1 mg üks kord ööpäevas talutakse hästi	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas

Kui 0,25 mg algannust ei taluta, tuleb ravi lõpetada.

Kui pärast algannust järgmist annust ei taluta, tuleb vähendada annus eelmise tasemeni. Kui vähendatud annust talutakse, tuleb jätkata annuse tiitrimist.

Setmelanotiidi kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele ei tohi setmelanotiidi manustada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Setmelanotiidi toimet maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Setmelanotiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on maksakahjustus.

Lapsed (< 6 a)

Setmelanotiidi ohutus ja efektiivsus alla 6-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Kuigi vanusega seotud erinevusi ei ole täheldatud, ei ole eakate patsientide kohta saadud andmed piisavad, et teha kindlaks, kas nende ravivastus erineb ravivastusest noorematel patsientidel. Ei ole tõendeid, mis näitaksid eriliste ettevaatusabinõude rakendamise vajadust eakate ravimisel (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Subkutaanne.

Setmelanotiidi tuleb süstida üks kord ööpäevas hommikul (et maksimeerida näljatunde vähendamist ärkveloleku ajal), ilma söögiaegu arvestamata.

Setmelanotiidi tuleb süstida subkutaanselt kõhupiirkonda, vahetades igal päeval kohta kõhupiirkonnas.

Enne ravi alustamist peab tervishoiutöötaja patsiendile selgitama õiget süstimistehnikat, et vähendada manustamisvigade riski, näiteks nõelatorkeid või osalist annustamist. Täielik kasutusjuhend koos joonistega on pakendi infolehel.

Setmelanotiidi tuleb manustada tabelis 9 esitatud süstlamahtude ja nõelasuurustega.

Tabel 9. Manustamissüstal ja nõelasuurus olenevalt setmelanotiidi annusest

Setmelanotiidi annus	Süstal	Nõela suurus ja pikkus
Annusteks: 0,25 mg (0,025 ml või 2,5 ühikut) üks kord ööpäevas	0,3 ml süstal tähistega 0,5 (poole) ühiku kaupa	29 kuni 31 G 6 kuni 13 mm nõel
Annusteks: 0,5 mg kuni 3 mg (0,05 ml kuni 0,3 ml) üks kord ööpäevas	1 ml süstal 0,01 ml annustamistähistega	28 kuni 29 G 6 kuni 13 mm nõel

IMCIVREE käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Naha seisundi jälgimine

Setmelanotiid võib farmakoloogilise toime tõttu tugevdada naha üldist pigmenteerumist ja tumendada olemasolevaid sünnimärke (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Enne setmelanotiidravi alustamist ja ravi ajal tuleb kord aastas teha nahauuring, et jälgida olemasolevaid ja uusi naha pigmentikahjustusi.

Pulsi ja vererõhu jälgimine

Kliinilise tavapraktika raames tuleb jälgida setmelanotiidiga ravitavate patsientide pulssi ja vererõhku iga visiidi ajal (iga 6 kuu tagant või sagedamini).

Peenise erektsiooni kestuse suurenemine

Setmelanotiidi kliinilistes uuringutes on teatatud peenise iseeneslikust erektsioonist (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb selgitada, et peenise erektsiooni püsimisel üle 4 tunni peavad nad pöörduma erakorralise meditsiini osakonda, et ravida võimalikku priapismi.

Depressioon

Kliinilistes uuringutes on setmelanotiidiga ravitud patsientidel esinenud depressiooni (vt lõik 4.8).

IMCIVREEga ravimise ajal tuleb depressiooniga patsiente jälgida igal visiidil. Kui patsientidel esineb suitsiidimõtteid või suitsiidset käitumist, tuleb kaalutleda IMCIVREE kasutamise lõpetamist.

Lapsed

Ravi määranud arst peab korrapäraselt hindama ravivastust setmelanotiidile. Kasvatatel lastel tuleb hinnata kehamassi vähenemise mõju kasvule ja küpsemisele. Ravi määranud arst peab jälgima kasvu (pikkus ja kehamass) ea- ja sookohaste kasvukõverate abil.

Abiained

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab 10 mg bensüülalkoholi milliliitris. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Rasedaid või imetavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust riskist seoses abiaine bensüülalkoholiga, sest see võib aja jooksul akumulieruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi. Maksa- või

neerukahjustusega patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatlikult, sest aine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulereeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi (vt ka lõik 4.2).

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

In vitro uuringud tõendasid, et setmelanotiidi farmakokineetiliste koostoimete potentsiaal seoses tsütokroom P450 (CYP) transporteritega ja plasmavalkudega seondumisega on madal.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Setmelanotiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet seoses reproduktiivtoksilisusega. Samas põhjustas setmelanotiidi manustamine tiinetele küülikutele emasloomade toidutarbimise vähenemist, mis avaldas mõju embrüole-lootele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusmeetmena ei tohi alustada ravi IMCIVREEga raseduse ega rasestumiskatsete ajal, sest rasedusaegne kehamassi vähenemine võib kahjustada loodet.

Kui rasestub setmelanotiidi võttev patsient, kelle kehamass on stabiliseerunud, tuleb kaalutleda setmelanotiidi ravi jätkamist, sest mittekliinilised andmed ei ole tõendanud teratogeensust. Kui rasestub setmelanotiidi võttev patsient, kelle kehamass jätkab vähenemist, tuleb setmelanotiidi kasutamine kas peatada või vähendada annust, jälgides, et raseduse ajal kehamass suureneks soovitatavas ulatuses. Raviarst peab setmelanotiidi võtva patsiendi raseduse ajal jälgima hoolikalt tema kehamassi.

Rasedaid patsiente tuleb teavitada ainebensüülalkohol tulenevast võimalikust ohust (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas setmelanotiid eritub rinnapiima. Mittekliiniline uuring tõendas, et setmelanotiid eritub imetavate rottide piima. Imetatavate poegade plasmast ei tuvastatud kvantifitseeritavaid setmelanotiidi kontsentratsioone (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada / mitte alustada ravi IMCIVREEga, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust emale.

Rinnaga toitvaid patsiente tuleb teavitada ainebensüülalkohol tulenevast võimalikust ohust (vt lõik 4.4).

Fertiilsus

Setmelanotiidi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud otsest kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IMCIVREE ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvalnähud on hüperpigmentatsiooni häired (56%), süstekoha reaktsioonid (45%), iiveldus (31%) ja peavalu (20%).

Kõrvaltoimete tabel

Järgmises tabelis on kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel, järgides MedDRA-esinemissageduse konventsiooni, mis on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 10. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus		
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Naha hüperpigmentatsioon	Kihelus Nahakuivus Hüperhidroos Naha värvimuutus Nahakahjustus Alopeetsia	Tedretäpid Erüteem Lööve Nahastriiad Juuste värvuse muutused Lentiigo Pigmendilaigud Nahatsüst Dermatiit Küünehäired Küünte värvimuutus Papuloosne lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid	Väsimus Asteenia Valu	Rindkerevalu Temperatuuritalumatus Sügelus manustamiskohal Külmavärinad Külmatunne Kuumatunne
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Kõhulahtisus Kõhuvalu Suukuivus Düspepsia Kõhukinnisus Ebamugavustunne kõhus	Igemete värvuse muutus Kõhu paisumine Liigne süljeeritus Kõhupuhitus Gastroösofageaalne reflukshaigus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peapööritus	Unisus Hüperesteesia Migreen Väärhaiste Düsgeusia Ärevus Meeleolumuutus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Iseeneslik peenise erektsioon	Erektsiooni suurenemine Seksuaalse erutuvuse häire Libiido suurenemine	Naiste seksuaalse erutuvuse häired Ebamugavustunne suguelundites Naiste suguelundite häired Suguelundite

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus		
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
			hüperesteesia Ejakulatsiooni häired Libiido vähenemine
Psühhiaatrilised häired		Depressioon Unetus	Depressiivne meeleolu Unehäired Õudusunenäod
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Melanotsüütiline neevus	Düsplastiline neevus Silma neevus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Lihasevalu Lihasespasmid Jäsemevalu	Liigesevalu Rindkere lihase-skeletivalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Haigutamine Köha Rinorröa
Silma kahjustused			Skleera värvimuutus Silma ikterus
Vaskulaarsed häired		Kuumahood	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid esinesid 45%-l setmelanotiidiga ravitud patsientidest. Kõige sagedamad süstekoha reaktsioonid olid süstekoha erüteem (27%), süstekoha kihelus (21%), süstekoha induratsioon (13%) ja süstekoha valu (13%). Need reaktsioonid olid tavaliselt kerged, lühiajalised, ei süvenenud ega põhjustanud ravi katkestamist. Süstekoha reaktsioonide hulka kuuluvad süstekohaga seotud sündmused, näiteks erüteem, kihelus, turse, valu, induratsioon, verevalu, reaktsioon, turse, veritsus, ülitundlikkus, hematoom, sõlm, värvuse muutus, erosioon, põletik, ärritus, soojatunne, atroofia, ebamugavustunne, kuivus, moodustis, hüpertroofia, lööve, arm, abtss ja urtikaaria.

Hüperpigmentatsioon

Naha tumenemist täheldati 56%-l setmelanotiidiga ravitud patsientidest. See ilmnis tavaliselt 2...3 nädala jooksul ravi algusest, jätkus ravi ajal ja kadus ravi lõpetamisel. Naha tumenemise tekkemehhanism tuleneb MC1-retseptori stimuleerimisest. Hüperpigmentatsiooni häirete hulka kuuluvad pigmendilaigud, naha hüperpigmentatsioon, naha värvuse muutus, tedretäpid, juuste värvuse muutused, lentiigo, laik, küünte värvimuutus, melanoderma, pigmentatsioonihäire, naha hüpopigmentatsioon, solaarlentiigo, nigrikantakantoos, kohvipiimalaigud, melanotsüütide hüperplaasia, melanotsüütneevus, küünte pigmentatsioon, igemete värvuse muutus, huulte pigmentatsioon, keele värvuse muutus, suu limaskestast värvuse muutus ja silma neevus.

Seedetrakti häired

Setmelanotiidiga ravitud patsientidest teatasid 31% iiveldusest ja 12,4% oksendamise. Iiveldus ja oksendamine ilmes tavaliselt ravi alguses (esimese kuu jooksul), oli kerge ega põhjustanud ravi katkestamist. Need kõrvaltoimed olid lühiajalised ega mõjutanud soovitusliku ööpäevaste süstide annustamisskeemi järgimist.

Peenise erektsioon

Iseeneslikust peenise erektsioonist teatas 20% ja erektsiooni suurenemisest 8% setmelanotiidiga ravitud meespatsientidest; ükski neist ei teatanud pikenenud kestusega erektsioonist (kauem kui 4 tundi), mis vajanuks viivitamatut meditsiinilist hindamist (vt lõik 4.4). Seda kõrvaltoimet võib põhjustada melanokortiin-4 (MC4) retseptori neuraalne stimulatsioon.

Immunogeensus

Valke või peptiide sisaldavate ravimite võimalike immunogeensete omaduste tõttu võivad patsientidel tekkida antikehad pärast ravi setmelanotiidiga. Ei ole täheldatud setmelanotiidi kontsentratsiooni kiiret langust, mis viitaks ravimivastaste antikehade esinemisele. Kliinilistes uuringutes (RM-493-012 ja RM-493-015) oli 68%-l (19 patsiendil 28st) nii POMCi kui ka LEPRi vaegusega täiskasvanutest ja lastest setmelanotiidi antikehade testi tulemus positiivne ja 32%-l negatiivne. 68%-l patsientidest, kelle setmelanotiidi antikehade skriiningtesti tulemus oli positiivne, oli setmelanotiidi antikehade kinnitusanalüüsi tulemus ebaselge.

Ligikaudu 13%-l LEPRi vaegusega täiskasvanutest ja lastest (3 patsienti) oli alfa-MSH antikehade kinnitustesti tulemus positiivne, mida klassifitseeriti kui madala tiitriga ja mittepüsivaks. 2 neist 3 patsiendist (13%) andsid positiivse tulemuse pärast ravi IMCIVREEga ja 1 patsiendil oli tulemus positiivne enne ravi. Ühelgi POMCi vaegusega patsiendil ei olnud alfa-MSH antikehade kinnitustest positiivne.

Ühel Bardet'-Biedli sündroomiga ≥ 12 -aastasel lapsel leidis kinnitust positiivne analüüs väga väikese tiitriga setmelanotiidivastaste antikehade esinemise suhtes.

Lapsed

Kokku on setmelanotiidiga kokku puutunud 112 last (n = 26 vanuses 6...< 12 a, n = 86 vanuses 12...< 18 a), sh 14 last, kellel oli POMCi või LEPRi vaegusest tingitud rasvumine ja kes osalesid kesketes kliinilistes uuringutes (n = 6 vanuses 6...< 12 a, n = 8 vanuses 12...< 18 a), ja 28 Bardet'-Biedli sündroomiga last (n = 8 vanuses 6 kuni < 12 aastat, n = 20 vanuses 12 kuni < 18 aastat). Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste olid täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Setmelanotiidi üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda iiveldus ja peenise erektsioon. Üleannustamise korral tuleb alustada sobivat toetusravi vastavalt patsiendi kliinilistele nähtudele ja sümptomitele. Üleannustamise korral tuleb regulaarselt jälgida vererõhku ja pulssi 48 tunni jooksul või nii kaua, kui on kliiniliselt oluline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsentraalse toimega rasvumusvastased ained, ATC-kood: A08AA12

Toimemehhanism

Setmelanotiid on selektiivne MC4 retseptori agonist. Peaaegu MC4-retseptorid osalevad näljatunde, täiskõhutunde ja energiakulu reguleerimisel. MC4-retseptori ebapiisava aktiveerumisega seotud rasvumise geneetiliste vormide korral arvatakse, et setmelanotiid taastab MC4-retseptori signaaliraja aktiivsuse, et vähendada näljatunnet ja soodustada kehamassi langetamist toidust energia omastamise vähenemise ja energiakulu suurenemise kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Naha pigmentatsioon

Setmelanotiid on selektiivne MC4-retseptori agonist, mille aktiivsus on madalam melanokortiin 1 (MC1) retseptoris. MC1-retseptor ekspresseerub melanotsüütidel ja selle retseptori aktiveerimisega kaasneb melaniini ladestumine ja naha pigmentatsiooni suurenemine ultraviolettkiirgusest sõltumata (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pro-opiomelanokortiini, sh PCSK1, vaegus ja leptiini retseptori vaegus

Setmelanotiidi efektiivsus ja ohutus POMCi ja LEPRi vaegusega rasvumise ravis tõestati 2 identse ülesehitusega keskses 1-aastases avatud uuringus, millel mõlemal oli topeltpime platseebokontrolliga võõrutusperiood.

- Uuringus 1 (RM-493-012) osalesid vähemalt 6-aastased patsiendid, kellel oli geneetiliselt kinnitatud POMCi (sh PCSK1) vaegusest tingitud rasvumine.
- Uuringus 2 (RM-493-015) osalesid vähemalt 6-aastased patsiendid, kellel oli geneetiliselt kinnitatud LEPRi vaegusest tingitud rasvumine.

Mõlemas uuringus oli täiskasvanute kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m². Lastel oli kehamass kasvukõvera põhjal ≥ 95 . protsentiili.

Annuse tiitrimine toimus 2...12-nädalase perioodi jooksul, millele järgnes 10-nädalane avatud raviperiood. Patsiendid, kelle kehamassi langus oli avatud raviperioodi lõpus vähemalt 5 kg (või vähemalt 5%, kui algne kehamass oli < 100 kg), jätkasid topeltpimedas platseebokontrolliga võõrutusperioodiga, mis kestis 8 nädalat (4-nädalane ravi platseeboga ja 4-nädalane ravi setmelanotiidiga). Pärast võõrutusperioodi lõppu taasalustasid patsiendid aktiivset ravi setmelanotiidiga terapeutilises annuses, mis kestis kuni 32 nädalat. Efektiivsusanalüüsisesse kaasati 21 patsienti (10 uuringust 1 ja 11 uuringust 2), keda oli ravitud vähemalt 1 aasta.

Täiendavaid andmeid koguti uurija juhitud uuringus ja praegu toimivas jätku-uuringus.

Uuring 1 (RM-493-012)

Uuringus 1 saavutasid 80% POMCi vaegustest tingitud rasvumisega patsientidest esmase tulemusnäitaja, saavutades kehamassi $\geq 10\%$ vähenemise pärast 1-aastast ravi setmelanotiidiga, ning 50% POMCi vaegustest tingitud rasvumisega patsientidest saavutasid näljatunde skoori eelmääratletud kliiniliselt olulise $\geq 25\%$ paranemise võrreldes algtasemega 1 aasta järel (tabel 11).

Uuringus 1 teatati kehamassi statistiliselt ja kliiniliselt olulisest protsentuaalsest vähenemisest 25,6% võrreldes algtasemega. Näljatunde muutusi hinnati 1 aasta järel ≥ 12 -aastastel patsientidel patsientide ja hooldajate iga päev täidetud küsimustike alusel „suurima näljatunde kohta viimase 24 tunni jooksul“. Uuringus 1 teatati statistiliselt olulisest ja kliiniliselt olulisest näljatunde protsentuaalsest vähenemisest 27,1% nädala keskmisena viimase 24 tunni jooksul võrreldes algtasemega (tabel 12).

Kui ravi setmelanotiidiga peatati patsientidel, kelle kehamass oli vähenenud 10-nädalase avatud uuringu perioodi ajal, suurenes nende patsientide kehamass (joonis 1) ja nende keskmine näljatunde skoor tõusis 4 nädalase platseeboperioodi jooksul.

Tabel 11. Kehamassi vähemalt 10% vähenemise saavutanud patsientide osakaal ja nende patsientide osakaal, kes saavutasid igapäevase näljatunde vähemalt 25% paranemise võrreldes algtasemega ja hinnatuna 1 aasta järel uuringus 1.

Parameeter	Statistika	
Patsiendid, kes saavutasid kehamassi vähemalt 10% vähenemise 1 aasta järel (N = 10)	n (%)	8 (80,0%)
	90% usaldusvahemik ¹	(49,31%; 96,32%)
	P-väärtus ²	< 0,0001
Patsiendid, kelle näljaskoor paranes vähemalt 25% võrrelduna algtasemega 1 aasta järel (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90% usaldusvahemik ¹	(19,29; 80,71)
	P-väärtus ¹	0,0004

Märkus. Analüüsi valim hõlmas patsiente, kes said vähemalt 1 annuse uuringuravimit ja kellele tehti vähemalt 1 algtaseme hinnang.

1 Clopperi-Pearsoni (täpse) meetodiga.

2 Nullhüpooteesi testimine: osakaal = 5%

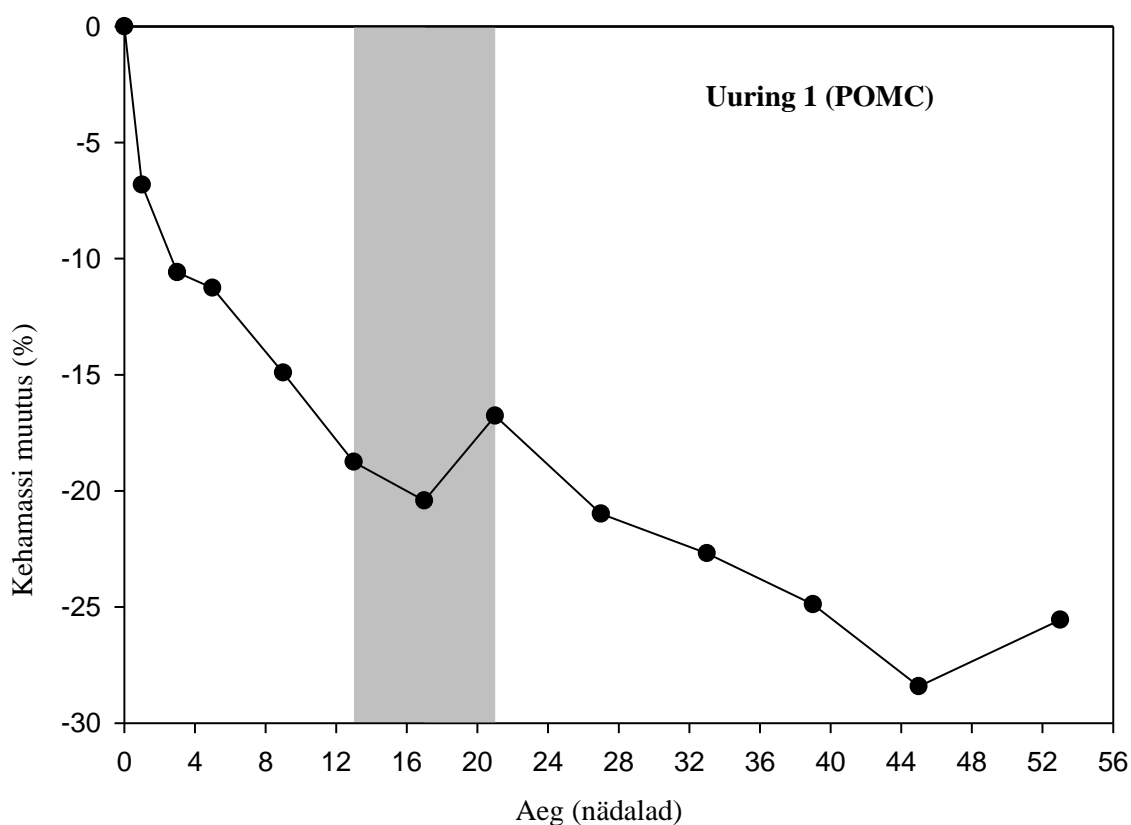
Tabel 12. Kehamassi ja näljatunde protsentuaalne muutus algtasemest hinnatuna 1 aasta järel uuringus 1

Parameeter	Statistika	Kehamass (kg) (N = 9)	Näljatunde skoor1(N = 7)
Algtase	Keskmine (standardhälve)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediaan	114,7	8,0
	Min.; max.	55,9; 186,7	7; 9
1 aasta	Keskmine (standardhälve)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediaan	82,7	6,0
	Min.; max.	54,5; 121,8	3; 8
Protsentuaalne muutus algtasemest 1 aastani (%)	Keskmine (standardhälve)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediaan	-27,3	-14,29
	Min.; max.	-35,6; -2,4	-72,2; -1,4
	Vähimruutude keskmine	-25,39	-27,77
	90% usaldusvahemik	(-28,80; -21,98)	(-40,58; -14,96)
	P-väärtus	< 0,0001	0,0005

Märkus. Analüüs hõlmab patsiente, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ja kellele tehti vähemalt üks algtaseme hinnang ning kes saavutasid 12-nädalase avatud raviperioodi vältel kehamassi vähenemise ≥ 5 kg (või 5%, kui algne kehamass oli < 100 kg), millele järgnes topeltpime platseebokontrolliga võõrutusperiood.

¹ Näljatunnet hinnati Likerti tüüpi skaalal vahemikus 0...10; 0 = näljatunne puudub ja 10 = suurim võimalik näljatunne. Näljatunde skoor märgiti iga päev üles ning analüüsis arvatati sellest nädala keskmine skoor.

Joonis 1. Kehamassi protsentuaalne muutus võrreldes algasemega visiitide järgi (uuring 1 [N = 9])



Uuring 2 (RM-493-015)

Uuringus 2 saavutasid 46% LEPRi vaegusest tingitud rasvumisega patsientidest esmase tulemusnäitaja, saavutades kehamassi $\geq 10\%$ vähenemise pärast 1-aastast ravi setmelanotiidiga, ning 73% LEPRi vaegustest tingitud rasvumisega patsientidest saavutasid näljatunde skoori eelmääratletud kliiniliselt olulise $\geq 25\%$ paranemise võrreldes algasemega 1 aasta järel (tabel 13).

Uuringus 2 teatati kehamassi statistiliselt ja kliiniliselt olulisest protsentuaalsest vähenemisest 12,5% võrreldes algasemega. Näljatunde muutusi hinnati 1 aasta järel ≥ 12 -aastastel patsientidel patsientide ja hooldajate iga päev täidetud küsimustike alusel „suurima näljatunde kohta viimase 24 tunni jooksul“. Uuringus 2 teatati statistiliselt olulisest ja kliiniliselt olulisest näljatunde protsentuaalsest vähenemisest 43,7% nädala keskmisena viimase 24 tunni jooksul võrreldes algasemega (tabel 14).

Kui ravi setmelanotiidiga peatati patsientidel, kelle kehamass oli vähenenud 10-nädalase avatud uuringu perioodi ajal, suurenes nende patsientide kehamass (joonis 2) ja nende keskmine näljatunde skoor tõusis 4 nädalase platseeboperioodi jooksul.

Tabel 13. Kehamassi vähemalt 10% vähenemise saavutanud patsientide osakaal ja nende patsientide osakaal, kes saavutasid igapäevase näljatunde vähemalt 25% paranemise võrreldes algtasemega ja hinnatuna 1 aasta järel uuringus 2.

Parameeter	Statistika	
Patsiendid, kes saavutasid kehamassi vähemalt 10% vähenemise 1 aasta järel (N = 11)	n (%)	5 (45,5%)
	90% usaldusvahemik ¹	(19,96%; 72,88%)
	P-väärtus ²	0,0002
Patsiendid, kelle näljaskoor paranes vähemalt 25% võrrelduna algtasemega 1 aasta järel (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90% usaldusvahemik ¹	(43,56; 92,12)
	P-väärtus ¹	< 0,0001

Märkus. Analüüsi valim hõlmas patsiente, kes said vähemalt 1 annuse uuringuravimit ja kellele tehti vähemalt 1 algtaseme hinnang.

1 Clopperi-Pearsoni (täpse) meetodiga.

2 Nullhüpoteesi testimine: osakaal = 5%

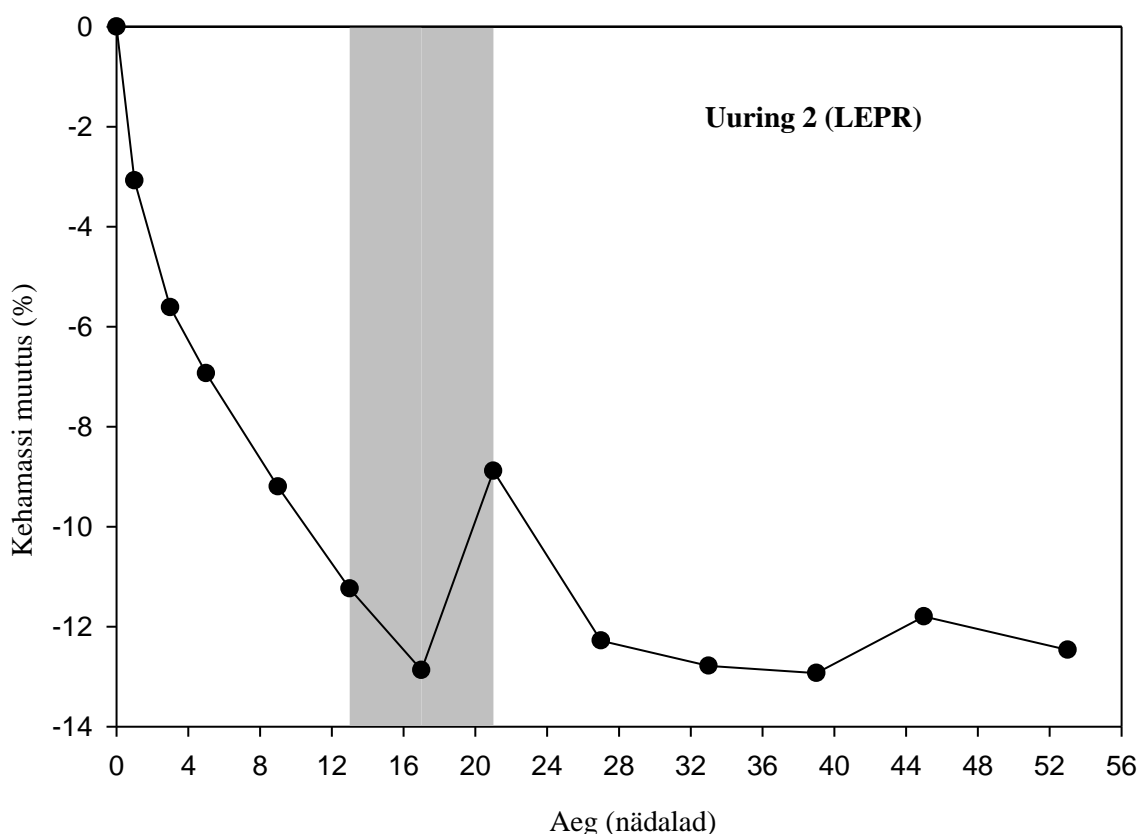
Tabel 14. Kehamassi ja näljatunde protsentuaalne muutus algtasemest hinnatuna 1 aasta järel uuringus 2

Parameeter	Statistika	Kehamass (kg) (N = 7)	Näljatunde skoor1(N = 7)
Algtase	Keskmine (standardhälve)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediaan	120,5	7,0
	Min.; max.	89,4; 170,4	6; 8
1 aasta	Keskmine (standardhälve)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediaan	104,1	3,0
	Min.; max.	81,7; 149,9	2; 8
Protsentuaalne muutus algtasemest 1 aastani (%)	Keskmine (standardhälve)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediaan	-15,3	-52,7
	Min.; max.	-23,3; 0,1	-67; 0
	Vähimruutude keskmine	-12,47	-41,93
	90% usaldusvahemik	(-16,10; -8,83)	(-54,76; -29,09)
	P-väärtus	< 0,0001	< 0,0001

Märkus. Analüüs hõlmab patsiente, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ja kellele tehti vähemalt üks algtaseme hinnang ning kes saavutasid 12-nädalase avatud raviperioodi vältel kehamassi vähenemise ≥ 5 kg (või 5%, kui algne kehamass oli < 100 kg), millele järgnes topelttime platseebokontrolliga võõrutusperiood.

¹ Näljatunnet hinnati Likerti tüüpi skaalal vahemikus 0...10; 0 = näljatunne puudub ja 10 = suurim võimalik näljatunne. Näljatunde skoor märgiti iga päev üles ning analüüsis arvutati sellest nädala keskmine skoor.

Joonis 2. Kehamassi protsentuaalne muutus võrreldes algtasemega visiitide järgi (uuring 2 [N = 7])



Bardet'-Biedli sündroom

Uuring 3 (RM-493-023)

IMCIVREE ohutust ja efektiivsust Bardet'-Biedli sündroomist põhjustatud rasvumise raviks 6-aastastel ja vanematel lastel hinnati 1-aastases kliinilises uuringus, millel oli 14-nädalane platseebokontrolliga periood (uuring 3 [RM-493-023]). Uuringusse kaasati 6-aastaseid ja vanemaid rasvumise ja Bardet'-Biedli sündroomiga lapsi. Täiskasvanud patsientide KMI oli ≥ 30 kg/m². Laste KMI oli ≥ 97 . protsentiilis, kasutades ea- ja sookohastel kasvukõveratel põhinevaid hindamisi.

Tingimustele vastavad patsiendid kaasati 14-nädalasse randomiseeritud, topeltpimedasse, platseebokontrolliga raviperioodi (1. periood), millele järgnes 38-nädalane avatud raviperiood (2. periood), mille jooksul said kõik patsiendid setmelanotiidi. Pimemenetluse säilitamiseks 2. perioodi lõpuni tiitriti annus nii 1. kui ka 2. perioodi esimesel 2 nädalal püsiannuseni 3 mg. 32 patsienti on ravitud vähemalt 1 aasta ja nad on efektiivsuse analüüsides hõlmatud.

Uuringus 3 saavutati 35,7%-l Bardet'-Biedli sündroomiga ≥ 12 -aastastest patsientidest ja 46,7%-l Bardet'-Biedli sündroomiga ≥ 18 -aastastest patsientidest esmane tulemusnäitaja, saavutades pärast 1-aastast ravi setmelanotiidiga $\geq 10\%$ kehakaalu languse (tabel 15). IMCIVREE mõju kehakaalu langusele patsientidel, kellel olid uurija hinnangul kognitiivsed võimed halvenenud, oli sarnane mõjuga patsientidel, kellel kognitiivsete võimete halvenemist ei olnud.

Uuringus 3 vähenesid 100%-l Bardet'-Biedli sündroomiga patsientidest vanuses < 12 aastat pärast ligikaudu 52 nädalat kestnud ravi setmelanotiidiga kliiniliselt oluliselt KMI z-skoorid ning patsientidel vanuses ≥ 12 ja < 18 aastat olid tulemused sarnased. Patsientidel vanuses < 18 aastat oli KMI z-skoori keskmine vähenemine algtasemega võrreldes 0,75 ja ea- ja sookohase KMI 95. protsentiili vähenemine protsentides algtasemega võrreldes oli 17,3%.

12-aastased ja vanemad patsiendid, kes olid võimelised oma näljatundest ise teatama, märkisid iga päev oma maksimaalse näljatunde päevikusse, mida seejärel hinnati ööpäevase näljatunde küsimustiku 2. punkti järgi. Näljatunnet hinnati 11-punktilisel skaalal 0-st („ei ole üldse näljatunnet”) kuni 10-ni („suurim võimalik näljatunne”). Uuringus 3 olid suurima/tugevaima näljatunde statistiliselt olulised ja kliiniliselt olulised keskmised vähenemised protsentides algtasemega võrreldes 1 aasta pärast 30,5% (tabel 16).

Tabel 15. Kehakaal (kg) – kõigi patsientide, Bardet'-Biedli sündroomiga patsientide vanuses ≥ 12 aastat ja Bardet'-Biedli sündroomiga patsientide vanuses ≥ 18 aastat osakaal, kellel saavutati 1 aastaga vähemalt 10% kehakaalu langus võrreldes algtasemega (uuring 3 [täielik analüüsikogum])

Parameeter	Statistiline näitaja ¹	Patsiendid vanuses ≥ 12 aastat	Patsiendid vanuses ≥ 18 aastat
1 aastaga vähemalt 10% kehakaalu languse saavutanud patsiendid	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95% usaldusvahemik ¹	(18,6; 55,9)	(21,3; 73,4)
	p-väärtus	0,0002	0,0003

¹ Hinnanguline %, 95% usaldusvahemik ja p-väärtus Rubini reegli põhjal. P-väärtus on ühepoolne ja võrreldav alfaga = 0,025.

Tabel 16. Ööpäevased näljatunde skoorid – muutus võrreldes algtasemega 1 aasta möödumisel kõigil patsientidel ja Bardet'-Biedli sündroomiga patsientidel vanuses ≥ 12 aastat (uuring 3 [täielik analüüsikogum])

Ajapunkt	Statistilised andmed	Patsiendid vanuses ≥ 12 aastat
Algtase	N	14
	Keskmine (standardhälve)	6,99 (1,893)
	Mediaan	7,29
	Min, max	4,0; 10,0
52. nädal	N	14
	Keskmine (standardhälve)	4,87 (2,499)
	Mediaan	4,43
	Min, max	2,0; 10,0
Muutus 52. nädalaks	Keskmine (standardhälve)	14 -2,12 (2,051)
	Mediaan	-1,69
	Min, max	-6,7; 0,0
	95% usaldusvahemik ¹	-3,31; -0,94
	p-väärtus ¹	0,0010
Muutus %-des 52. nädalaks	Keskmine (standardhälve)	14 -30,45 (26,485)
	Mediaan	-25,00
	Min, max	-77,0; 0,0
	95% usaldusvahemik ¹	-45,74; -15,16
	p-väärtus ¹	0,0004

Lühendid: max = maksimaalne; min = minimaalne.

¹ 95% usaldusvahemik ja p-väärtus Rubini reegli põhjal. P-väärtus on ühepoolne.

Märkus: algtase on mõlemas uuringus viimane hindamine enne ravi alustamist setmelanotiidiga.

Märkus: ööpäevase näljatunde küsimustikku ei kasutata patsientidel vanuses < 12 aastat ega uurija hinnangul halvenenud kognitiivsete võimetega patsientidel.

IMCIVREE toimet kehakaalu langusele toetasid kardiometaboolsete parameetrite, nagu vererõhk, lipiidide sisaldus, glükeemilised parameetrid ja vööümbermõõt, üldised arvulised paranemised.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes oli 42 setmelanotiidiga ravitud patsienti uuringu alguses 6...17-aastased (14 patsienti pro-opiomelanokortiini, sh PCSK1, ja leptiini retseptori vaegusega ning 28 patsienti Bardet'-Biedli sündroomiga). Üldiselt sarnanes efektiivsus ja ohutus noortel patsientidel efektiivsuse ja ohutusega uuringus osalenud vanematel patsientidel. Tõendati kehamassiindeksi olulised langused. Kasvueas patsientidel täheldati uuringuperioodi ajal murdeeale kohast arengut ja pikkuse suurenemist.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada setmelanotiidiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta isu ja üldiste toitumishäirete ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Muus osas tervetel rasvunud vabatahtlikel (N = 6), kellele manustati 12 nädala jooksul 3 mg setmelanotiidi ühe subkutaanse annusena ööpäevas, oli keskmine püsikontsentratsioon $C_{max,ss}$ 37,9 ng/ml, AUC_{tau} 495 h·ng/ml ja minimaalne kontsentratsioon enne järgmist annust 6,77 ng/ml. Setmelanotiidi püsikontsentratsioon plasmas saavutati 2 ööpäeva jooksul, kui ööpäevane setmelanotiidi annus oli 1...3 mg. Setmelanotiidi akumulatsioon süsteemses vereringes 12 nädala jooksul oli ühekordse ööpäevase annustamise korral 30%. Setmelanotiidi AUC ja C_{max} suurenesid proportsionaalselt pärast mitme annuse subkutaanset manustamist kavandatud annusevahemikus (1...3 mg).

Koostati populatsiooni farmakokineetiline mudel 8 uuringu põhjal, mille 120 osalejat olid kas muus osas terved rasvunud vabatahtlikud või rasvumist põhjustava haruldase geneetilise haigusega patsiendid. Uuringupopulatsioon koosnes 51 mehest ja 69 naisest vanusevahemikus 10...65 a ja kehamassi vahemikus 55,9...209 kg. Andmekogumis oli 4 last vanuses 10...< 12 aastat ning 19 noorukit vanuses 12...< 17 aastat. Uuringutes osales 29 muus osas tervet rasvunud vabatahtlikku ja 91 rasvumist põhjustava haruldase geneetilise haigusega patsienti.

Imendumine

Pärast setmelanotiidi subkutaanset süstet suurenes setmelanotiidi püsikontsentratsioon plasmas aeglaselt, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni mediaanse ajaga t_{max} 8,0 tundi pärast manustamist. Setmelanotiidi absoluutset biosaadavust pärast subkutaanset manustamist ei ole inimestel uuritud. Populatsiooni farmakokineetilise mudeli isikutevaheline varieeruvus (variatsioonikordaja) oli hinnanguliselt 28,7% (CL/F) ja isikusisene varieeruvus 27,6%.

Setmelanotiidi farmakokineetika Bardet'-Biedli sündroomiga patsientidel oli sarnane farmakokineetikaga pro-opiomelanokortiini, sh PCSK1, ja leptiini retseptori vaegusega patsientidel, mis näitab, et ainult haigusseisund setmelanotiidi farmakokineetikat ei mõjuta.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal oli setmelanotiidi hinnanguline keskmine näiline jaotusruumala pärast 3 mg subkutaanset ühekordset ööpäevast annust 48,7 liitrit. Setmelanotiid seondub inimese plasmavalkudega 79,1%.

In vitro katsed näitavad, et setmelanotiid ei ole OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 või OCT2 substraat.

In vitro andmed näitavad, et setmelanotiid on väga tõenäoliselt P-gp või BCRPi substraat.

Biotransformatsioon

Setmelanotiid ei näi metaboliseeruvat roti, ahvi ega inimese maksa mikrosoomides või maksa

rakkudes ega neerumikrosoomides.

Eritumine

Setmelanotiidi efektiivne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli ligikaudu 11 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal oli setmelanotiidi hinnanguline püsikontsentratsiooni üldine kliirens pärast 3 mg subkutaanset ühekordset ööpäevast annust 4,86 l/h.

Ligikaudu 39% manustatud setmelanotiidi annusest eritus uriiniga muutumatul kujul 24-tunnise annusevahemiku jooksul pärast 3 mg subkutaanset ühekordset ööpäevast annust.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Setmelanotiidi AUC ja C_{max} suurenesid ligikaudu lineaarselt annuse suhtes pärast mitme annuse subkutaanset manustamist kavandatud annusevahemikus (1...3 mg).

Patsientide erirühmad

Lapsed

Setmelanotiidi kasutamist on hinnatud lastel (6...17 a). Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside modelleerimine viitab veidi suuremale kokkupuutele noortel patsientidel (kellel on ühtlasi väiksem kehmass) ja toetab vähemalt 6-aastaste patsientide annustuskeemi.

Eakad

Eakate patsientide väikese valimi kohta saadaval olevad andmed ei näita vanuse suurenedes märkimisväärseid muutusi setmelanotiidi kontsentratsioonis. Kuid need andmed on kindlate järelduste tegemiseks liiga piiratud.

Neerukahjustus

Pro-opiomelanokortiini, sh PCSK1, ja leptiini retseptori vaegus

Farmakokineetika analüüs näitas setmelanotiidi 12%, 26% ja 49% väiksemat kliirensit (CL/F) vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Annuse kohandamine kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] 60...89 ml/min/1,73 m²) või mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) patsientidele ei tohi setmelanotiidi manustada (vt lõik 4.2).

Bardet'-Biedli sündroom

Annuse kohandamine kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] 60...89 ml/min/1,73 m²) või mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) patsientidele ei tohi setmelanotiidi manustada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Setmelanotiid on stabiilne inimese, roti ja ahvi maksarakkudes, mistõttu ei tehtud maksakahjustusega patsientide uuringut. IMCIVREEd ei tohi kasutada maksakahjustusega patsiendid.

Kehamass

Setmelanotiidi CL/F olenes kehamassist fikseeritud allomeetrilisele suhte järgi.

Sugu

Setmelanotiidi farmakokineetikas ei täheldatud olulisi soost sõltuvaid erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, fertiilsuse, teratogeensuse või sünnijärgse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Küülikutega toimunud arengulises reproduktiivsusuuringus selgus, et setmelanotiidiga ravitud küülikutel suurenes embrüo-loote resorptsioon ja pesastumisjärgne kaotus. Need toimed omistati ema toidutarbimise äärmuslikule langusele, mis oli seotud setmelanotiidi primaarse farmakodünaamilise aktiivsusega. Sarnast toidutarbimise langust ja seonduvat embrüo-loote kaotust ei tuvastatud rottide arengulises reproduktiivsusuuringus. Teistel liikidel ei täheldatud teratogeenseid toimeid.

Rottidel täheldati sünnieelse ja järgse arengu uuringus 2 tundi pärast subkutaanset süstet piimas annusega seotud setmelanotiidi kontsentratsioone. Imetatavate poegade plasmast ei tuvastatud kvantifitseeritavaid setmelanotiidi kontsentratsioone mis tahes annuse korral.

Erinevalt primaatidest täheldati rottidel ja merisigadel mitmesuguseid kardiovaskulaarseid toimeid, nt kiirenenud pulssi ja kõrgemat vererõhku. Nende liikidevaheliste erinevuste põhjused on ebaselged. Rottidel seostati setmelanotiidi annusest sõltuvaid toimeid pulsile ja vererõhule sümpaatilise toonuse suurenemisega ning täheldati nende järkjärgulist vähenemist igapäevasel annustamisel.

Täiskasvanud rottidel ja ahvidel täheldati pärast kroonilist manustamist soonpõimikus seoses abiaine mPEG-DSPE-ga minimaalset tsütoplasmaatilist vakuoliseerimist. Soonpõimiku vakuoliseerimist ei täheldatud noortel rottidel, keda raviti setmelanotiidiga/mPEG-DSPE-ga 7. sünnijärgsest päevast 55. päevani PEG-DSPE 9,5-kordse inimannusega mg/m²/d järgi, kui setmelanotiidi annus oli 3 mg.

Kättesaadavad kantserogeensusandmed Tg.rasH2-hiirtel viitavad, et setmelanotiid/mPEG-DSPE ei tekita patsientidele kantserogeensuse riski, setmelanotiidi ohutusvaru AUC_i põhjal on 17 ja mPEG-DSPE annuse piirmäär on mg/m²/d põhjal 16, kui kliiniline annus on 3 mg/d. Et kättesaadavate mittekliiniliste ja kliiniliste andmete põhjal puuduvad tõendid setmelanotiidi prokantserogeensuse kohta, ei ole tehtud 2-aastast kantserogeensusuuringut rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool 2000)-1,2-distearüül-glütsero-3-fosfoetanolamiini naatriumisool (mPEG-2000-DSPE)

Naatriumkarmelloos

Mannitool

Fenool

Bensüülalkohol

Dinaatriumedetaat

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Pärast esmast avamist

28 päeva või kuni kõlblikusaja lõpuni (olenevalt sellest, kumb on varem).

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõendatud 28 päeva jooksul temperatuuril 2...30 °C.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril 2...30 °C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ja tingimuste korral vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Avamata viaale võib hoida toatemperatuuril (alla 30 °C) kuni 30 päeva.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2R läbipaistvast I tüüpi klaasist mitmeannuseline viaal, millel on bromobutüülist punnkork ja alumiiniumümbris.

Pakendite suurused:

- 1 mitmeannuseline viaal;
- 10 mitmeannuselist viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

IMCIVREE tuleb võtta külmikust välja ligikaudu 15 minutit enne manustamist. Teise võimalusena võivad patsiendid enne manustamist ravimit soojendada nii, et rullivad viaali ettevaatlikult peopesade vahel 60 sekundit.

IMCIVREEd tuleb visuaalselt kontrollida enne iga süstet ja lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või sisaldab osakesi.

Kui IMCIVREEd on hoitud kõrgemal temperatuuril kui 30 °C, tuleb see hävitada ja seda ei tohi kasutada.

Kasutage alati iga süste jaoks uut süstalt, et ennetada saastumist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1564/0001

EU/1/21/1564/0002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. juulil 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMCIVREE 10 mg/ml süstelahus
setmelanotiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 10 mg setmelanotiidi 1 ml süstelahuses.

3. ABIAINED

Abiained: MPEG-2000-DSPE, naatriumkarmellos, mannitool, fenool, bensüülalkohol, dinaatriumedetaat, süstevesi.

Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 mitmeannuseline viaal (1 ml).
10 mitmeannuselist viaali (1 ml).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda. Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Avamata viaal
Hoida külmikus.

Pärast avamist
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hävitada pärast 28 päeva möödumist.
Avamise kuupäev

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

IMCIVREE

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

IMCIVREE 10 mg/ml süstelahus
setmelanotiid
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Mitmeannuseline viaal (1 ml)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

IMCIVREE 10 mg/ml süstelahus setmelanotiid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMCIVREE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMCIVREE kasutamist
3. Kuidas IMCIVREE'd kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMCIVREE'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Mis ravim on IMCIVREE ja milleks seda kasutatakse**1.**

IMCIVREE sisaldab toimeainena setmelanotiidi. Seda kasutatakse täiskasvanutel ja vähemalt 6-aastastel lastel rasvumise raviks, millel on teatud geneetilised põhjused, mis mõjutavad seda, kuidas peaju reguleerib näljatunnet.

Ravimit kasutatakse järgmiste geneetiliste haiguste raviks:

- Bardet'-Biedli sündroom
- rasvumine, mis on tingitud POMC*i* (pro-opiomelanokortiin) vaegusest
- rasvumine, mis on tingitud PCSK1 (proteini konverteasi subtilisiini-keksiini tüüp 1) vaegusest
- rasvumine, mis on tingitud LEPR*i* (leptiini retseptor) vaegusest

Nende seisunditega inimeste organismis on selliste looduslike ainete vaegus, mis osalevad isu reguleerimisel, või ei toimi need õigesti. See suurendab näljatunnet ja põhjustab rasvumist. See ravim aitab taastada kontrolli isu üle ja vähendab nende haiguste sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne IMCIVREE kasutamist

IMCIVREE'd ei tohi kasutada

- kui olete setmelanotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IMCIVREE kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne selle ravimi kasutamist ja selle ajal peab teie arst kontrollima sünnimärke ja tumendeid teie nahal. Selle ravimi kasutamise ajal võib nahale tekkida rohkem sünnimärke või tumedaid laike. Ravielne kontroll aitab leida uusi sünnimärke, mis tekivad ravimi kasutamise ajal. Väga sageli (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10st) tekib meestel selle ravimi kasutamisel iseeneslikku peenise erektsiooni. Kui erektsioon kestab üle 4 tunni, pöörduge otsekohe arsti poole. Liiga kaua kestev erektsioon (priapism) võib ravimata jätmisel vähendada tulevikus erektsioonivõimet.

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 6-aastastele lastele, sest puuduvad andmed kasutamise kohta sellest east noorematel lastel.

Muud ravimid ja IMCRIVÉE

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

IMCIVREEd ei soovitata kasutada raseduse ega rasestumiskatsete ajal, sest selle kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Kehakaalu langus raseduse ajal võib kahjustada loodet.

Kui imetate, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. Teie arst arutab teiega IMCIVREE imetamisaegse võtmise kasulikkust ja riske.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sellel ravimil ei teata olevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

IMCIVREE sisaldab bensüülalkoholi

See ravim sisaldab 10 mg bensüülalkoholi milliliitris ehk 1 mg annuse milligrammi kohta.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate, sest bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid („metaboolne atsidoos“).

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on maksa- või neeruhaigus, sest bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid („metaboolne atsidoos“).

IMCRIVÉE sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas IMCIVREEd kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

IMCIVREEd süstitakse naha alla üks kord ööpäevas hommikul. See ravim on ette nähtud pikaajaliseks kasutamiseks.

Teie arst selgitab teile, mis on teile sobiv süstitav annus.

Pro-opiomelanokortiini vaegusest põhjustatud rasvumine, prooteiini konverteasi subtilisiini/keksiini tüüp 1 vaegusest põhjustatud rasvumine ja leptiini retseptori vaegusest

põhjustatud rasvumine.

Täiskasvanutel ja 12-aastastel või vanematel lastel on soovitatav annus järgmine:

Ravinädal	Ööpäevane annus (mg)	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	2,5 mg üks kord ööpäevas	0,25 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Lastel vanuses 6...< 12 aastat on soovitatav annus järgmine:

Ravinädal	Ööpäevane annus (mg)	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
3. kuni 5. nädal	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Alates 6. nädalast	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
Kui annus ei ole piisav ja kõrvaltoimed on vastuvõetavad	2,5 mg üks kord ööpäevas	0,25 ml üks kord ööpäevas

Kerge või mõõduka neeruhaigusega patsientidel ei ole annustamisskeemi muutmine vajalik.

Soovitatavad annused raske neerukahjustusega **täiskasvanutele ja 12- kuni 17-aastastele lastele** on järgmised:

Ravinädal	Ööpäevane annus (mg)	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi (kui kõrvaltoimed on talutavad)	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	2,5 mg üks kord ööpäevas	0,25 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Kui 0,5 mg algannuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse annus 0,25 mg-ni (0,025 ml). Kui 0,25 mg üks kord ööpäevas manustatava annuse kõrvaltoimed on talutavad, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui pärast algannust ei ole järgmise annuse kõrvaltoimed talutavad, tuleb annus vähendada eelmise annusetasemeni. Kui vähendatud annuse kõrvaltoimeid talutakse hästi, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui 3 mg annuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 2,5 mg-ni ja te jätkate selle annusega.

Soovitatavad annused raske neerukahjustusega **6- kuni vähem kui 12-aastastele lastele** on järgmised:

Ravinädal	Ööpäevane annus (mg)	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0,25 mg üks kord ööpäevas	0,025 ml üks kord ööpäevas
3. kuni 5. nädal (kui kõrvaltoimed on talutavad)	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
6. nädal ja edasi (kui kõrvaltoimed on talutavad)	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas

Kui 0,25 mg algannuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, tuleb ravi lõpetada.

Kui pärast algannust ei ole järgmise annuse kõrvaltoimed talutavad, tuleb annus vähendada eelmise annusetasemeni. Kui vähendatud annuse kõrvaltoimeid talutakse hästi, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui 2 mg annuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 1 mg-ni ja te jätkate selle annusega.

Bardet'-Biedli sündroom

Soovitavad annused **täiskasvanutele ja 16-aastastele või vanematele lastele** on järgmised:

Ravinädal	Ööpäevane annus (mg)	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi (kui kõrvaltoimed on talutavad)	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Kui 2 mg algannuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 1 mg-ni (0,1 ml). Kui 1 mg üks kord ööpäevas manustatava annuse kõrvaltoimed on talutavad, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui pärast algannust ei ole järgmise annuse kõrvaltoimed talutavad, tuleb annus vähendada eelmise annusetasemeni. Kui vähendatud annuse kõrvaltoimeid talutakse hästi, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui 3 mg annuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 2 mg-ni ja te jätkate selle annusega.

Soovitavad annused **6-aastastele kuni alla 16-aastastele lastele** on järgmised:

Ravinädal	Ööpäevane annus (mg)	Süstitav maht
1. nädal	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
2. nädal (kui kõrvaltoimed on talutavad)	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi (kui kõrvaltoimed on talutavad)	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Kui 1 mg algannuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 0,5 mg-ni (0,05 ml). Kui 0,5 mg üks kord ööpäevas manustatava annuse kõrvaltoimed on talutavad, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui pärast algannust ei ole järgmise annuse kõrvaltoimed talutavad, tuleb annus vähendada eelmise annusetasemeni. Kui vähendatud annuse kõrvaltoimeid talutakse hästi, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui 3 mg annuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 2 mg-ni ja te jätkate selle annusega.

Kerge või mõõduka neeruhaigusega patsientidel ei ole annustamisskeemi muutmise vajalik.

Soovitavad annused raske neerukahjustusega **täiskasvanutele ja 16- kuni 17-aastastele lastele** on järgmised:

Ravinädal	Ööpäevane annus (mg)	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
3. nädal ja edasi (kui kõrvaltoimed on talutavad)	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	2,5 mg üks kord ööpäevas	0,25 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	3 mg üks kord ööpäevas	0,3 ml üks kord ööpäevas

Kui 0,5 mg algannuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 0,25 mg-ni (0,025 ml). Kui 0,25 mg üks kord ööpäevas manustatava annuse kõrvaltoimed on talutavad, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui pärast algannust ei ole järgmise annuse kõrvaltoimed talutavad, tuleb annus vähendada eelmise annusetasemeni. Kui vähendatud annuse kõrvaltoimeid talutakse hästi, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui 3 mg annuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 2,5 mg-ni ja te jätkate selle annusega.

Soovitavad annused raske neerukahjustusega **6- kuni alla 16-aastastele lastele** on järgmised:

Ravinädal	Ööpäevane annus (mg)	Süstitav maht
1. kuni 2. nädal	0.25 mg üks kord ööpäevas	0,025 ml üks kord ööpäevas
3. kuni 5. nädal (kui kõrvaltoimed on talutavad)	0,5 mg üks kord ööpäevas	0,05 ml üks kord ööpäevas
6. nädal ja edasi (kui kõrvaltoimed on talutavad)	1 mg üks kord ööpäevas	0,1 ml üks kord ööpäevas
Kui annusest ei piisa ja kõrvaltoimed on talutavad	2 mg üks kord ööpäevas	0,2 ml üks kord ööpäevas

Kui 0,25 mg algannuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, tuleb ravi lõpetada.

Kui pärast algannust ei ole järgmise annuse kõrvaltoimed talutavad, tuleb annus vähendada eelmise annusetasemeni. Kui vähendatud annuse kõrvaltoimeid talutakse hästi, tuleb annuse tiitrimist jätkata.

Kui 2 mg annuse kõrvaltoimed ei ole talutavad, vähendatakse see 2 mg-ni ja te jätkate selle annusega

Teie arst peab regulaarselt kontrollima ravimi toimet ning arst võib annust kohandada, kui vaja. Kasvatatel lastel ja noortel tuleb hinnata kehakaalu vähenemise mõju kasvule ja arengule.

See ravim on ette nähtud pikaajaliseks kasutuseks. Ravimi kasutamise lõpetamine või korrapäratu kasutamine võib põhjustada sümptomite taasteket või süvenemist. Järgige täpselt annustusskeemi, nagu seda on selgitanud arst või apteeker.

Kuidas IMCIVREEd süstida

IMCIVREEd süstitakse kõhupiirkonda, nahaalusesse rasvkihti. Arst, apteeker või meditsiiniõde näitab, kuidas süstida. Kui oskate süstida ennast või oma last, saate süstida kodus.

IMCIVREEd tuleb süstida iga päev hommikul, et maksimaalselt vähendada näljatunnet ärkveolekuajal. IMCIVREEd tohib manustada söögiaegadest sõltumata.

Enne IMCIVREE süstimist lugege hoolikalt läbi järgmised juhised.

1. samm Ettevalmistus süstimiseks

- Hankige vajalikud esemed ja asetage need puhtale tasasele pinnale.

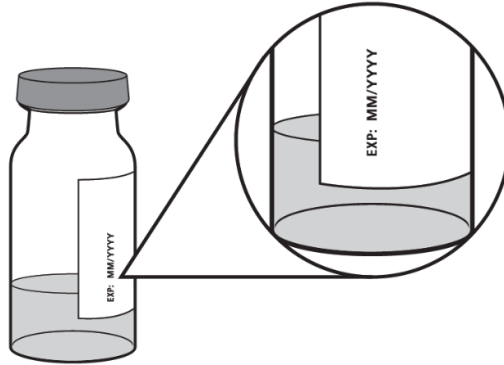
Vaja on vaja järgmisi esemeid, mida tarnitakse eraldi:



- Peske käed sooja vee ja seebiga.
- Võtke pakendist 2 alkohollappi ja marlilapp.

2. samm. Viaali kontrollimine

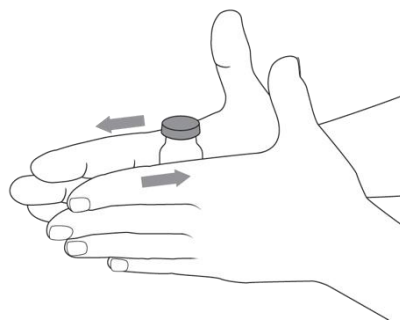
- Kontrollige viaali etiketilt kõlblikkusaega, mis on märgitud pärast tähist „EXP: KK.AAAA



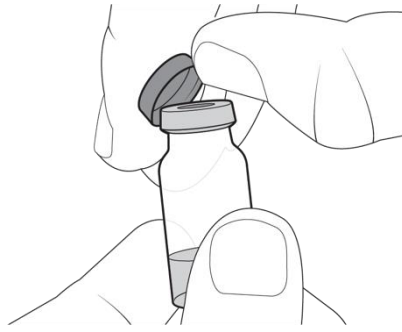
- Vedelik peab olema selge kuni kollakas.
- Ärge kasutage, kui
 - kõlblikkusaeg on möödas
 - vedelik on hägune
 - viaalis hõljub osakesi
 - uue viaali plastkate on katki või puudub
 - viaali on hoitud temperatuuril üle 30 °C.

3. samm Viaali ettevalmistamine

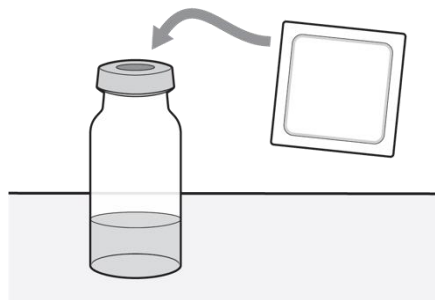
- Laske viaalil enne kasutamist soojeneda toatemperatuurini. Selleks tuleb viaal võtta külmikust välja 15 minutit enne süstimist või rullida viaali ettevaatlikult peopesade vahel 60 sekundit.
 - Ärge soojendage viaali soojas vees, mikrolaineahjus ega muu seadmega.
 - Ärge raputage viaali.



- Kui kasutate uut viaali, võtke ära plastkate ja visake see olmejäätmete hulka.



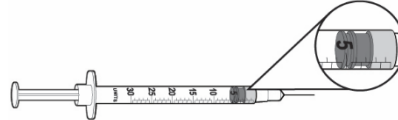
- Puhastage viaali hall kummikork alkohollapiga. Visake kasutatud alkohollapp olmejäätmete hulka.
- Ärge eemaldage viaali kummikorki



4. samm Süstla ettevalmistamine

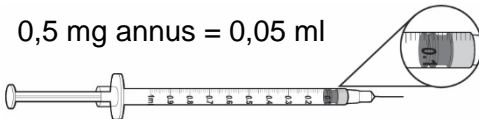
- Annusteks 0,25 mg (0,025 ml või 2,5 ühikut) kasutage 0,3 ml süstalt tähistega 0,5 (poole) ühiku kaupa ja 29 kuni 31 G nõela nõelapikkusega 6 kuni 13 mm, mis sobib naha alla süstimiseks.

0,25 mg annus = 0,025 ml ehk 2,5 ühikut

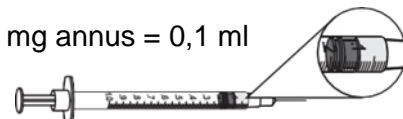


- Annusteks 0,5 mg kuni 3 mg (0,05 ml kuni 0,3 ml) kasutage 1 ml süstalt annustamistähistega 0,01 ml ja 28 kuni 29 G nõela nõelapikkusega 6 kuni 13 mm, mis sobib naha alla süstimiseks.

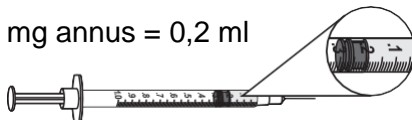
0,5 mg annus = 0,05 ml



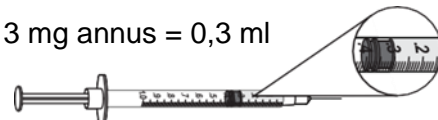
1 mg annus = 0,1 ml



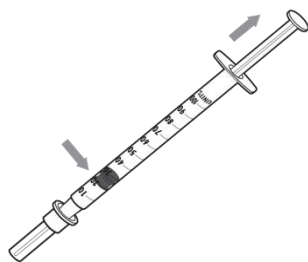
2 mg annus = 0,2 ml



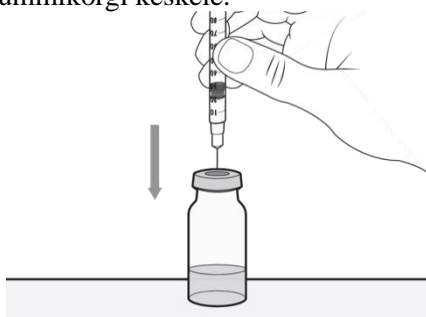
3 mg annus = 0,3 ml



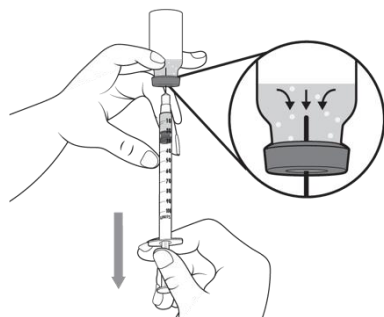
- Ärge eemaldage nõelakatet. Tõmmake süstla kolbi väljapoole, et imeda süstlasse sama palju õhku kui tuleb süstida ravimit.



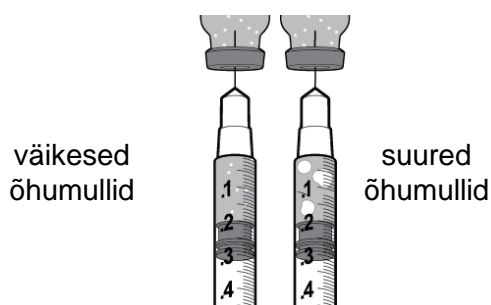
- Võtke süstlalt ära nõelakate. Tõmmake kate otse ära, suunaga endast eemale.
- Asetage viaal püsti tasasele pinnale. Hoidke süstalt ja asetage see täpselt viaali kohale. Suruge nõel otse alla viaali halli kummikorgi keskele.



- Lükake kolb alla, surudes süstlas olev õhk viaali.
- Ilma nõela eemaldamata pöörake viaal ettevaatlikult tagurpidi.
- Kontrollige, et nõela ots on sügaval ravimis ja mitte vedeliku kohal õhus.

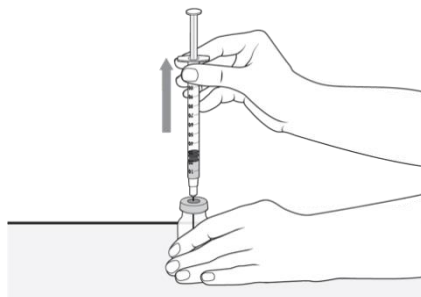


- Tõmmake kolbi aeglaselt allapoole, et tõmmata annuseks vajalik ravimikogus süstlasse. Annuse mõõtmisel lugege süstlalt ühikuid kindlasti kummikorgi poolsest otsast.
- Hoidke nõela viaalis ja kontrollige, et süstlas ei oleks suuri õhumulle.



- Kui näete õhumulle, tuleb need süstlast välja suruda. Eemaldamiseks tehke nii.
 - Koputage sõrmega ettevaatlikult süstla korpusele, et õhumullid tõuseksid süstla ülaossa.
 - Tühjendage süstal tagasi viaali.

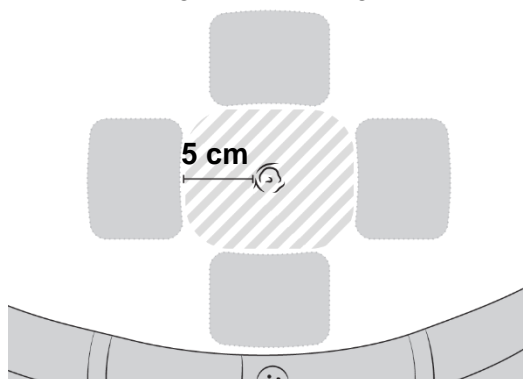
- Järgige eelmisi samme ja täitke süstal uuesti. Õhumulle tekib vähem, kui tõmbate kolbi aeglasemalt ja kui nõela ots on alati viaalis vedeliku sees.
- Kui süstlas ei ole suuri õhumulle, pange viaal koos süstlaga püsti kõvale pinnale.
- Hoidke viaali ühe käega ja teise käe sõrmeotstega kinni süstla korpusest. Tõmmake nõel otse üles viaalist välja.



- Asetage süstal kõvale pinnale nii, et nõel ei puuduta vastu pinda. Ärge pange nõelale katet uuesti peale.

5. samm Süstekoha ettevalmistamine

- Valige kõhupiirkonnas süstekoht.
 - Vahetage süstekohta iga päev.
 - Kontrollige, et süstekoht oleks nabast vähemalt 5 cm kaugusel.
 - Ärge süstige punetavasse, turses ega nahaärritusega kohta.



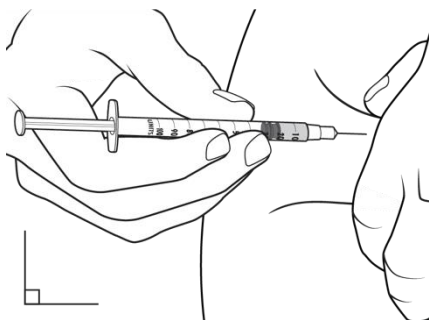
- Puhastage valitud süstekoht teise alkohollapiga, tehes ringjaid liigutusi.
- Laske nahka kuivada u 10 sekundit.
- Ärge puhastatud ala puudutage, ärge selle kohal lehvitage ega ärge sellele puhuge.

6. samm IMCIVREE süstimine

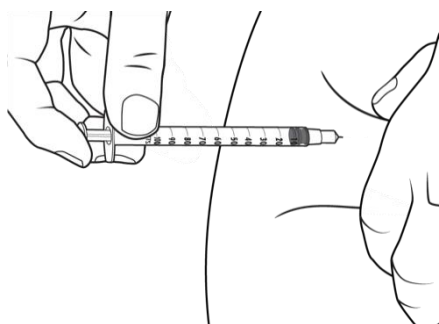
- Võtke süstal oma domineeriva käe pöidla ja nimetissõrme vahele.
- Võtke teise käe pöidla ja nimetissõrme vahele ettevaatlikult u 5 cm nahka. Hoidke nahavolti kindlalt kinni seni, kuni süst on tehtud.



- Hoidke süstalt naha suhtes 90° nurga all ning suruge nõel otse süstekohta, kontrollige, et nõel on kogu ulatuses nahavoldis.
- Nõela sisestamise ajal ärge hoidke kinni kolvivarrest ja ärge seda puudutage.



- Hoidke süstla korpust pöidla ja keskmise sõrme vahel. Vajutage nimetissõrmega kolb alla, et manustada ravim.



- Lugege pärast IMCIVREE süstimist 5-ni, et kogu ravim jõuaks süstlast välja voolata.
- Laske nahavolt lahti ja tõmmake nõel välja.
- Suruge marlilapp ettevaatlikult korraks süstekohale ja visake seejärel marlilapp olmejäätmete hulka.
- Asetage kasutatud süstal teravate esemete konteinerisse. Ärge visake süstalt olmejäätmete hulka.
- Kui viaalis on veel ravimit, pange viaal tagasi karpi ja hoidke seda kas külmikus või ohutus kohas, kus temperatuur on alla 30 °C, kuni on aeg süstida järgmine annus.

Kui te kasutate IMCIVREEd rohkem, kui ette nähtud

Kui teie või teie laps kasutab IMCIVREEd rohkem kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate IMCRIVEEd kasutada

Kui unustate seda ravimit süstida, jätke annus vahele ja süstige järgmine annus tavalisel ajal. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata.

Kui te lõpetate IMCRIVEE kasutamise

Kui lõpetate selle ravimi kasutamise, võib näljatunne taastuda ja kehakaalu langus peatuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- Tumedad kohad või laigud nahal
- Valu, verevalumid või põletik (punetus ja/või turse) süstekohas
- Iiveldus või oksendamine
- Peavalu
- Iseeneslikud peenise erektsioonid

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Kuiv, punane või sügelev nahk
- Valu
- Liighigistamine
- Muutunud värvusega kohad või laigud nahal
- Nahakahjustused
- Juuste väljalangemine
- Väsimus
- Nõrkustunne
- Suukuivus
- Kõhulahtisus
- Kõhukinnisus
- Kõhuvalu
- Peapööritus
- Peenise erektsioonide suurenemine
- Unehäired
- Meeleolu langus
- Seksuaalse erutuse muutused
- Suguhaiguste suurenemine
- Nahakasvajad
- Seljavalu
- Lihasekrampid
- Valu kätes või jalgades
- Kuumahood
- Vertiigo

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Pruunid laigud või täpid teie nahal
- Nahapunetus
- Lööve
- Jooned või triibud teie nahal
- Juuste värvuse muutus
- Kõhn nahal
- Nahapõletik
- Küünte värvuse muutus või jooned
- Rindkerevalu
- Külma- või kuumatundlikkus
- Süstekoha ümbruse sügelus
- Külma- või kuumatundlikkus
- Külmatunne

- Kuumatunne
- Igemete värvuse muutus
- Kõhu paisumine
- Süljeerituse suurenemine
- Puhitus
- Kõrvetised
- Uimasus
- Valgus-, heli-, puute- ja lõhnatundlikkuse suurenemine
- Migreenipeavalu
- Lõhnatunde kadumine või muutumine
- Maitsehäired
- Ärevus
- Meeleolumuutus
- Ejakulatsioonihäired
- Vähenenud seksuaalse erutuse saavutamise või säilitamise võime naistel
- Suguelundite ebamugavustunne või tundlikkus
- Vähenenud sugutung
- Suguelundite häired naistel
- Depressiivne meeleolu
- Unehäired
- Silma kasvaja
- Õudusunenäod
- Lame, värvunud sünnimärk teie nahal
- Liigesevalu
- Haigutamine
- Köha
- Eritis ninast
- Rindkere lihaste või luude valu
- Silmavalgete värvimuutus
- Silmade kollasus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMCIVREEd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

IMCIVREEd tuleb hoida karbil märgitud kõlblikkusajani külmikus temperatuuril 2 °C...8 °C. Teise võimalusena võib IMCIVREEd hoida toatemperatuuril alla 30 °C kuni 30 päeva või kuni kõlblikkusajani, olenevalt sellest, kumb saabub varem. Hoidke kõiki viaale (isegi kui need on avatud) originaalkarbis, et neid kaitsta valguse eest. Visake viaal ära 28 päeva pärast esimest kasutust.

Ärge laske ravimil külmuda.

Kui IMCIVREE puutub kokku temperatuuriga üle 30 °C, ärge seda kasutage ja visake see ära vastavalt kohalikele nõuetele. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate hõljuvaid osakesi või hägusust.

Süstige iga kord uue süstlaga.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMCRIVEE sisaldab

- Toimeaine on setmelanotiid. Iga mitmeannuseline viaal sisaldab 10 mg setmelanotiidi 1 ml lahuses.

Teised koostisosad:

- bensüülalkohol (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne IMCIVREE kasutamist“).
- N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool-2000)-1,2-distearoüül-glütsero-3-fosfoetanoolamiini naatriumsool (mPEG-2000-DSPE)
- naatriumkarmelloos (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne IMCIVREE kasutamist“)
- Mannitool
- Fenool
- dinaatriumedetaat (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne IMCIVREE kasutamist“)
- Süstevesi

Kuidas IMCRIVEE välja näeb ja pakendi sisu

IMCRIVEE on selge värvitu kuni kergelt värvunud lahus.

Seda ravimit turustatakse läbipaistvates klaasviaalides, millel on kummikork ja kaas ning mis sisaldavad 1 ml süstelahust.

IMCIVREE on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 10 mitmeannuselist viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>