

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

IMCIVREE 10 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 10 mg setmelanotida.

Jedna bočica sadrži 10 mg setmelanotida u 1 ml otopine za injekciju.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

1 ml otopine sadrži 10 mg benzilnog alkohola

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago obojena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

IMCIVREE je indiciran za liječenje pretilosti i kontrolu gladi povezanu s genetički potvrđenim Bardet-Biedl sindromom (BBS), nedostatkom bialelnog proopiomelanokortina (engl. *pro-opiomelanocortin*, POMC) s gubitkom funkcije, uključujući PCSK1, ili nedostatkom bialelnog leptinskog receptora (LEPR) u odraslih osoba i djece u dobi od 6 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

IMCIVREE treba propisati i njegovu primjenu nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju pretilosti s genetskom etiologijom u podlozi.

Doziranje

Nedostatak POMC-a, uključujući PCSK1, i nedostatak LEPR-a

Odrasla populacija i djeca od navršениh 12 i više godina

Za odrasle osobe i djecu u dobi od 12 do 17 godina početna doza iznosi 1 mg jedanput dnevno, a primjenjuje se supkutanom injekcijom tijekom 2 tjedna. Nakon 2 tjedna, ako se setmelanotid dobro podnosi (vidjeti dio 4.4), doza supkutane injekcije može se povećati na 2 mg jedanput dnevno (Tablica 1.). Ako se povećanje doze ne podnosi, bolesnici mogu nastaviti s primjenom doze od 1 mg jedanput dnevno.

Ako je u odraslih bolesnika poželjan daljnji gubitak tjelesne težine, doza supkutane injekcije može se povećati na 2,5 mg jedanput dnevno. Ako se doza od 2,5 mg jedanput dnevno dobro podnosi, doza se može povećati na 3 mg jedanput dnevno (Tablica 1.).

Ako u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina tjelesna težina ostane iznad 90. percentila uz dozu od 2 mg jedanput dnevno supkutanom injekcijom, a poželjan je daljnji gubitak tjelesne težine, doza se može povećati na 2,5 mg, s maksimalnom dozom od 3 mg jedanput dnevno (Tablica 1.).

Tablica 1. Titracija doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika od navršениh 12 ili više godina

Tjedan	Dnevna doza	Volumen koji treba ubrizgati
1. – 2. tjedan	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 2 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	2,5 mg jedanput dnevno	0,25 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 2,5 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 6 godina do < 12 godina)

Za bolesnike u dobi od 6 do < 12 godina početna doza iznosi 0,5 mg jedanput dnevno, a primjenjuje se supkutanom injekcijom tijekom 2 tjedna. Ako se doza podnosi, nakon 2 tjedna može se povećati na 1 mg jedanput dnevno. Ako se povećanje doze ne podnosi, pedijatrijski bolesnici mogu nastaviti s primjenom doze od 0,5 mg jedanput dnevno. Ako se doza od 1 mg podnosi, nakon 2 tjedna može se povećati na 2 mg jedanput dnevno. Ako tjelesna težina ostane iznad 90. percentila uz dozu od 2 mg jedanput dnevno supkutanom injekcijom, a poželjan je dodatan gubitak tjelesne težine, doza se može povećati na 2,5 mg jedanput dnevno (Tablica 2.).

Tablica 2. Titracija doze za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do < 12 godina

Tjedan	Dnevna doza	Volumen koji treba ubrizgati
<i>Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina</i>		
1. – 2. tjedan	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
3. – 5. tjedan	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
6. tjedan i nadalje	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 2 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	2,5 mg jedanput dnevno	0,25 ml jedanput dnevno

Liječnik koji propisuje lijek treba periodički procjenjivati odgovor na terapiju setmelanotidom. U djece u razvoju potrebno je procijeniti utjecaj gubitka tjelesne težine na rast i sazrijevanje (vidjeti dio 4.4).

Gubitak tjelesne težine i kontrola gladi povezani sa setmelanotidom mogu se održati sve dok se terapija odvija bez prekida. Ako se liječenje prekine ili ako se ne poštuje režim doziranja, ponovno će se javiti simptomi pretilosti zbog nedostatka POMC-a i LEPR-a.

Bardet-Biedl sindrom

Odrasli bolesnici i djeca starija od 16 godina

Za odrasle i djecu u dobi od 16 do 17 godina, potrebno je pridržavati se titracije doze navedene u Tablici 3.

Tablica 3. Titracija doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 16 ili više godina

Tjedan	Dnevna doza	Volumen koji treba ubrizgati
1. – 2. tjedan	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje (ako se doza od 2 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Ako početna doza od 2 mg nije podnošljiva, smanjiti na 1 mg (0,1 ml) jedanput dnevno. Ako je doza od 1 mg jedanput dnevno podnošljiva, nastaviti s titracijom doze.

Nakon početne doze, ako se sljedeća doza ne podnosi, smanjiti dozu na prethodnu razinu. Ako se smanjena doza podnosi, nastaviti s titracijom doze.

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 6 do < 16 godina)

Za bolesnike u dobi od 6 do < 16 godina, potrebno je pridržavati se titracije doze navedene u Tablici 4.

Tablica 4. Titracija doze za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do < 16 godina

Tjedan	Dnevna doza	Volumen koji treba ubrizgati
1. tjedan	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
2. tjedan (ako se doza od 1 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje (ako se doza od 2 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Ako početna doza od 1 mg nije podnošljiva, smanjiti na 0,5 mg (0,05 ml) jedanput dnevno. Ako je doza od 0,5 mg jedanput dnevno podnošljiva, povećati dozu na 1 mg jedanput dnevno i nastaviti s titracijom doze.

Nakon početne doze, ako se sljedeća doza ne podnosi, smanjiti dozu na prethodnu razinu. Ako se smanjena doza podnosi, nastaviti s titracijom doze.

Liječnik koji propisuje lijek treba periodički procjenjivati odgovor na terapiju setmelanotidom. Kod djece koja rastu, treba procijeniti utjecaj gubitka težine na rast i sazrijevanje (vidjeti dio 4.4).

Gubitak težine i kontrola gladi povezani sa setmelanotidom mogu se održati sve dok se terapija nastavlja neometano. Ako se liječenje prekine ili ako se ne pridržava režima doziranja, simptomi pretilosti i/ili gladi kod BBS-a će se vratiti.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, režim uzimanja lijeka jedanput dnevno treba nastaviti dozom propisanom za sljedeću planiranu dozu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nedostatak POMC-a, uključujući PCSK1, i nedostatak LEPR-a

Za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2) nisu potrebne prilagodbe doze.

Za odrasle i djecu u dobi od 12 do 17 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2), potrebno je pridržavati se titracije doze navedene u Tablici 5.

Tablica 5. Titracija doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije

Tjedan	Dnevna doza	Volumen koji treba ubrizgati
1. – 2. tjedan	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje (ako se doza od 0,5 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 1 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 2 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	2,5 mg jedanput dnevno	0,25 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 2,5 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Ako početna doza od 0,5 mg nije podnošljiva, smanjiti na 0,25 mg (0,025 ml) jedanput dnevno. Ako je doza od 0,25 mg jedanput dnevno podnošljiva, nastaviti s titracijom doze.

Nakon početne doze, ako se sljedeća doza ne podnosi, smanjiti dozu na prethodnu razinu. Ako se smanjena doza podnosi, nastaviti s titracijom doze.

Za bolesnike u dobi od 6 do < 12 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, potrebno je pridržavati se titracije doze navedene u Tablici 6.

Tablica 6. Titracija doze za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do < 12 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije

Tjedan	Dnevna doza	Volumen koji treba ubrizgati
1. – 2. tjedan	0,25 mg jedanput dnevno	0,025 ml jedanput dnevno
3. – 5. tjedan (ako se doza od 0,25 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
6. tjedan i nadalje (ako se doza od 0,5 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 1 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno

Ako početna doza od 0,25 mg nije podnošljiva, treba prekinuti liječenje.

Nakon početne doze, ako se sljedeća doza ne podnosi, smanjiti dozu na prethodnu razinu. Ako se smanjena doza podnosi, nastaviti s titracijom doze.

Setmelanotid nije ispitan u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću. Setmelanotid se ne smije davati bolesnicima s terminalnom bubrežnom bolešću (vidjeti dio 5.2).

Bardet-Biedl sindrom

Za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2) nisu potrebne prilagodbe doze.

Za odrasle i djecu u dobi od 16 do 17 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2), potrebno je pridržavati se titracije doze navedene u Tablici 7.

Tablica 7. Titracija doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 16 ili više godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije

Tjedan	Dnevna doza	Volumen koji treba ubrizgati
1. – 2. tjedan	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje (ako se doza od 0,5 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 1 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 2 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	2,5 mg jedanput dnevno	0,25 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 2,5 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Ako početna doza od 0,5 mg nije podnošljiva, smanjiti na 0,25 mg (0,025 ml) jedanput dnevno. Ako je doza od 0,25 mg jedanput dnevno podnošljiva, nastaviti s titracijom doze.

Nakon početne doze, ako se sljedeća doza ne podnosi, smanjiti dozu na prethodnu razinu. Ako se smanjena doza podnosi, nastaviti s titracijom doze.

Za bolesnike u dobi od 6 do < 16 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, potrebno je pridržavati se titracije doze navedene u Tablici 8.

Tablica 8. Titracija doze za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do < 16 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije

Tjedan	Dnevna doza	Volumen koji treba ubrizgati
1. – 2. tjedan	0,25 mg jedanput dnevno	0,025 ml jedanput dnevno
3. – 5. tjedan (ako se doza od 0,25 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
6. tjedan i nadalje (ako se doza od 0,5 mg jedanput dnevno dobro podnosi)	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
Ako je klinički odgovor nedovoljan, a doza od 1 mg jedanput dnevno dobro se podnosi	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno

Ako početna doza od 0,25 mg nije podnošljiva, treba prekinuti liječenje.

Nakon početne doze, ako se sljedeća doza ne podnosi, smanjiti dozu na prethodnu razinu. Ako se smanjena doza podnosi, nastaviti s titracijom doze.

Setmelanotid nije ispitivan u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću. Setmelanotid se ne smije davati bolesnicima s terminalnom bubrežnom bolešću (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Setmelanotid nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Setmelanotid se ne smije davati bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija (< 6 godina)

Sigurnost i djelotvornost setmelanotida u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Iako nisu uočene nikakve očite dobne razlike, podaci dobiveni od bolesnika starije životne dobi nisu dovoljni da bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih bolesnika. Nema dokaza koji ukazuju na to da su potrebne posebne mjere opreza kod liječenja starije populacije (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Setmelanotid treba ubrizgavati jedanput dnevno, na početku dana (kako bi se maksimalno smanjio osjećaj gladi tijekom razdoblja budnosti), bez obzira na vremenski raspored obroka.

Setmelanotid treba ubrizgavati supkutano u abdomen, svakodnevno mijenjajući područje abdomena.

Prije početka liječenja zdravstveni radnik treba uputiti bolesnike o pravilnoj tehnici ubrizgavanja kako bi se smanjio rizik od pogrešaka pri primjeni kao što su ubodi iglom i nepotpuno doziranje. Potpune upute za primjenu s ilustracijama potražite u uputi o lijeku.

Setmelanotid treba primijeniti upotrebom zapremnine štrcaljke i veličine igle kako je prikazano u Tablici 9.

Tablica 9. Veličina štrcaljke i igle za primjenu prema dozi setmelanotida

Doza setmelanotida	Štrcaljka	Debljina i duljina igle
Za doze od: 0,25 mg (0,025 ml ili 2,5 jedinica) jednom dnevno	Štrcaljka od 0,3 ml s oznakama od 0,5 (pola) jedinice	29 do 31 G debljina Igla od 6 do 13 mm
Za doze od: 0,5 mg do 3 mg (0,05 ml do 0,3 ml) jednom dnevno	Štrcaljka od 1 ml s oznakama doziranja od 0,01 ml	28 do 29 G debljina Igla od 6 do 13 mm

Vidjeti dio 6.6 za upute o rukovanju lijekom IMCIVREE.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje kože

Zbog svojega farmakološkog učinka setmelanotid može prouzročiti generalizirano povećanje pigmentacije kože i tamnjenje postojećih nevusa (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Svake godine potrebno je obaviti pregled kože cijelog tijela kako bi se pratile već postojeće i nove pigmentne lezije na koži prije i tijekom liječenja setmelanotidom.

Praćenje frekvencije srca i krvnog tlaka

Frekvenciju srca i krvni tlak potrebno je pratiti kao dio standardne kliničke prakse pri svakom liječničkom pregledu (najmanje svakih 6 mjeseci) bolesnika liječenih setmelanotidom.

Dugotrajna erekcija penisa

U kliničkim ispitivanjima primjene setmelanotida zabilježene su spontane erekcije penisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji imaju erekciju penisa u trajanju duljem od 4 sata treba uputiti da potraže hitnu medicinsku pomoć radi potencijalnog liječenja prijavizma.

Depresija

U kliničkim ispitivanjima zabilježena je depresija u bolesnika liječenih setmelanotidom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s depresijom potrebno je pratiti pri svakom liječničkom pregledu tijekom terapije lijekom IMCIVREE. Treba razmotriti prekid primjene lijeka IMCIVREE ako bolesnici imaju suicidalne misli ili pokazuju suicidalna ponašanja.

Pedijatrijska populacija

Liječnik koji propisuje lijek treba periodički procjenjivati odgovor na terapiju setmelanotidom. U djece u razvoju potrebno je procijeniti utjecaj gubitka tjelesne težine na rast i sazrijevanje. Liječnik koji propisuje lijek treba pratiti rast (visinu i težinu) s pomoću krivulja rasta koje odgovaraju dobi i spolu.

Pomoćne tvari

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 10 mg benzilnog alkohola u 1 mililitru. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnice koje su trudne ili doje treba upozoriti na potencijalni rizik od pomoćne tvari benzilnog alkohola, koji se tijekom vremena može nakupiti i uzrokovati metaboličku acidozu.

Ovaj lijek potrebno je oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog potencijalnog rizika od pomoćne tvari benzilnog alkohola, koji se tijekom vremena može nakupiti i uzrokovati metaboličku acidozu (vidjeti i dio 4.2).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

In vitro ispitivanja pokazala su da setmelanotid ima mali potencijal za farmakokinetičke interakcije povezane s enzimima citokroma P450 (CYP) i mali potencijal vezanja za proteine plazme.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni setmelanotida u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti. Međutim, primjena setmelanotida u skotnih ženki kunića dovela je do majčina smanjenja konzumacije hrane, što je uzrokovalo embriofetalne učinke (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, IMCIVREE se ne smije početi uzimati tijekom trudnoće ili dok žena pokušava zatrudnjeti jer gubitak tjelesne težine tijekom trudnoće može naškoditi fetusu.

Ako je bolesnica koja uzima setmelanotid postigla stabilnu tjelesnu težinu i zatrudnjela, potrebno je razmisliti o nastavku liječenja setmelanotidom jer u nekliničkim podacima nije bilo dokaza o teratogenosti. Ako bolesnica koja uzima setmelanotid, i još uvijek gubi tjelesnu težinu, zatrudni, uzimanje setmelanotida treba prekinuti ili treba smanjiti dozu, istodobno prateći preporučeno dobivanje na težini tijekom trudnoće. Nadležni liječnik treba pažljivo pratiti tjelesnu težinu tijekom trudnoće bolesnice koja uzima setmelanotid.

Bolesnice koje su trudne treba upozoriti na mogući rizik od pomoćne tvari benzilnog alkohola (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se setmelanotid u majčino mlijeko. Nekliničko ispitivanje pokazalo je da se setmelanotid izlučuje u mlijeko dojećih štakorica. U plazmi dojene mladunčadi nisu otkrivene mjerljive koncentracije setmelanotida (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Mora se donijeti odluka o tome da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju / suzdržati se od terapije lijekom IMCIVREE uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

Bolesnice koje doje treba upozoriti na mogući rizik od pomoćne tvari benzilnog alkohola (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima setmelanotida na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke u pogledu plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IMCIVREE ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su poremećaji hiperpigmentacije (56 %), reakcije na mjestu primjene injekcije (45 %), mučnina (31 %) i glavobolja (20 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave lijeka zabilježene u kliničkim ispitivanjima navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, u skladu s MedDRA definicijama učestalosti nuspojava definiranih kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 10. Nuspojave lijeka

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost		
	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperpigmentacija kože	svrbež, suha koža, hiperhidroza, promjena boje kože, kožne lezije, alopecija	efelide, eritem, osip, strije, promjena boje kose, lentigo, pjege, dermalna cista, dermatitis, poremećaj noktiju, promjena boje noktiju, papularni osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene injekcije	umor, astenija, bol	bol u prsnom košu, nepodnošenje hladnoće ili vrućine,

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost		
	Vrlo često	Često	Manje često
			pruritus na mjestu primjene, zimica, osjećaj hladnoće, osjećaj vrućine
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje	proljevanje, bol u abdomenu, suha usta, dispepsija, konstipacija, nelagodnost u abdomenu	promjena boje desni, distenzija abdomena, hipersekrecija slina, flatulencija, gastroezofagealna refluksna bolest
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	somnolencija, hiperestezija, migrena, parosmija, disgeuzija, anksioznost, promjena raspoloženja
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	spontana erekcija penisa	produljena erekcija, poremećaj spolnog uzbuđivanja, povećani libido	poremećaj spolnog uzbuđivanja u žena, nelagodnost u genitalnom području, genitalni poremećaj u žena, genitalna hiperestezija, poremećaj ejakulacije, smanjenje libida
Psihijatrijski poremećaji		depresija, nesanicnost	depresivno raspoloženje, poremećaj spavanja, noćne more
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		melanocitni nevi	displastični nevi, nevi u oku
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima, mialgija, mišićni grčevi, bol u ekstremitetu	artralgija, mišićno-koštana bol u prsnoj koži
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			zijevanje, kašljanje, rinoreja
Poremećaji oka			promjena boje bjeloočnice, očni ikterus
Krvožilni poremećaji		navala vrućine	
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica	

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Do reakcija na mjestu primjene injekcije došlo je u 45 % bolesnika liječenih setmelanotidom. Najčešće reakcije na mjestu primjene injekcije bile su eritem na mjestu primjene injekcije (27 %), pruritus na mjestu primjene injekcije (21 %), induracija mjesta primjene injekcije (13 %) i bol na mjestu primjene injekcije (13 %). Te su reakcije bile uglavnom blage, kratkotrajne i nisu napredovale ni dovele do prekida terapije. Reakcije na mjestu primjene injekcije obuhvaćaju događaje povezane s mjestom primjene injekcije kao što su eritem, pruritus, edem, bol, induracija, stvaranje modrica, reakcija, oticanje, krvarenje, preosjetljivost, hematoma, nodul, promjena boje, erozija, upala, iritacija, toplina na mjestu primjene, atrofija, nelagoda, suhoća, masa abnormalnog rasta, hipertrofija, osip, pojava ožiljaka, apsces i urtikarija.

Hiperpigmentacija

Tamnjenje kože zabilježeno je u 56 % bolesnika liječenih setmelanotidom. Pojavilo se uglavnom unutar 2 – 3 tjedna od početka terapije, nastavilo se tijekom trajanja liječenja i povuklo nakon prekida liječenja. Tamnjenje kože temelji se na mehanizmu koji je posljedica stimulacije receptora MC1. Poremećaji hiperpigmentacije obuhvaćaju hiperpigmentaciju kože, promjenu boje kože, efelide, promjenu boje kose, lentigo, pjege, promjenu boje noktiju, melanodermu, poremećaj pigmentacije, hipopigmentaciju kože, solarni lentigo, akantozu nigrikans, mrlje boje bijele kave, melanocitnu hiperplaziju, melanocitni nevus, pigmentaciju noktiju, promjenu boje desni, pigmentaciju usana, promjenu boje jezika, hiperpigmentaciju desni, promjenu boje usne sluznice i nevus u oku.

Gastrointestinalne smetnje

Mučnina i povraćanje zabilježeni su u 31 %, odnosno 12 % bolesnika liječenih setmelanotidom. Mučnina i povraćanje su se uglavnom javljali na početku terapije (unutar prvog mjeseca), bili su blagi i nisu doveli do prekida terapije. Te su nuspojave bile privremene i nisu utjecale na suradljivost bolesnika u pogledu svakodnevne primjene preporučenih injekcija.

Erekcije penisa

Spontana erekcija penisa i produljena erekcija zabilježeni su u 20 %, odnosno 8 % muških bolesnika liječenih setmelanotidom; nijedan od tih bolesnika nije prijavio dugotrajne erekcije (dulje od 4 sata) koje bi zahtijevale hitnu medicinsku procjenu (vidjeti dio 4.4). Taj je učinak možda uzrokovan neuralnom stimulacijom receptora za melanokortin 4 (MC4).

Imunogenost

Zbog mogućih imunogenih svojstava lijekova koji sadrže proteine ili peptide, nakon liječenja setmelanotidom bolesnici mogu razviti protutijela. Nije primijećen brz pad koncentracija setmelanotida koji bi upućivao na prisutnost protutijela na lijekove. U kliničkim ispitivanjima (RM-493-012 i RM-493-015) stopa odraslih i pedijatrijskih bolesnika s nedostatkom POMC-a ili LEPR-a koji su bili pozitivni na protutijelo na setmelanotid iznosila je 68 % (19 od 28), dok je 32 % bilo negativno na to protutijelo. Test za potvrdu proveden na 68 % bolesnika pozitivnih na protutijela na setmelanotid nije omogućio zaključak u pogledu protutijela na setmelanotid.

Otprilike 13 % odraslih i pedijatrijskih bolesnika s nedostatkom LEPR-a (3 bolesnika) bilo je pozitivno na protutijela na alfa-MSH koja su klasificirana kao niskog titra i nepostojana. Od ta tri bolesnika (13 %), dva su bolesnika bila pozitivna nakon, a jedan je bio pozitivan prije liječenja lijekom IMCIVREE. Ni u jednog bolesnika s nedostatkom POMC-a nije potvrđena prisutnost protutijela na alfa-MSH.

Jedan pedijatrijski bolesnik sa BBS-om u dobi od ≥ 12 godina potvrđen je kao pozitivan na protutijela na lijek setmelanotid s vrlo niskim titrom.

Pedijatrijska populacija

Setmelanotidu je bilo izloženo ukupno 112 pedijatrijskih bolesnika (n = 26 u dobi od 6 do < 12 godina, n = 86 u dobi od 12 do < 18 godina), uključujući 14 pedijatrijskih bolesnika pretilih zbog nedostatka POMC-a ili LEPR-a koji su sudjelovali u pivotalnim kliničkim ispitivanjima (n = 6 u dobi

od 6 do < 12 godina, n = 8 u dobi od 12 do < 18 godina) i 28 pedijatrijskih bolesnika sa BBS-om (n = 8 u dobi od 6 do < 12 godina, n = 20 u dobi od 12 do < 18 godina). Učestalost, vrsta i težina nuspojava bile su slične u populacijama odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja setmelanotidom mogu obuhvaćati mučninu i erekciju penisa. U slučaju predoziranja potrebno je započeti odgovarajuće potporno liječenje u skladu s kliničkim znakovima i simptomima bolesnika. U slučajevima predoziranja potrebno je redovito pratiti krvni tlak i frekvenciju srca tijekom 48 sati ili dok je to klinički važno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: još nije dodijeljena, ATK oznaka: A08AA12

Mehanizam djelovanja

Setmelanotid je selektivni agonist receptora MC4. Receptori MC4 u mozgu sudjeluju u regulaciji gladi, sitosti i potrošnje energije. U genetskim oblicima pretilosti povezanim s nedovoljnom aktivacijom receptora MC4, smatra se da setmelanotid ponovno uspostavlja aktivnost puta receptora MC4 kako bi se smanjio osjećaj gladi i potaknuo gubitak tjelesne težine smanjenim unosom kalorija i povećanom potrošnjom energije.

Farmakodinamički učinci

Pigmentacija kože

Setmelanotid je selektivni agonist receptora MC4 sa smanjenom aktivnošću na receptoru za melanokortin 1 (MC1). Receptor MC1 eksprimira se na melanocitima, a njegova aktivacija dovodi do nakupljanja melanina i povećane pigmentacije kože neovisno o ultraljubičastom svjetlu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Nedostatak POMC-a, uključujući PCSK1, i nedostatak LEPR-a

Sigurnost i djelotvornost setmelanotida za liječenje pretilosti uzrokovane nedostatkom POMC-a i LEPR-a utvrđene su u dva otvorena jednogodišnja pivotalna ispitivanja identičnog dizajna, a oba su imala dvostruko slijepo, placebom kontrolirano razdoblje obustavljanja primjene lijeka:

- u Ispitivanju 1 (RM-493-012) sudjelovali su bolesnici u dobi od 6 i više godina s genetički potvrđenom pretilošću uzrokovanom nedostatkom POMC-a (uključujući PCSK1)
- u Ispitivanju 2 (RM-493-015) sudjelovali su bolesnici u dobi od 6 i više godina s genetički potvrđenom pretilošću uzrokovanom nedostatkom LEPR-a.

U oba ispitivanja odrasli bolesnici imali su indeks tjelesne mase ≥ 30 kg/m². Tjelesna težina u djece bila je ≥ 95 . percentila, procijenjena na temelju dijagrama rasta.

Nakon titracije doze u trajanju od 2 tjedna do 12 tjedana slijedilo je razdoblje otvorenog liječenja od

10 tjedana. Na kraju razdoblja otvorenog liječenja, bolesnici koji su postigli gubitak tjelesne težine od najmanje 5 kg (ili najmanje 5 % ako je početna tjelesna težina bila < 100 kg) nastavili su sudjelovati u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom razdoblju obustavljanja primjene lijeka u trajanju od 8 tjedana (4-tjedna primjena placeba i 4-tjedno liječenje setmelanotidom). Nakon razdoblja obustavljanja primjene lijeka bolesnici su ponovno započeli aktivno liječenje setmelanotidom u terapijskoj dozi u trajanju do 32 tjedna. Dvadeset i jedan bolesnik (10 u Ispitivanju 1 te 11 u Ispitivanju 2) liječen je barem godinu dana i uključen je u analize djelotvornosti.

Dodatni potkrepljujući podaci prikupljeni su u jednom ispitivanju koje je vodio ispitivač i u produžetku ispitivanja koje još traje.

Ispitivanje 1 (RM-493-012)

U Ispitivanju 1 mjeru primarnog ishoda postiglo je 80 % bolesnika s pretilošću uzrokovanom nedostatkom POMC-a, postigavši gubitak tjelesne težine ≥ 10 % nakon liječenja setmelanotidom u trajanju od godine dana, a 50 % bolesnika s pretilošću uzrokovanom nedostatkom POMC-a postiglo je nakon godine dana unaprijed definirano klinički značajno poboljšanje rezultata na ljestvici gladi ≥ 25 % u odnosu na početnu vrijednost (Tablica 11.).

U Ispitivanju 1 zabilježena je statistički značajna i klinički važna srednja vrijednost postotnog smanjenja tjelesne težine od 25,6 % u odnosu na početnu vrijednost. Promjene u osjećaju gladi za bolesnike u dobi od ≥ 12 godina procijenjene su nakon godinu dana na temelju odgovora za „najveću glad tijekom posljednja 24 sata” iz upitnika za bolesnike i njegovatelje koji se svakodnevno ispunjavao. U Ispitivanju 1 zabilježena je statistički značajna i klinički važna srednja vrijednost postotnog smanjenja osjećaja gladi od 27,1 % u odnosu na početnu vrijednost, kao tjedni prosjek odgovora za „zadnja 24 sata” (Tablica 12.).

Kada je obustavljena primjena setmelanotida u bolesnika koji su izgubili na tjelesnoj težini tijekom razdoblja otvorenog 10-tjednog liječenja, ti su bolesnici dobili na tjelesnoj težini (Slika 1), a srednja vrijednost rezultata na ljestvici gladi povećala se tijekom 4 tjedna primjene placeba.

Tablica 11. Udio bolesnika koji su u Ispitivanju 1 nakon godinu dana postigli gubitak tjelesne težine od najmanje 10 % i udio bolesnika koji su postigli poboljšanje u pogledu svakodnevnog osjećaja gladi od najmanje 25 % u odnosu na početnu vrijednost

Parametar	Statistika	
Bolesnici koji su nakon godinu dana postigli gubitak tjelesne težine od najmanje 10 % (N = 10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90 % CI ¹	(49,31 %; 96,32 %)
	P-vrijednost ²	< 0,0001
Bolesnici koji su nakon godinu dana postigli poboljšanje u pogledu gladi od najmanje 25% u odnosu na početnu vrijednost (N = 8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % CI ¹	(19,29; 80,71)
	P-vrijednost ¹	0,0004

Napomena: Skup za analizu obuhvaća bolesnike koji su primili barem jednu dozu ispitivanog lijeka i kojima je provedena najmanje jedna procjena na početku.

1. Na temelju Clopper-Pearsonove (egzaktne) metode
2. Testiranje nulte hipoteze: proporcija = 5 %

Tablica 12. Postotna promjena tjelesne težine i osjećaja gladi u Ispitivanju 1 nakon godinu dana u odnosu na početnu vrijednost

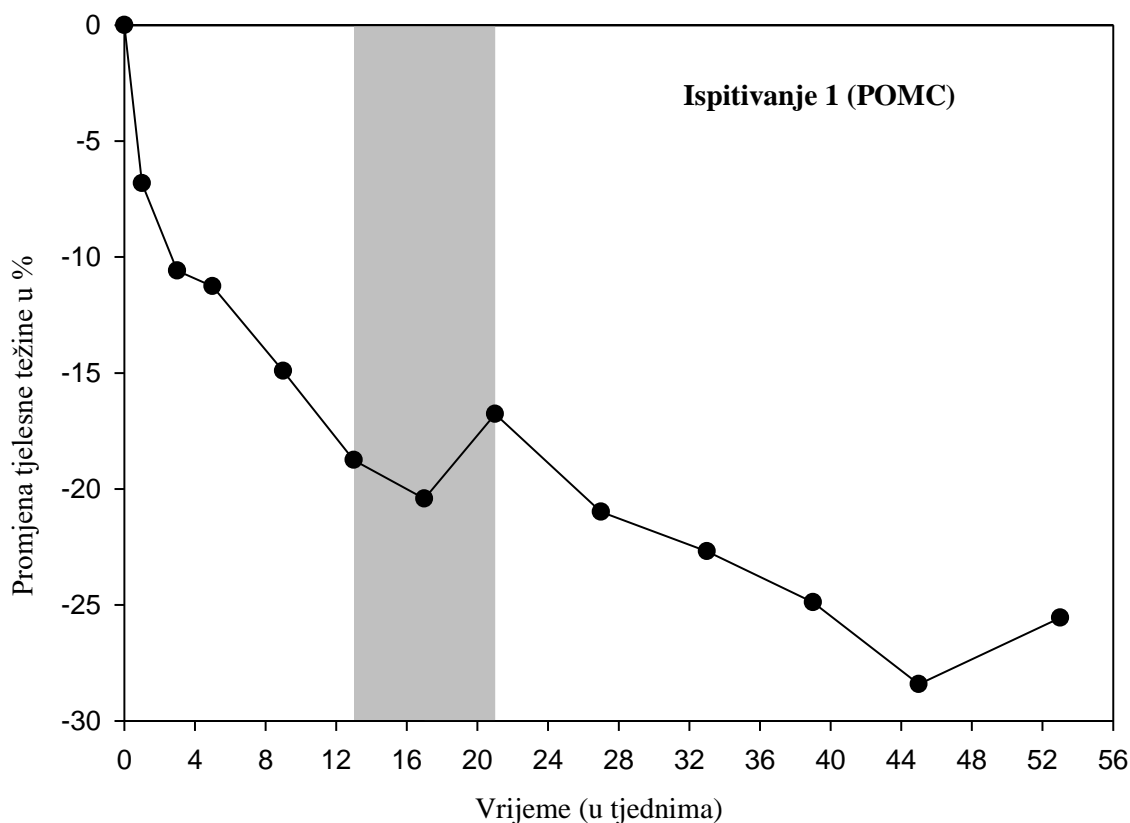
Parametar	Statistika	Tjelesna težina (kg) (N = 9)	Rezultat na ljestvici gladi ¹ (N = 7)
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Medijan	114,7	8,0
	Min, maks	55,9; 186,7	7; 9

Parametar	Statistika	Tjelesna težina (kg) (N = 9)	Rezultat na ljestvici gladi ¹ (N = 7)
1 godina	Srednja vrijednost (SD)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Medijan	82,7	6,0
	Min, maks	54,5; 121,8	3; 8
Postotna promjena nakon godinu dana u odnosu na početnu vrijednost (%)	Srednja vrijednost (SD)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Medijan	-27,3	-14,29
	Min, maks	-35,6; -2,4	-72,2; -1,4
	Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata	-25,39	-27,77
	90 % CI	(-28,80; -21,98)	(-40,58; -14,96)
	P-vrijednost	< 0,0001	0,0005

Napomena: Ova analiza obuhvaća bolesnike koji su tijekom razdoblja otvorenog liječenja od 12 tjedana primili barem jednu dozu ispitivanog lijeka, kojima je provedena najmanje jedna procjena na početku i koji su pokazali gubitak tjelesne težine od ≥ 5 kg (ili 5 % tjelesne težine ako je početna tjelesna težina bila < 100 kg) te su nastavili s dvostruko slijepim, placebo kontroliranim razdobljem obustavljanja primjene lijeka.

¹ Rasponi gladi od 0 do 10 na ljestvici sličnoj Likertovoj; 0 = nimalo ne osjećam glad i 10 = osjećam najveću glad. Rezultat na ljestvici gladi zabilježen je u dnevnik i izračunan je njegov prosjek kako bi se dobio tjedni rezultat za analizu.

Slika 1. Postotna promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost po posjetu (Ispitivanje 1 [N = 9])



Ispitivanje 2 (RM-493-015)

U Ispitivanju 2, mjeru primarnog ishoda postiglo je 46 % bolesnika s pretilošću uzrokovanom nedostatkom LEPR-a, postigavši gubitak tjelesne težine ≥ 10 % nakon liječenja setmelanotidom u trajanju od godinu dana, a 73 % bolesnika s pretilošću uzrokovanom nedostatkom LEPR-a postiglo je nakon godinu dana unaprijed definirano klinički značajno poboljšanje rezultata na ljestvici gladi ≥ 25 % u odnosu na početnu vrijednost (Tablica 13.).

U Ispitivanju 2 zabilježena je statistički značajna i klinički važna srednja vrijednost postotnog smanjenja tjelesne težine od 12,5 % u odnosu na početnu vrijednost. Promjene u osjećaju gladi za bolesnike u dobi od ≥ 12 godina procijenjene su nakon godinu dana na temelju odgovora za „najveću glad tijekom posljednja 24 sata” iz upitnika za bolesnike i njegovatelje koji se svakodnevno ispunjavao. U Ispitivanju 2 zabilježena je statistički značajna i klinički važna srednja vrijednost postotnog smanjenja osjećaja gladi od 43,7 % u odnosu na početnu vrijednost, kao tjedni prosjek odgovora za „zadnja 24 sata” (Tablica 14.).

Kada je obustavljena primjena setmelanotida u bolesnika koji su izgubili na tjelesnoj težini tijekom razdoblja otvorenog 10-tjednog liječenja, ti su bolesnici dobili na tjelesnoj težini (Slika 2.), a srednja vrijednost rezultata na ljestvici gladi povećala se tijekom 4 tjedna primjene placeba.

Tablica 13. Udio bolesnika koji su u Ispitivanju 2 nakon godinu dana postigli gubitak tjelesne težine od najmanje 10 % i udio bolesnika koji su postigli poboljšanje u pogledu svakodnevnog osjećaja gladi od najmanje 25 % u odnosu na početnu vrijednost

Parametar	Statistika	
Bolesnici koji su nakon godinu dana postigli gubitak tjelesne težine od najmanje 10 % (N = 11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % CI ¹	(19,96 %; 72,88 %)
	P-vrijednost ²	0,0002
Bolesnici koji su nakon godinu dana postigli poboljšanje u pogledu gladi od najmanje 25 % u odnosu na početnu vrijednost (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % CI ¹	(43,56; 92,12)
	P-vrijednost ¹	< 0,0001

Napomena: Skup za analizu obuhvaća bolesnike koji su primili barem jednu dozu ispitivanog lijeka i kojima je provedena najmanje jedna procjena na početku.

1. Na temelju Clopper-Pearsonove (egzaktne) metode

2. Testiranje nulte hipoteze: proporcija = 5 %

Tablica 14. Postotna promjena tjelesne težine i gladi u Ispitivanju 2 nakon godinu dana u odnosu na početnu vrijednost

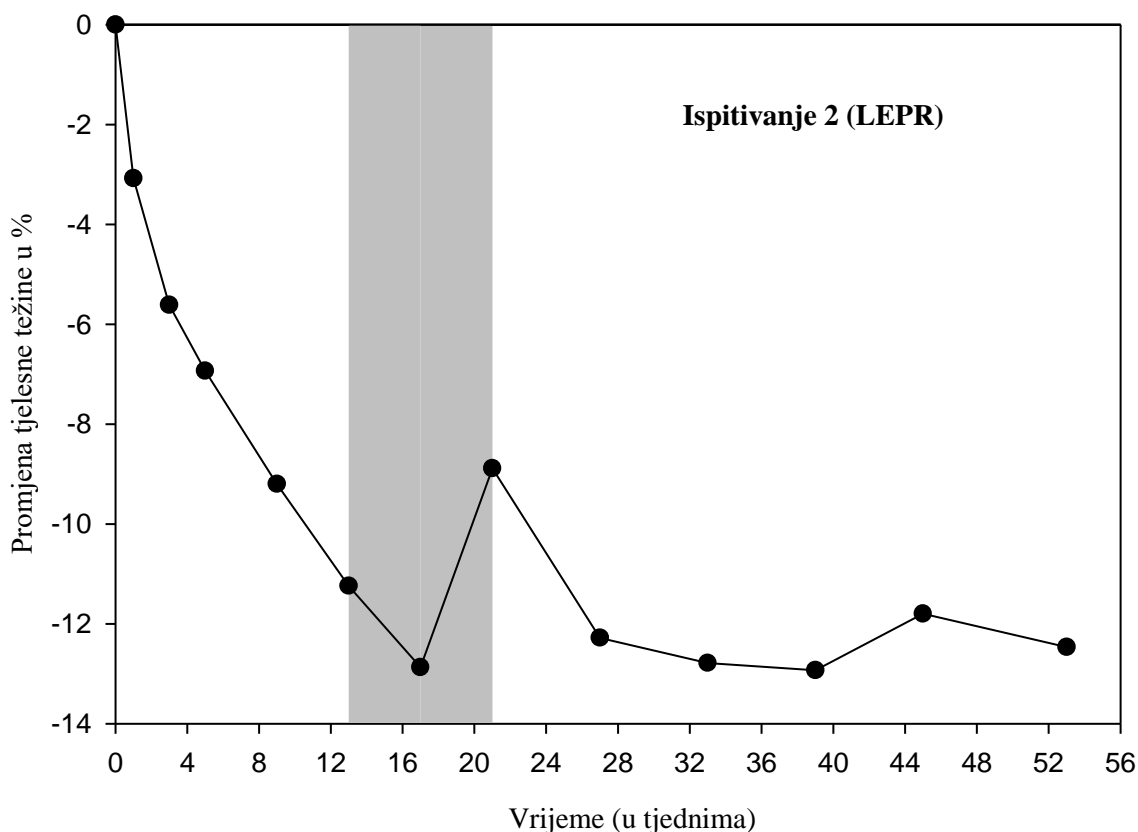
Parametar	Statistika	Tjelesna težina (kg) (N = 7)	Rezultat na ljestvici gladi ¹ (N = 7)
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Medijan	120,5	7,0
	Min, maks	89,4; 170,4	6; 8
1 godina	Srednja vrijednost (SD)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Medijan	104,1	3,0
	Min, maks	81,7; 149,9	2; 8
Postotna promjena nakon godinu dana u odnosu na početnu vrijednost (%)	Srednja vrijednost (SD)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Medijan	-15,3	-52,7
	Min, maks	-23,3; 0,1	-67, 0
	Srednja vrijednost dobivena metodom	-12,47	-41,93

Parametar	Statistika	Tjelesna težina (kg) (N = 7)	Rezultat na ljestvici gladi ¹ (N = 7)
	najmanjeg kvadrata		
	90 % CI	(-16,10; -8,83)	(-54,76; -29,09)
	P-vrijednost	< 0,0001	< 0,0001

Napomena: Ova analiza obuhvaća bolesnike koji su tijekom razdoblja otvorenog liječenja od 12 tjedana primili barem jednu dozu ispitivanog lijeka, kojima je provedena najmanje jedna procjena na početku i koji su pokazali gubitak tjelesne težine od ≥ 5 kg (ili 5 % tjelesne težine ako je početna tjelesna težina bila < 100 kg) te su nastavili s dvostruko slijepim, placebo kontroliranim razdobljem obustavljanja primjene lijeka.

¹ Rasponi gladi od 0 do 10 na ljestvici sličnoj Likertovoj; 0 = nimalo ne osjećam glad i 10 = osjećam najveću glad. Rezultat na ljestvici gladi zabilježen je u dnevnik i izračunan je njegov prosjek kako bi se dobio tjedni rezultat za analizu.

Slika 2. Postotna promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost po posjetu (Ispitivanje 2 [N = 7])



Bardet-Biedl sindrom

Ispitivanje 3 (RM-493-023)

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMCIVREE za liječenje bolesnika u dobi od 6 ili više godina s pretiulošću zbog BBS-a ocijenjene su u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju sa 14-tjednim placebo kontroliranim razdobljem (Ispitivanje 3 [RM-493-023]). Ispitivanje je uključilo bolesnike u dobi od 6 i više godina s pretiulošću i BBS-om. Odrasli bolesnici imali su indeks tjelesne mase (BMI) od ≥ 30 kg/m². Pedijatrijski bolesnici imali su BMI ≥ 97 . percentil za dob i spol pomoću procjena grafikona rasta.

Bolesnici koji su ispunjavali uvjete ušli su u 14-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo

kontrolirano razdoblje liječenja (1. razdoblje), nakon čega je uslijedilo 38-tjedno otvoreno razdoblje liječenja (2. razdoblje) u kojem su svi bolesnici primali setmelanotid. Kako bi se održala sljepoća kroz 2. razdoblje, titracija doze na fiksnu dozu od 3 mg provedena je tijekom prva 2 tjedna 1. razdoblja i 2. razdoblja. Trideset dva bolesnika liječeno je najmanje jednu godinu te su uključeni u analize djelotvornosti.

U Ispitivanju 3 je 35,7 % bolesnika sa BBS-om u dobi od ≥ 12 godina i 46,7 % bolesnika sa BBS-om u dobi od ≥ 18 godina ispunilo primarnu mjeru ishoda, postižući gubitak težine od ≥ 10 % nakon godinu dana liječenja setmelanotidom (Tablica 15.). Učinak lijeka IMCIVREE na tjelesnu težinu u bolesnika koje je ispitivač procijenio kao kognitivno oštećene bio je sličan onima koji nisu bili kognitivno oštećeni.

U Ispitivanju 3, ~52 tjedna liječenja setmelanotidom rezultirala su klinički značajnim smanjenjem Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase u 100 % bolesnika sa BBS-om u dobi od < 12 godina, s dosljednim rezultatima uočanima u bolesnika u dobi od ≥ 12 i < 18 godina. U bolesnika u dobi od < 18 godina, srednja vrijednost smanjenja Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase u odnosu na početnu vrijednost bila je 0,75, a srednja vrijednost smanjenja u odnosu na početnu vrijednost u postocima 95. percentila za indeks tjelesne mase za dob i spol bila je 17,3 %.

Bolesnici u dobi od 12 godina i stariji koji su mogli sami prijaviti svoju glad, bilježili su svoju maksimalnu dnevnu glad u dnevnik, što je zatim procijenjeno 2. stavkom Upitnika dnevne gladi. Glad je ocijenjena na ljestvici od 11 bodova, od 0 („uopće nisam gladan“) do 10 („najgladnije moguće“). Za Ispitivanje 3 navedena je statistički i klinički značajna srednja vrijednost postotnog smanjenja s početne vrijednosti u 1. godini za najveću/najgoru glad od 30,5 % (Tablica 16.).

Tablica 15.: Tjelesna težina (kg) – udio svih bolesnika, bolesnika sa BBS-om u dobi od ≥ 12 godina i bolesnika sa BBS-om u dobi od ≥ 18 godina koji su postigli najmanje 10 % gubitka tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost u 1. godini (Ispitivanje 3 [Set za potpunu analizu])

Parametar	Statistika ¹	Bolesnici ≥ 12 godina	Bolesnici ≥ 18 godina
Bolesnici koji postižu gubitak od najmanje 10 % u 1. godini	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95 % CI ¹	(18,6; 55,9)	(21,3; 73,4)
	p-vrijednost	0,0002	0,0003

¹ Procijenjeni %, 95 %-tni interval pouzdanosti i p-vrijednost temelje se na Rubinovom pravilu. P-vrijednost je jednostrana i uspoređena s $\alpha = 0,025$.

Tablica 16.: Dnevne ocjene gladi – promjena u odnosu na početnu vrijednost u 1. godini kod svih bolesnika i bolesnika sa BBS-om u dobi od ≥ 12 godina (Ispitivanje 3 [Set za potpunu analizu])

Vremenska točka	Statistika	Bolesnici ≥ 12 godina
Početna vrijednost	N	14
	Srednja vrijednost (SD)	6,99 (1,893)
	Medijan	7,29
	Min, Max	4,0; 10,0
52. tjedan	N	14
	Srednja vrijednost (SD)	4,87 (2,499)
	Medijan	4,43
	Min, Max	2,0; 10,0
Promjena u 52. tjednu	N	14
	Srednja vrijednost (SD)	-2,12 (2,051)
	Medijan	-1,69
	Min, Max	-6,7; 0,0
	95 % CI ¹	-3,31; -0,94
	p-vrijednost ¹	0,0010
% promjene u 52. tjednu	N	14

Vremenska točka	Statistika	Bolesnici ≥ 12 godina
	Srednja vrijednost (SD)	-30,45 (26,485)
	Medijan	-25,00
	Min, Max	-77,0; 0,0
	95 % CI ¹	-45,74; -15,16
	p-vrijednost ¹	0,0004

Kratice: CI = interval pouzdanosti; Max = maksimum; Min = minimum; SD = standardna devijacija.

¹ 95 % CI i p-vrijednost temeljeni su na Rubinovom pravilu; p-vrijednost je jednostrana.

Napomena: Početna vrijednost je posljednja procjena prije početka primjene setmelanotida u obje studije.

Napomena: Uпитnik dnevne gladi ne daje se bolesnicima od < 12 godina ili bolesnicima s kognitivnim oštećenjem prema procjeni ispitivača.

U prilog učinku lijeka IMCIVREE na mršavljenje, došlo je do općih brojčanih poboljšanja kardiometaboličkih parametara, kao što su krvni tlak, lipidi, glikemijski parametri i opseg struka.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima 42 bolesnika liječenih setmelanotidom na početku su bili u dobi od 6 do 17 godina (14 bolesnika bilo je s nedostatkom POMC-a, PCSK1 ili LEPR-a i 28 bolesnika sa BBS-om). Ukupno gledano, djelotvornost i sigurnost u tih mlađih bolesnika bile su slične onima u starijih bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju. Pokazala su se značajna smanjenja indeksa tjelesne mase. U bolesnika u kojih rast još nije bio završen, primijećen je odgovarajući napredak u pogledu pubertetskog razvoja i porasta visine tijekom razdoblja ispitivanja.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja primjene setmelanotida u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje teka i općih poremećaja ishrane (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Srednje vrijednosti $C_{max,ss}$, AUC_{tau} i najniže koncentracije setmelanotida u stanju dinamičke ravnoteže za dozu od 3 mg primijenjenu supkutano inače zdravim dobrovoljcima s pretilošću (N = 6) jedanput dnevno tijekom 12 tjedana iznosile su 37,9 ng/ml, 495 h*ng/ml odnosno 6,77 ng/ml. Koncentracije setmelanotida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su u roku od 2 dana davanjem dnevne doze od 1 – 3 mg setmelanotida. Akumulacija setmelanotida u sistemskoj cirkulaciji pri doziranju jedanput dnevno tijekom 12 tjedana iznosila je približno 30 %. Vrijednosti AUC i C_{max} setmelanotida povećale su se proporcionalno nakon supkutane primjene višestrukih doza u predloženom rasponu doza (1 – 3 mg).

Model populacijske farmakokinetike obuhvaćao je 120 ispitanika u 8 ispitivanja provedenih na inače zdravim dobrovoljcima s pretilošću ili bolesnicima s rijetkim bolestima genetski uzrokovane pretilosti. Populacija uključena u ispitivanje sastojala se od 51 muškarca i 69 žena u dobi od 10 do 65 godina i tjelesne težine od 55,9 kg do 209 kg. U skupu podataka bilo je 4 djece u dobi od 10 do < 12 godina i 19 adolescenata u dobi od 12 do < 17 godina. U ispitivanjima je sudjelovalo 29 inače zdravih dobrovoljaca s pretilošću i 91 bolesnik s rijetkim bolestima genetski uzrokovane pretilosti.

Apsorpcija

Nakon supkutane injekcije setmelanotida, koncentracije setmelanotida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže polako su se povećavale i dosegle maksimalne koncentracije pri medijanu t_{max} od 8,0 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost nakon supkutane primjene setmelanotida nije ispitivana u ljudi. Procjena interindividualne varijabilnosti (CV%) u modelu populacijske farmakokinetike iznosila je 28,7 % (CL/F), a intraindividualne varijabilnosti iznosila je 27,6 %.

Farmakokinetika setmelanotida u bolesnika s BBS-om bila je slična onoj dobivenoj u populaciji bolesnika s nedostatkom POMC-a, PCSK1 i LEPR-a, što sugerira da samo stanje bolesti ne utječe na farmakokinetiku setmelanotida.

Distribucija

Pomoću modela populacijske farmakokinetike procijenjeno je da srednja vrijednost prividnog volumena distribucije setmelanotida nakon supkutane primjene setmelanotida 3 mg jedanput dnevno iznosi 48,7 l. Vežanje setmelanotida na proteine ljudske plazme iznosi 79,1 %.

In vitro pokusi pokazuju da setmelanotid nije supstrat transportera OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ili OCT2.

In vitro podaci pokazuju da nije vjerojatno da je setmelanotid supstrat za P-gp ili BCRP.

Biotransformacija

Čini se da setmelanotid ne metaboliziraju hepatski mikrosomi ili hepatociti, ni mikrosomi bubrega, štakora, majmuna ili čovjeka.

Eliminacija

Efektivni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) setmelanotida bio je približno 11 sati. Pomoću modela populacijske farmakokinetike procijenjeno je da ukupni prividni klirens setmelanotida u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene 3 mg jedanput dnevno iznosi 4,86 l/h.

Otprilike 39 % primijenjene doze setmelanotida izlučeno je urinom u nepromijenjenom obliku tijekom 24-satnog intervala doziranja nakon supkutane primjene 3 mg jedanput dnevno.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti AUC i C_{max} setmelanotida povećale su se približno linearno s dozom nakon supkutane primjene višestrukih doza u predloženom rasponu doza (1 – 3 mg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Setmelanotid je ocijenjen u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina). Simulacije iz analiza populacijske farmakokinetike upućuju na nešto višu izloženost u mlađih bolesnika (koji imaju i manju tjelesnu težinu) i podupiru režim doziranja u bolesnika u dobi od 6 i više godina.

Starija populacija

Dostupni podaci u malom uzorku starijih bolesnika ukazuju da nema značajnih promjena u izloženosti setmelanotidu s povećanjem dobi. Međutim, ti su podaci previše ograničeni da bi se mogli donijeti konačni zaključci.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetička analiza pokazala je 12 %, 26 % i 49 % niži klirens (CL/F) setmelanotida u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

Nedostatak POMC-a, uključujući PCSK1, i nedostatak LEPR-a

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] od 60 – 89 ml/min/1,73 m²) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 30 – 59 ml/min/1,73 m²). Prilagođavanje doze preporučuje se za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.2). Setmelanotid se ne smije davati bolesnicima s terminalnom bubrežnom bolešću (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.2).

Bardet-Biedl sindrom

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] od 60 – 89 ml/min/1,73 m²) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 30 – 59 ml/min/1,73 m²). Prilagođavanje doze preporučuje se za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.2). Setmelanotid se ne smije davati bolesnicima s terminalnom bubrežnom bolešću (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Setmelanotid je stabilan u hepatocitima ljudi, štakora i majmuna; stoga nije provedeno ispitivanje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. IMCIVREE se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Tjelesna težina

CL/F setmelanotida razlikovao se s obzirom na tjelesnu težinu u skladu s fiksnim alometrijskim odnosom.

Spol

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici setmelanotida na temelju spola.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, karcinogenosti, plodnosti, teratogenosti ili postnatalnog razvoja.

U ispitivanjima reprodukcije i razvoja u kunića otkriven je porast embriofetalne resorpcije i postimplantacijskog gubitka u skotnih ženki kunića kojima je davan setmelanotid. Ti učinci pripisani su majčinom ekstremnom smanjenju konzumacije hrane koje je bilo povezano s primarnom farmakodinamičkom aktivnosti setmelanotida. Slična smanjenja konzumacije hrane i s tim povezani embriofetalni gubitak nisu primijećeni u ispitivanju reprodukcije i razvoja u štakora. Nisu primijećeni teratogeni učinci ni u jednoj od tih vrsta.

Koncentracije setmelanotida povezane s dozom primijećene su u mlijeku 2 sata nakon supkutane injekcije u fazi prije prestanka dojenja tijekom ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora. U plazmi dojene mladunčadi nisu otkrivene mjerljive koncentracije setmelanotida ni pri jednoj dozi.

Za razliku od primata, u štakora i patuljastih svinja primijećeni su promjenjivi kardiovaskularni učinci, kao što su veća frekvencija srca i krvni tlak. Razlog razlikama u te dvije vrste nije razjašnjen. O dozi ovisni učinci setmelanotida na frekvenciju srca i krvni tlak u štakora bili su povezani s povećanjem tonusa simpatikusa i utvrđeno je da se progresivno smanjuju pri ponovljenom dnevnom doziranju.

Minimalna citoplazmatska vakuolizacija povezana s pomoćnom tvari mPEG-DSPE primijećena je u koroidnom pleksusu nakon kronične primjene u odraslih štakora i majmuna. Vakuolizacija koroidnog pleksusa nije zabilježena u mladim štakora koji su dobivali setmelanotid / pomoćnu tvar mPEG-DSPE od 7. do 55. postnatalnog dana u 9,5 puta većoj dozi pomoćne tvari mPEG-DSPE od doze pomoćne tvari kod ljudi pri primjeni 3 mg setmelanotida, temeljeno na mg/m² na dan.

Dostupni podaci o kancerogenosti u Tg.rasH2 miševa pokazuju da setmelanotid/mPEG-DSPE ne predstavlja kancerogeni rizik za bolesnike, uz granicu sigurnosti od 17 za setmelanotid na temelju AUC-a i granicu doze od 16 za mPEG-DSPE, temeljeno na mg/m² na dan, pri kliničkoj dozi od 3 mg na dan. S obzirom da na temelju dostupnih nekliničkih i kliničkih podataka za setmelanotid, nije bilo dovoljno razloga za zabrinutost u pogledu prokancerogenosti, u štakora nije provedeno dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijeva sol N-(karbonil-metoksipolietilenglikol 2000)-1,2-distearoil-glicero-3-fosfoetanolamina (mPEG-2000-DSPE)

karmelozanatrij

manitol

fenol

benzilni alkohol

dinatrijev edetat

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja

28 dana ili do isteka roka valjanosti (ovisno o tome što je prije).

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razdoblje od 28 dana pri 2 – 30° C.

S mikrobiološkog stajališta, nakon otvaranja lijek se može čuvati najviše 28 dana pri temperaturi od 2 °C – 30 °C. Vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorene bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi, ne višoj od 30 °C, do 30 dana.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2R višedozna bočica od prozirnog stakla tipa I, s brombutilnim čepom i aluminijskom kapicom.

Pakiranja sadrže:

- 1 višedoznu bočicu
- 10 višedoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek IMCIVREE potrebno je izvaditi iz hladnjaka otprilike 15 minuta prije primjene. Kao drugu mogućnost, bolesnici mogu zagrijati lijek prije primjene tako da bočicu lagano kotrljaju između dlanova 60 sekundi.

Lijek IMCIVREE potrebno je pregledati prije svakog ubrizgavanja, a otopina se ne smije upotrebljavati ako je zamućena ili sadrži čestice.

Ako je lijek IMCIVREE izložen temperaturama $> 30\text{ }^{\circ}\text{C}$, treba ga baciti i ne smije se upotrebljavati.

Za svaku injekciju uvijek uzmite novu štrcaljku kako biste spriječili kontaminaciju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. srpnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (*vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2*).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KUTIJA**

1. NAZIV LIJEKA

IMCIVREE 10 mg/ml otopina za injekciju
setmelanotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 10 mg setmelanotida u 1 ml otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: mPEG-2000-DSPE, karmelozanatrij, manitol, fenol, benzilni alkohol, dinatrijev edetat, voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 višedozna bočica (1 ml).

10 višedoznih bočica (1 ml).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetla.

Neotvorena bočica
Čuvati u hladnjaku.

Nakon otvaranja
Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Baciti nakon 28 dana.
Datum otvaranja:

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

IMCIVREE

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IMCIVREE 10 mg/ml injekcija
setmelanotid
Za s.c. primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Višedozna bočica (1 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

IMCIVREE 10 mg/ml otopina za injekciju setmelanotid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je IMCIVREE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IMCIVREE
3. Kako primjenjivati IMCIVREE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IMCIVREE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IMCIVREE i za što se koristi

IMCIVREE sadrži djelatnu tvar setmelanotid. Koristi se u odraslih osoba i djece u dobi od 6 i više godina za liječenje pretilosti uzrokovane određenim genetskim stanjima koja utječu na način na koji mozak kontrolira osjećaj gladi.

Ovaj se lijek koristi za liječenje sljedećih genetskih stanja:

- Bardet-Biedl sindrom (BBS)
- pretilost uzrokovana nedostatkom POMC-a (proopiomelanokortina)
- pretilost uzrokovana nedostatkom PCSK1-a (proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 1)
- pretilost uzrokovana nedostatkom LEPR-a (leptinskog receptora).

Osobama s tim stanjima nedostaju određene prirodne tvari koje sudjeluju u kontroli teka ili te tvari ne funkcioniraju na odgovarajući način. To povećava osjećaj gladi i dovodi do pretilosti. Ovaj lijek pomaže vratiti kontrolu nad tekom i smanjuje simptome tog stanja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati IMCIVREE

Nemojte uzimati IMCIVREE

- ako ste alergični na setmelanotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete IMCIVREE.

Prije nego što započnete liječenje ovim lijekom i tijekom liječenja, liječnik treba pregledom ustanoviti imate li na koži ikakvih promjena ili tamnih područja. Dok uzimate ovaj lijek, na koži se mogu pojaviti nove promjene ili tamne mrlje. Na temelju pregleda prije početka liječenja moći ćete otkriti nove promjene koje se pojave nakon primjene ovog lijeka.

U muških bolesnika vrlo je česta pojava spontanih erekcija penisa dok uzimaju ovaj lijek (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba). Ako erekcija traje dulje od 4 sata, odmah potražite pomoć liječnika. Ako se ne liječe, dugotrajne erekcije (prijaizam) mogu smanjiti sposobnost postizanja erekcija u budućnosti.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 6 godina jer nema podataka o primjeni u djece mlađe od te dobi.

Drugi lijekovi i IMCIVREE

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimanje lijeka IMCIVREE u trudnoći ili dok pokušavate zatrudnjeti jer nije ispitivan u trudnica. Gubitak tjelesne težine tijekom trudnoće može naštetiti djetetu.

Obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka ako dojite. S liječnikom možete porazgovarati o koristima i rizicima lijeka IMCIVREE tijekom tog razdoblja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne bi trebao imati nikakvog utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

IMCIVREE sadrži benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 10 mg benzilnog alkohola u 1 mililitru, što odgovara količini od 1 mg za svaki miligram Vaše doze.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite jer se benzilni alkohol može nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet ako imate bolest jetre ili bubrega jer se benzilni alkohol može nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

IMCIVREE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati IMCIVREE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

IMCIVREE se primjenjuje ubrizgavanjem pod kožu, jedanput dnevno na početku dana. Ovaj je lijek namijenjen za dugotrajnu primjenu.

Liječnik će Vas savjetovati o pravoj dozi za ubrizgavanje.

Pretilost zbog nedostatka proopiomelanokortina, pretilost s nedostatkom proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 1 i pretilost s nedostatkom leptinskog receptora.

U odraslih osoba i djece u dobi od 12 ili više godina, preporučuju se sljedeće doze:

Tjedan liječenja	Dnevna doza u mg	Volumen koji se ubrizgava
1. – 2. tjedan	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	2,5 mg jedanput dnevno	0,25 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

U djece u dobi od 6 do < 12 godina preporučuju su sljedeće doze:

Tjedan liječenja	Dnevna doza u mg	Volumen koji se ubrizgava
1. – 2. tjedan	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
3. – 5. tjedan	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
6. tjedan i nadalje	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	2,5 mg jedanput dnevno	0,25 ml jedanput dnevno

U bolesnika s blagom ili umjerenom bubrežnom bolešću nisu potrebne promjene u režimu doziranja.

Za odrasle i djecu u dobi od 12 do 17 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ovo su preporučene doze:

Tjedan liječenja	Dnevna doza u mg	Volumen koji se ubrizgava
1. – 2. tjedan	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje (ako su nuspojave prihvatljive)	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	2,5 mg jedanput dnevno	0,25 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Ako nuspojave početne doze od 0,5 mg nisu prihvatljive, smanjit će se na 0,25 mg (0,025 ml). Ako su nuspojave doze od 0,25 mg jednom dnevno prihvatljive, nastaviti će se titracija doze.

Nakon početne doze, ako nuspojave sljedeće doze nisu prihvatljive, doza će se smanjiti na prethodnu razinu doze. Ako se nuspojave smanjene doze dobro podnose, nastaviti će se titracija doze.

Ako nuspojave doze od 3 mg nisu prihvatljive, smanjit će se na 2,5 mg i nastaviti ćete s tom dozom.

Za djecu u dobi od 6 do manje od 12 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ovo su preporučene doze:

Tjedan liječenja	Dnevna doza u mg	Volumen koji se ubrizgava
1. – 2. tjedan	0,25 mg jedanput dnevno	0,025 ml jedanput dnevno
3. – 5. tjedan (ako su nuspojave prihvatljive)	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
6. tjedan i nadalje (ako su nuspojave prihvatljive)	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno

Ako nuspojave početne doze od 0,25 mg nisu prihvatljive, treba prekinuti liječenje.

Nakon početne doze, ako nuspojave sljedeće doze nisu prihvatljive, doza će se smanjiti na prethodnu razinu doze. Ako se nuspojave smanjene doze dobro podnose, nastaviti će se titracija doze.

Ako nuspojave doze od 2 mg nisu prihvatljive, smanjiti će se na 1 mg i nastaviti će se s tom dozom.

Bardet-Biedl sindrom

Za odrasle i djecu u dobi od 16 ili više godina, preporučene doze su sljedeće:

Tjedan liječenja	Dnevna doza u mg	Volumen koji se ubrizgava
1. – 2. tjedan	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje (ako su nuspojave prihvatljive)	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Ako nuspojave početne doze od 2 mg nisu prihvatljive, smanjiti će se na 1 mg (0,1 ml). Ako su nuspojave doze od 1 mg jednom dnevno prihvatljive, nastaviti će se titracija doze.

Nakon početne doze, ako nuspojave sljedeće doze nisu prihvatljive, doza će se smanjiti na prethodnu razinu doze. Ako se nuspojave smanjene doze dobro podnose, nastaviti će se titracija doze.

Ako nuspojave doze od 3 mg nisu prihvatljive, smanjiti će se na 2 mg i nastaviti će se s tom dozom.

Za djecu u dobi od 6 do manje od 16 godina, preporučene doze su sljedeće:

Tjedan liječenja	Dnevna doza u mg	Volumen koji se ubrizgava
1. tjedan	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
2. tjedan (ako su nuspojave prihvatljive)	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje (ako su nuspojave prihvatljive)	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Ako nuspojave početne doze od 1 mg nisu prihvatljive, smanjiti će se na 0,5 mg (0,05 ml). Ako su nuspojave doze od 0,5 mg prihvatljive, nastaviti će se titracija doze.

Nakon početne doze, ako nuspojave sljedeće doze nisu prihvatljive, doza će se smanjiti na prethodnu razinu doze. Ako se nuspojave smanjene doze dobro podnose, nastaviti će se titracija doze.

Ako nuspojave doze od 3 mg nisu prihvatljive, smanjiti će se na 2 mg i nastaviti će se s tom dozom.

U bolesnika s blagom ili umjerenom bubrežnom bolešću nisu potrebne promjene u režimu doziranja.

Za odrasle i djecu u dobi od 16 do 17 godina s teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučene doze su sljedeće:

Tjedan liječenja	Dnevna doza u mg	Volumen koji se ubrizgava
1. – 2. tjedan	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
3. tjedan i nadalje (ako su nuspojave prihvatljive)	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	2,5 mg jedanput dnevno	0,25 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	3 mg jedanput dnevno	0,3 ml jedanput dnevno

Ako nuspojave početne doze od 0,5 mg nisu prihvatljive, smanjiti će se na 0,25 mg (0,025 ml). Ako su nuspojave doze od 0,25 mg jednom dnevno prihvatljive, nastaviti će se titracija doze.

Nakon početne doze, ako nuspojave sljedeće doze nisu prihvatljive, doza će se smanjiti na prethodnu razinu doze. Ako se nuspojave smanjene doze dobro podnose, nastaviti će se titracija doze.

Ako nuspojave doze od 3 mg nisu prihvatljive, smanjiti će se na 2,5 mg i nastaviti će se s tom dozom.

Za **djecu u dobi od 6 do manje od 16 godina** s teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučene doze su sljedeće:

Tjedan liječenja	Dnevna doza u mg	Volumen koji se ubrizgava
1. – 2. tjedan	0,25 mg jedanput dnevno	0,025 ml jedanput dnevno
3. – 5. tjedan (ako su nuspojave prihvatljive)	0,5 mg jedanput dnevno	0,05 ml jedanput dnevno
6. tjedan i nadalje (ako su nuspojave prihvatljive)	1 mg jedanput dnevno	0,1 ml jedanput dnevno
Ako doza nije dovoljna, a nuspojave su prihvatljive	2 mg jedanput dnevno	0,2 ml jedanput dnevno

Ako nuspojave početne doze od 0,25 mg nisu prihvatljive, treba prekinuti liječenje.

Nakon početne doze, ako nuspojave sljedeće doze nisu prihvatljive, doza će se smanjiti na prethodnu razinu doze. Ako se nuspojave smanjene doze dobro podnose, nastaviti će se titracija doze.

Ako nuspojave doze od 2 mg nisu prihvatljive, smanjiti će se na 1 mg i nastaviti će se s tom dozom.

Liječnik treba redovito provjeravati koliko dobro ovaj lijek djeluje; prema potrebi može prilagoditi dozu. U djece u razvoju i adolescenata potrebno je pratiti utjecaj na gubitak tjelesne težine te njihov rast i razvoj.

Ovaj je lijek namijenjen za dugotrajnu primjenu. Prekid primjene ili neredovita primjena može dovesti do ponovne pojave ili pogoršanja simptoma. Pobrinite se da pažljivo slijedite raspored doziranja prema uputama liječnika ili ljekarnika.

Kako ubrizgati IMCIVREE

IMCIVREE se ubrizgava u područje trbuha, u masni sloj ispod kože. Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako to učiniti. Kada budete dobro upoznati s postupkom ubrizgavanja lijeka sebi ili djetetu, moći ćete to raditi kod kuće.

IMCIVREE je potrebno ubrizgavati na početku dana kako biste u najvećoj mjeri smanjili osjećaj gladi dok ste budni. IMCIVREE se može uzimati bez obzira na vremenski raspored obroka.

Prije ubrizgavanja lijeka IMCIVREE pažljivo pročitajte upute navedene u nastavku.

1. korak: pripremite se za ubrizgavanje

- Uzmite pribor koje će Vam biti potreban i stavite ga na čistu, ravnu površinu.

Trebat će sljedeći pribor koji se isporučuju zasebno:



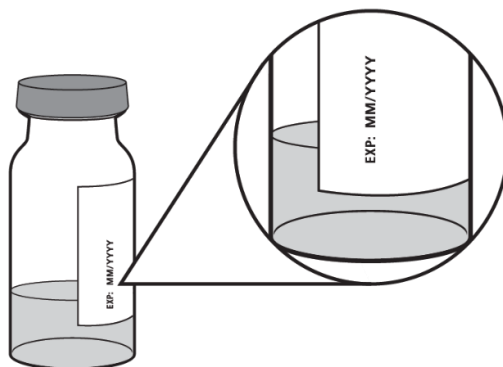
ALKOHOLNA
MARAMICA



- Operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Otvorite dvije alkoholne maramice i jastučić gaze.

2. korak: pregledajte bočicu

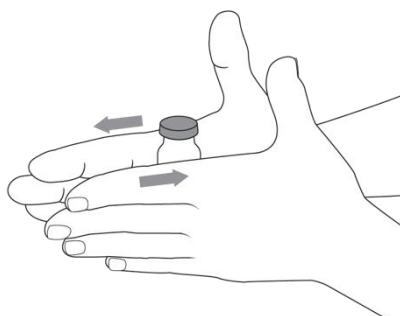
- Provjerite rok valjanosti na naljepnici bočice; naveden je iza oznake „EXP”: MM/GGGG.



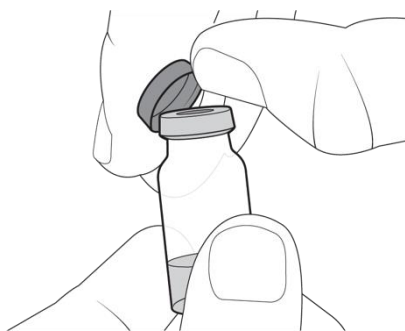
- Tekućina mora biti bistra do blago žuta.
- Nemojte upotrijebiti:
 - ako je istekao rok valjanosti
 - ako je tekućina zamućena
 - ako u bočici plutaju čestice
 - ako je plastična kapica na novoj bočici oštećena ili nedostaje
 - ako se bočicu čuvalo na temperaturi iznad od 30 °C.

3. korak: pripremite bočicu

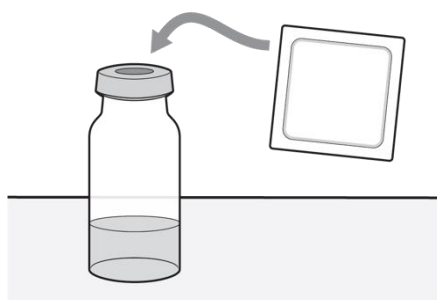
- Prije upotrebe ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu. To se može postići vađenjem bočice iz hladnjaka 15 minuta prije ubrizgavanja ili laganim kotrljanjem bočice između dlanova 60 sekundi.
- Nemojte bočicu grijati toplom vodom, u mikrovalnoj pećnici ili drugim uređajima.
- Nemojte tresti bočicu.



- Ako ste uzeli novu bočicu, uklonite plastičnu kapicu i bacite je u kućni otpad.



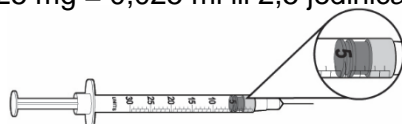
- Očistite vrh sivog čepa bočice alkoholnom maramicom. Upotrijebljenu alkoholnu maramicu bacite u kućni otpad.
- Nemojte uklanjati čep bočice.



4. korak: pripremite štrcaljku

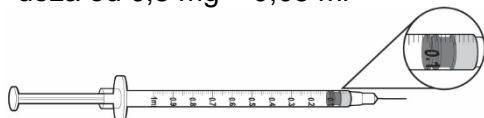
- Za doze od 0,25 mg (0,025 ml ili 2,5 jedinice) upotrijebite štrcaljku od 0,3 ml s oznakama od 0,5 (pola) jedinice i iglu debljine 29 do 31 G s duljinom igle od 6 do 13 mm, prikladnom za potkožnu injekciju.

doza od 0,25 mg = 0,025 ml ili 2,5 jedinica

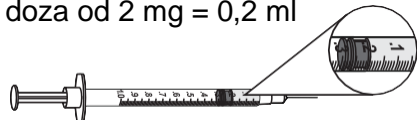


- Za doze od 0,5 mg do 3 mg (0,05 ml do 0,3 ml) upotrijebite štrcaljku od 1 ml s oznakama doziranja od 0,01 ml i iglu debljine 28 do 29 G s duljinom igle od 6 do 13 mm, prikladnom za potkožnu injekciju.

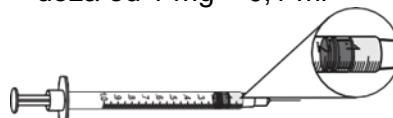
doza od 0,5 mg = 0,05 ml



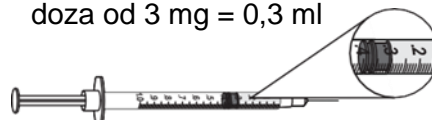
doza od 2 mg = 0,2 ml



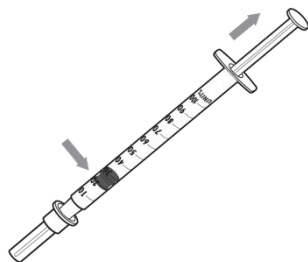
doza od 1 mg = 0,1 ml



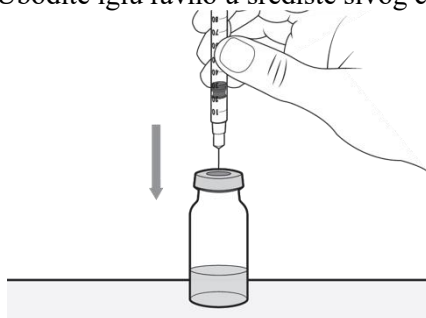
doza od 3 mg = 0,3 ml



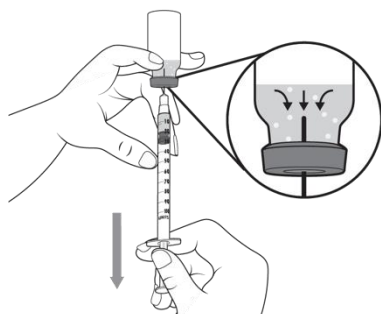
- Ostavite zaštitnu kapicu na igli i povucite klip kako bi se štrcaljka napunila količinom zraka koja odgovara količini lijeka koju treba primijeniti.



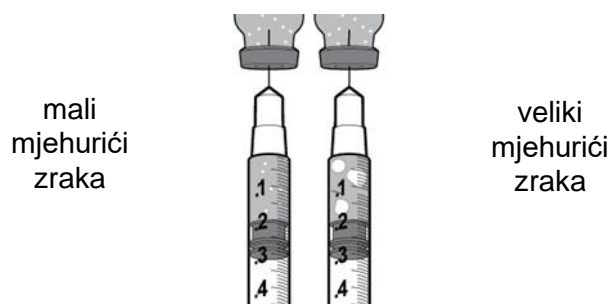
- Uklonite sa štrcaljke kapicu igle. Povucite kapicu ravnim pokretom i podalje od tijela.
- Bočicu postavite na ravnu površinu u uspravnom položaju. Uzmite štrcaljku i postavite je neposredno iznad bočice. Ubodite iglu ravno u središte sivog čepa bočice.



- Potiskujte klip prema dolje kako biste zrak iz štrcaljke ubrizgali u bočicu.
- Lagano okrenite bočicu naopako ne vadeći iglu.
- Pazite da vrh igle bude potpuno uronjen u tekućinu lijeka, a ne u zrak iznad tekućine.

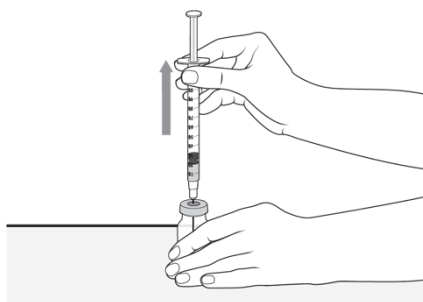


- Polako povlačite klip kako bi se štrcaljka napunila količinom lijeka potrebnom za Vašu dozu. Kada mjerite dozu, jedinice čitajte počevši od dijela koji je najbliži crnom gumenom čepu.
- Držeći iglu u bočici provjerite ima li u štrcaljki velikih mjehurića zraka.



- Ako vidite mjehuriće zraka, potrebno ih je ukloniti iz štrcaljke. Za uklanjanje mjehurića:
 - Lagano kucnite prstom po bočnoj strani štrcaljke da se mjehurići zraka pomaknu na vrh štrcaljke.

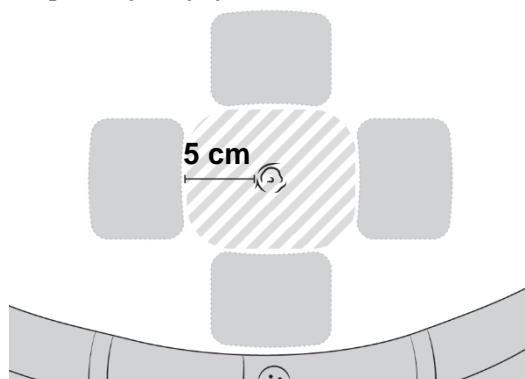
- Ispraznite sadržaj štrcaljke u bočicu.
- Slijedite prethodno navedene korake kako biste ponovno napunili štrcaljku. Ovaj put klip povlačite sporije i pazite da vrh igle uvijek bude potpuno uronjen u tekućinu u bočici, što će smanjiti mogućnost stvaranja mjehurića zraka.
- Kada u štrcaljki više nema velikih mjehurića zraka, postavite bočicu uspravno na tvrdi površinu.
- Držite bočicu jednom rukom, a tijelo štrcaljke između vrhova prstiju druge ruke. Povucite iglu ravno prema gore i izvucite je iz bočice.



- Odložite štrcaljku na tvrdi površinu; pazite da igla ne dodiruje površinu. Nemojte ponovno stavljati kapicu na iglu.

5. korak: pripremite mjesto ubrizgavanja

- Odaberite na trbuhu područje za ubrizgavanje.
 - Svaki dan promijenite mjesto ubrizgavanja.
 - Pobrinite se da je mjesto ubrizgavanja barem 5 cm udaljeno od pupka.
 - Nemojte ubrizgavati u područje koje je crveno, otečeno ili nadraženo.



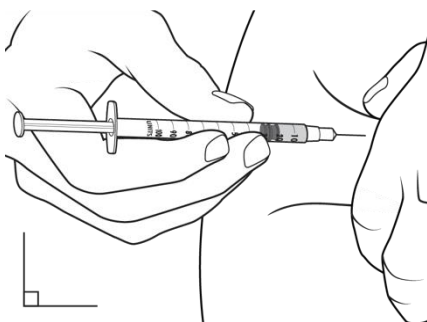
- Odabrano mjesto ubrizgavanja očistite kružnim pokretima drugom alkoholnom maramicom.
- Pustite da se koža suši otprilike 10 sekundi.
- Nemojte dirati ni sušiti očišćeno područje toplim zrakom ili puhanjem.

6. korak: ubrizgavanje lijeka IMCIVREE

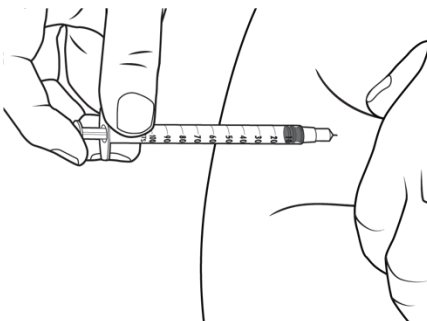
- Uzmite štrcaljku između palca i kažiprsta ruke kojom pišete.
- Palcem i kažiprstom druge ruke lagano uhvatite otprilike 5 cm kože. Nabor kože morate držati sve dok ne dovršite ubrizgavanje.



- Držeći sredinu štrcaljke pod kutom od 90 °u odnosu na kožu, gurnite iglu ravno u predviđeno mjesto ubrizgavanja, pazeći da igla ide sve do kraja.
- Nemojte držati ili potiskivati klip dok ubadate iglu.



- Držeći tijelo štrcaljke između palca i srednjeg prsta, kažiprstom lagano potiskujte klip i ubrizgajte lijek.



- Nakon ubrizgavanja lijeka IMCIVREE brojte do 5 kako biste bili sigurni da ste istisnuli sav lijek iz štrcaljke.
- Pustite uhvaćenu kožu i izvucite iglu.
- Jastučićem gaze lagano pritisnite mjesto ubrizgavanja, a zatim bacite jastučić gaze u kućni otpad.
- Upotrijebljenu štrcaljku odložite u spremnik za oštre predmete. Nemojte je bacati u kućni otpad.
- Ako je u bočici ostalo još lijeka, stavite bočicu natrag u kutiju i čuvajte je u hladnjaku ili na sigurnom mjestu na temperaturi ispod 30 °C dok ne dođe vrijeme za sljedeću dozu.

Ako uzmete više lijeka IMCIVREE nego što ste trebali

Ako ste sebi ili svojem djetetu dali više lijeka IMCIVREE nego što ste trebali, obratite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti IMCIVREE

Ako zaboravite ubrizgati lijek, preskočite dozu i ubrizgajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati IMCIVREE

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, osjećaj gladi može se vratiti i možete prestati gubiti na tjelesnoj težini.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- tamna područja ili mrlje na koži
- bol, stvaranje modrica ili upala (crvenilo i/ili oticanje) na mjestu primjene injekcije
- osjećaj mučnine ili povraćanje
- glavobolja
- spontana erekcija penisa

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)

- suha, crvena koža ili koža koja svrbi
- bol
- pojačano znojenje
- područja koja su promijenila boju ili mrlje na koži
- lezije na koži
- gubitak kose
- osjećaj umora
- osjećaj slabosti
- suha usta
- probavne smetnje
- proljev
- osjećaj zatvora
- bol u želucu
- osjećaj omaglice
- produljene erekcije penisa
- poteškoće sa spavanjem
- depresivno raspoloženje
- promjene u seksualnoj uzbuđenosti
- povećana seksualna potreba
- neoplazma kože
- bol u leđima
- grčevi u mišićima
- bol u rukama ili nogama
- navala vrućine
- vrtoglavica

Manje često (mogu se pojaviti manje od 1 na 100 osoba)

- smeđe mrlje ili pjege na koži
- crvenilo kože
- osip
- crte ili pruge na koži
- promjene boje kose
- kvržice na koži
- upala kože
- promjene boje noktiju ili brazde na noktima
- bol u prsnom košu
- osjetljivost na vrućinu ili hladnoću
- zimica

- svrbež oko mjesta uboda
- osjećaj hladnoće
- osjećaj vrućine
- promjena boje desni
- nadutost u trbuhu
- veća količina sline
- vjetrovi
- žgaravica
- omamljenost
- pojačana osjetljivost na vidne podražaje, zvučne podražaje, dodir, miris
- migrenska glavobolja
- gubitak ili promjena okusa mirisa
- poremećaji osjeta okusa
- tjeskoba
- promjene raspoloženja
- poremećaj ejakulacije
- nesposobnost postizanja ili održavanja seksualne uzbuđenosti u žena
- nelagoda ili osjetljivost genitalnog područja
- smanjena seksualna želja
- poremećaj ženskih genitalnih organa
- depresivno raspoloženje
- poremećaj spavanja
- neoplazma oka
- noćne more
- ravni, obojeni madež na koži
- bol u zglobovima
- zijevanje
- kašljanje
- curenje iz nosa
- bol u mišićima ili kostima prsnog koša
- promjena boje bijelog dijela očiju
- žutilo očiju

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati IMCIVREE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

IMCIVREE treba čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C do isteka roka valjanosti na kutiji. Kao druga mogućnost, IMCIVREE se može čuvati na sobnoj temperaturi, ne višoj od 30 °C, do 30 dana ili do isteka roka valjanosti, ovisno o tome što se dogodi prije. Čuvajte sve bočice (čak i one koje ste otvorili) u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Nakon prve upotrebe bočice, bacite je nakon 28 dana.

Nemojte zamrzavati ovaj lijek.

Ako je lijek IMCIVREE izložen temperaturama iznad 30 °C, nemojte ga primijeniti i zbrinite ga u skladu s lokalnim smjernicama. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite plutajuće čestice ili

zamućenost.

Za svako ubrizgavanje uvijek uzmite novu štrcaljku.

Lijekove nikada ne bacajte u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IMCIVREE sadrži

- Djelatna tvar je setmelanotid. Jedna višedozna bočica sadrži 10 mg setmelanotida u 1 ml otopine.

Drugi su sastojci:

- benzilni alkohol (pogledajte dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati IMCIVREE)
- natrijeva sol N-(karbonil-metoksipolietilenglikol 2000)-1,2-distearoil-glicero-3-fosfoetanolamina (mPEG-2000-DSPE)
- karmelozanatrij (pogledajte dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati IMCIVREE)
- manitol
- fenol
- dinatrijev edetat (pogledajte dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati IMCIVREE)
- voda za injekcije.

Kako IMCIVREE izgleda i sadržaj pakiranja

IMCIVREE je bistra bezbojna do blago obojena otopina.

Ovaj lijek isporučuje se u prozirnim staklenim bočicama sa čepom i zatvaračem, a sadrži 1 ml otopine za injekciju.

Lijek IMCIVREE dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 ili 10 višedoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Radarweg 29,
1043NX Amsterdam,
Nizozemska

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>