

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMCIVREE 10 mg/ml injekcinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre tirpalo yra 10 mg setmelanotido.

Kiekviename flakone yra 10 mg setmelanotido viename mililitre injekcinio tirpalo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Viename mililitre tirpalo yra 10 mg benzilo alkoholio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba beveik bespalvis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

IMCIVREE skirtas suaugusiems ir vaikams nuo 6 metų gydyti nutukimą ir kontroliuoti jiems pasireiškiantį alkio jausmą, susijusį su genetiniais tyrimais patvirtintu Bardet-Biedl sindromu (BBS), geno funkcijos praradimo sukeltu bialeliniu proopiomelanokortino (angl. *POMC*), įskaitant PCSK1, trūkumu arba bialeliniu leptino receptoriaus (angl. *LEPR*) trūkumu.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

IMCIVREE turėtų skirti ir gydymą šiuo vaistiniu preparatu prižiūrėti gydytojas, turintis praktinių įgūdžių gydant genetinės kilmės nutukimą.

#### Dozavimas

*POMC, įskaitant PCSK1, trūkumas ir LEPR trūkumas*

*Suaugusieji ir vyresni nei 12 metų vaikai*

Pradinė dozė suaugusiems ir 12–17 metų vaikams yra 1 mg kartą per parą; tokia dozė leidžiama po oda 2 savaites. Po 2 savaitių, jeigu setmelanotidas gerai toleruojamas (žr. 4.4 skyrių), vaistinio preparato dozė galima padidinti iki 2 mg, injekciją po oda atliekant kartą per parą (1 lentelė). Jeigu dozės didinimas netoleruojamas, pacientai gali toliau vartoti 1 mg kartą per parą dozę.

Jeigu pageidaujama, kad suaugęs pacientas numestų daugiau svorio, dozė galima padidinti iki 2,5 mg, injekciją po odą atliekant kartą per parą. Jeigu 2,5 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama, ją galima padidinti iki 3 mg kartą per parą (1 lentelė).

Jeigu vartojant 2 mg kartą per parą dozę 12–17 metų pacientų svoris nenukrenta žemiau 90-osios procentilės ir pageidaujama, kad pacientas numestų daugiau svorio, vaistinio preparato dozę galima padidinti iki 2,5 mg, bet negalima viršyti didžiausios 3 mg kartą per parą dozės (1 lentelė).

**1 lentelė. Dozės titravimas suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems vaikams**

Savaitė	Paros dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2-a savaitė	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Nuo 3-ios savaitės	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Jeigu klinikinis atsakas nepakankamas ir 2 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	2,5 mg kartą per parą	0,25 ml kartą per parą
Jeigu klinikinis atsakas nepakankamas ir 2,5 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

*Vaikų populiacija (vaikai nuo 6 iki <12 metų)*

Pradinė dozė pacientams nuo 6 iki <12 metų yra 0,5 mg kartą per parą; tokia dozė leidžiama po oda 2 savaites. Jeigu ši dozė toleruojama, po 2 savaitių ją galima padidinti iki 1 mg kartą per parą. Jeigu dozės didinimas netoleruojamas, vaikų populiacijos pacientai gali toliau vartoti 0,5 mg kartą per parą dozę. Jeigu 1 mg dozė toleruojama, po 2 savaitių ją galima padidinti iki 2 mg kartą per parą. Jeigu vartojant 2 mg kartą per parą dozę svoris nenukrenta žemiau 90-osios procentilės ir pageidaujama, kad pacientas numestų daugiau svorio, vaistinio preparato dozę galima padidinti iki 2,5 mg kartą per parą (2 lentelė).

**2 lentelė. Dozės titravimas vaikams nuo 6 iki <12 metų**

Savaitė	Paros dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti
<i>Pacientai nuo 6 iki &lt;12 metų</i>		
1–2-a savaitė	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
3–5-a savaitė	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Nuo 6-os savaitės	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Jeigu klinikinis atsakas nepakankamas ir 2 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	2,5 mg kartą per parą	0,25 ml kartą per parą

Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turėtų periodiškai įvertinti atsaką į gydymą setmelanotidu. Gydant augančius vaikus, reikėtų įvertinti svorio mažėjimo poveikį augimui ir brendimui (žr. 4.4 skyrių).

Setmelanotidu svorį galima mažinti ir alkį kontroliuoti tol, kol gydymas šiuo vaistiniu preparatu tęsiamas be jokios pertraukos. Gydymą nutraukus arba nesilaikant dozavimo režimo, POMC ir LEPR trūkumo sukkelto nutukimo simptomai atsinaujins.

*Bardet-Biedl sindromas*

*Suaugusiųjų populiacija ir vyresni nei 16 metų vaikai*

Suaugusiesiems ir 16–17 metų vaikams dozę titruoti reikia pagal nurodymus 3 lentelėje.

**3 lentelė. Dozės titravimas suaugusiesiems ir 16 metų ar vyresniems vaikams**

Savaitė	Paros dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2 savaitė	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Nuo 3 savaitės (jei 2 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama)	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

Jei pradinė 2 mg dozė netoleruojama, ją reikia sumažinti iki 1 mg (0,1 ml) kartą per parą. Jei 1 mg kartą per parą dozė toleruojama, reikia toliau titruoti dozę.

Jei po pradinės dozės kita dozė netoleruojama, reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Jei sumažinta dozė toleruojama, reikia toliau titruoti dozę.

#### *Vaikų populiacija (nuo 6 iki <16 metų vaikai)*

Nuo 6 iki <16 metų vaikams dozę titruoti reikia pagal nurodymus 4 lentelėje.

#### **4 lentelė. Dozės titravimas nuo 6 iki <16 metų vaikams**

Savaitė	Paros dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti
1 savaitė	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
2 savaitė (jei 1 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama)	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Nuo 3 savaitės (jei 2 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama)	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

Jei pradinė 1 mg dozė netoleruojama, ją reikia sumažinti iki 0,5 mg (0,05 ml) kartą per parą. Jei 0,5 mg dozė toleruojama, ją reikia padidinti iki 1 mg kartą per parą ir toliau titruoti dozę.

Jei po pradinės dozės kita dozė netoleruojama, reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Jei sumažinta dozė toleruojama, reikia toliau titruoti dozę.

Vaistinių preparatą skiriantis gydytojas turi periodiškai įvertinti atsaką į gydymą setmelanotidu. Gydant augančius vaikus, reikia įvertinti svorio mažėjimo poveikį augimui ir brendimui (žr. 4.4 skyrių).

Setmelanotidu svorį galima mažinti ir alkį kontroliuoti tol, kol toks gydymas tęsiamas be pertraukos. Gydymą nutraukus arba nesilaikant dozavimo režimo, nutukimo ir (arba) alkio simptomai sergant BBS atsinaujins.

#### *Praleista dozė*

Praleidus dozę, gydymas kartą per parą vartojama paskirta doze turėtų būti atnaujintas pagal tvarkaraštį išgeriant kitą vaistinio preparato dozę.

#### Ypatingos populiacijos

##### Sutrikusi inkstų veikla

##### *POMC, įskaitant PCSK1, trūkumas ir LEPR trūkumas*

Pacientams, turintiems lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 5.2 skyrių), dozės koreguoti nereikia.

Suaugusiesiems ir 12-17 metų vaikams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 5.2 skyrių), dozę titruoti reikia pagal nurodymus 5 lentelėje.

#### **5 lentelė. Dozės titravimas suaugusiesiems ir 12 metų ir vyresniems vaikams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą**

Savaitė	Paros dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti
1-2-a savaitė	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
Nuo 3-os savaitės (jei 0,5 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama)	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą

Jei klinikinis atsakas nepakankamas ir 1 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Jei klinikinis atsakas nepakankamas ir 2 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	2,5 mg kartą per parą	0,25 ml kartą per parą
Jei klinikinis atsakas nepakankamas ir 2,5 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

Jei pradinė 0,5 mg dozė netoleruojama, ją reikia sumažinti iki 0,25 mg (0,025 ml) kartą per parą. Jei 0,25 mg kartą per parą dozė toleruojama, reikia tęsti dozės titravimą.

Jei po pradinės dozės kita dozė netoleruojama, reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Jei sumažinta dozė toleruojama, reikia tęsti dozės titravimą.

Pacientams nuo 6 iki < 12 metų, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, dozę titruoti reikia pagal nurodymus 6 lentelėje.

**6 lentelė. Dozės titravimas vaikams nuo 6 iki < 12 metų, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą**

Savaitė	Paros dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti
1-2-a savaitė	0,25 mg kartą per parą	0,025 ml kartą per parą
3-5 savaitė (jei 0,25 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama)	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
Nuo 6-os savaitės (jei 0,5 mg kartą per parą gerai toleruojama)	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Jei klinikinis atsakas nepakankamas ir 1 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą

Jei pradinė 0,25 mg dozė netoleruojama, gydymą reikia nutraukti.

Jei po pradinės dozės kita dozė netoleruojama, reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Jei sumažinta dozė toleruojama, reikia tęsti dozės titravimą.

Setmelanotido poveikis pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, netirtas. Setmelanotido negalima vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (žr. 5.2 skyrių).

*Bardet-Biedl sindromas*

Pacientams, turintiems lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 5.2 skyrių), dozės koreguoti nereikia.

Suaugusiesiems ir 16–17 metų vaikams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 5.2 skyrių), dozę titruoti reikia pagal nurodymus 7 lentelėje.

**7 lentelė. Dozės titravimas suaugusiesiems ir 16 metų ar vyresniems vaikams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą**

Savaitė	Paros dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2 savaitė	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
Nuo 3 savaitės (jei 0,5 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama)	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Jei klinikinis atsakas nepakankamas ir 1 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Jei klinikinis atsakas nepakankamas ir 2 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	2,5 mg kartą per parą	0,25 ml kartą per parą
Jei klinikinis atsakas nepakankamas ir 2,5 mg	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

kartą per parą dozė gerai toleruojama		
---------------------------------------	--	--

Jei pradinė 0,5 mg dozė netoleruojama, ją reikia sumažinti iki 0,25 mg (0,025 ml) kartą per parą. Jei 0,25 mg kartą per parą dozė toleruojama, reikia toliau titruoti dozę.

Jei po pradinės dozės kita dozė netoleruojama, reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Jei sumažinta dozė toleruojama, reikia toliau titruoti dozę.

Nuo 6 iki <16 metų vaikams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, dozę titruoti reikia pagal nurodymus 8 lentelėje.

**8 lentelė Dozės titravimas nuo 6 iki <16 metų vaikams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą**

Savaitė	Paros dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2 savaitė	0,25 mg kartą per parą	0,025 ml kartą per parą
3–5 savaitė (jei 0,25 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama)	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
Nuo 6 savaitės (jei 0,5 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama)	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Jei klinikinis atsakas nepakankamas ir 1 mg kartą per parą dozė gerai toleruojama	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą

Jei pradinė 0,25 mg dozė netoleruojama, gydymą reikia nutraukti.

Jei po pradinės dozės kita dozė netoleruojama, reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Jei sumažinta dozė toleruojama, reikia toliau titruoti dozę.

Setmelanotido poveikis pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga, netirtas. Setmelanotido negalima vartoti pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų veikla

Setmelanotido tyrimų su pacientais, kurių kepenų veikla sutrikusi, neatlikta. Setmelanotido neturėtų būti skiriama pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi.

Vaikų populiacija (<6 metai)

Setmelanotido saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 6 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Senyvi pacientai

Nors akivaizdžių su amžiumi susijusių skirtumų nenustatyta, iš senyvų pacientų gautų duomenų nepakanka, kad būtų galima nustatyti, ar jie reaguoja kitaip nei jaunesni pacientai. Įrodymų, kad senyviems pacientams reikia specialių atsargumo priemonių, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Setmelanotidas turėtų būti leidžiamas kartą per parą, dienos pradžioje (kad alkio jausmas būtų kuo stipriau slopinamas būdravimo laikotarpiu), neatsižvelgiant į laiką, kada valgoma.

Setmelanotidas turėtų būti leidžiamas po pilvo oda, kiekvieną dieną vis kitoje pilvo srityje.

Prieš pradėdant gydymą, sveikatos priežiūros specialistai turėtų išmokyti pacientus, kaip tinkamai atlikti injekciją, siekiant sumažinti vartojimo klaidų, pvz., įsidūrimo adata ir ne visos dozės suleidimo, riziką. Išsamūs nurodymai su iliustracijomis, kaip suleisti vaistinį preparatą, pateikti pacientui skirtoje informaciniame lapelyje.

Setmellanotidą reikia leisti naudojant 9 lentelėje nurodytus švirkšto tūrį ir adatų dydžius.

#### **9 lentelė. Švirkšto ir adatos dydis pagal setmellanotido dozę**

<b>Setmellanotido dozė</b>	<b>Švirkštas</b>	<b>Adatos dydis ir ilgis</b>
Dozės: 0,25 mg (0,025 ml arba 2,5 vienetų) kartą per parą	0,3 ml švirkštas su 0,5 (pusės) vieneto padalomis	29–31 dydis 6–13 mm adata
Dozės: 0,5–3 mg (0,05–0,3 ml) kartą per parą	1 ml švirkštas su 0,01 ml dozavimo padalomis	28–29 dydis 6–13 mm adata

IMCIVREE ruošimo instrukciją rasite 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai (-iosioms) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Odos stebėjimas

Dėl savo farmakologinio poveikio setmellanotidas gali sukelti generalizuotą odos pigmentacijos padidėjimą ir jau esančių apgamų patamsėjimą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Prieš pradėdant gydymą, taip pat gydymo setmellanotidu laikotarpiu kartą per metus turėtų būti atliekama viso kūno odos apžiūra, siekiant stebėti anksčiau atsiradusius ir naujus odos pigmentinius pakitimus.

#### Širdies ritmo ir kraujospūdžio stebėjimas

Taikant standartinės klinikinės praktikos procedūras, per kiekvieną vizitą pas gydytoją (ne rečiau kaip kas 6 mėnesius) turėtų būti tikrinamas setmellanotidu gydomų pacientų širdies ritmas ir kraujospūdis.

#### Užsitęsusi varpos erekcija

Atliekant setmellanotido klinikinius tyrimus, pranešta apie spontaninei varpos erekcijos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia ilgiau kaip 4 valandas trunkanti erekcija, reikėtų nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos dėl galimo priapizmo gydymo.

#### Depresija

Atliekant klinikinius tyrimus, pranešta apie setmellanotidu gydomiems pacientams nustatytos depresijos atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo IMCIVREE laikotarpiu kiekvieno vizito pas gydytoją metu reikėtų patikrinti depresija sergančių pacientų būklę. Jeigu pacientui kyla minčių apie savižudybę arba pasireiškia suicidinis elgesys, reikėtų apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą IMCIVREE.

#### Vaikų populiacija

Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turėtų periodiškai įvertinti atsaką į gydymą setmellanotidu. Gydant augančius vaikus, reikėtų įvertinti svorio mažėjimo poveikį augimui ir brendimui. Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turėtų stebėti paciento augimą (ūgį ir svorį), naudodamas vaiko augimo pagal amžių ir lytį kreives.

## Pagalbinės medžiagos

### *Benzilo alkoholis*

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 10 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alergines reakcijas.

Nėščias ar žindančias pacientes reikėtų informuoti apie riziką, kurią gali kelti pagalbini medžiaga benzilo alkoholis, kuri gali ilgai pradėti kauptis ir sukelti metabolinę acidozę.

Dėl rizikos, kurią gali kelti pagalbini medžiaga benzilo alkoholis, kuri gali ilgai pradėti kauptis ir sukelti metabolinę acidozę, šį vaistini preparatą reikėtų atsargiai vartoti pacientams, turintiems kepenų ar inkstų veiklos sutrikimą (žr. 4.2 skyrių).

### *Natris*

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

*In vitro* tyrimais nustatyta, kad setmelanotido farmakokinetinės sąveikos, susijusios su citochromu P450 (CYP) nešikliais ir jungimusi prie plazmos baltymų, potencialas yra nedidelis.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie setmelanotido vartojimą nėštumo metu nėra.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, tiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei sistemai nenustatyta. Tačiau setmelanotidą skiriant vaikingoms trušėms, sumažėjo jų suėdamo maisto kiekis, dėl to pasireiškė poveikis tokių patelių embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Atsargumo sumetimais, gydymo IMCIVREE nereikėtų pradėti nėštumo metu arba mėginant pastoti, nes svorio sumažėjimas nėštumo metu gali pakenkti vaisiui.

Jeigu setmelanotidą vartojanti pacientė pasiekė stabilų svorį ir pastojo, reikėtų apsvarstyti galimybę toliau taikyti gydymą setmelanotidu, kadangi atliekant ikiklinikinius tyrimus teratogeniškumo įrodymų nenustatyta. Jeigu setmelanotidą vartojančios pacientės svoris vis dar mažėja ir ji pastojo, reikėtų arba nutraukti gydymą setmelanotidu, arba sumažinti jo dozę, kartu stebint, ar pacientė priauga tiek svorio, kiek jo rekomenduojama priaugti nėštumo metu. Gydantis gydytojas turėtų atidžiai stebėti setmelanotido vartojančios pacientės svorį nėštumo metu.

Nėščias pacientes reikia informuoti apie riziką, kurią gali kelti pagalbini medžiaga benzilo alkoholis (žr. 4.4 skyrių).

### Žindymas

Nežinoma, ar setmelanotidas išsiskiria į motinos pieną. Atliekant ikiklinikinį tyrimą, nustatyta, kad setmelanotidas išsiskiria į laktuojančių žiurkių pieną. Žindomų žiurkių jauniklių plazmoje kiekybiškai įvertinamos setmelanotido koncentracijos nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomam naujagimiui / kūdikiui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir į gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą IMCIVREE.



Žindančias pacientes reikia informuoti apie riziką, kurią gali kelti pagalbinė medžiaga benzilo alkoholis (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaisingumas

Duomenų apie setmelanotido poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais, žalingo poveikio vaisingumui nenustatyta.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

IMCIVREE gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra hiperpigmentacijos sutrikimai (56 %), injekcijos vietos reakcija (45 %), pykinimas (31 %) ir galvos skausmas (20 %).

##### Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu, išvardytos toliau pagal organų sistemų klasę ir dažnį, naudojant tokį MedDRA dažnio apibūdinimą: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ).

#### **10 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis		
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos hiperpigmentacija	Niežulys, išsausėjusi oda, hiperhidrozė, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimas, nuplikimas	Strazdanos, eritema, išbėrimas, odos strijos, plaukų spalvos pakitimai, pigmentinės dėmės, dėmės, odos cista, dermatitas, nagų sutrikimas, nagų spalvos pakitimai, papulinis bėrimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcijos	Nuovargis, astenija, skausmas	Skausmas krūtinėje, aplinkos temperatūros netoleravimas, niežulys vartojimo vietoje, šaltkrėtis, šalčio pojūtis, karščio pojūtis
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas, vėmimas	Viduriavimas, pilvo skausmas, burnos sausumas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, nemalonūs pojūčiai pilve	Dantėnų spalvos pakitimas, pilvo tempimas, pagausėjęs seilėtekis, pilvo pūtimas, gastroezofaginio reflukso liga

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis		
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos svaigimas	Mieguistumas, hiperestezija, migrena, parosmija, disgeuzija, nerimas, pakitusi nuotaika
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Spontaniinė varpos erekcija	Stipresnė erekcija, lytinio sujaudinimo sutrikimai, padidėjęs lytinis potraukis	Moters lytinio sujaudinimo sutrikimai, nemalonūs pojūčiai lyties organų srityje, moterų lyties organų sutrikimai, lyties organų hiperestezija, ejakuliacijos sutrikimas, sumažėjęs lytinis potraukis
Psichikos sutrikimai		Depresija, nemiga	Depresiška nuotaika, miego sutrikimas, košmarai
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Melanocitinis apgamas	Displazinis apgamas, akies apgamas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio pažeidimai		Nugaros skausmas, mialgija, raumenų spazmai, skausmas galūnėse	Artralgija, raumenų ir skeleto sistemą apimantis skausmas krūtinės srityje
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Žiovulys, kosulys, rinorėja
Akių sutrikimai			Odenos spalvos pakitimas, akių gelta
Kraujagyslių sutrikimai		Karščio bangos	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas	

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Injekcijos vietos reakcijos*

Injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 45 % setmelanotidu gydomų pacientų. Dažniausios injekcijos vietos reakcijos buvo injekcijos vietos eritema (27 %), injekcijos vietos niežulys (21 %), injekcijos vietos sukietėjimas (13 %) ir injekcijos vietos skausmas (13 %). Šios reakcijos daugiausiai buvo lengvos, trumpalaikės ir neprogresavo, ir dėl jų nebuvo nutrauktas gydymas. Injekcijos vietos reakcijos – tai su injekcijos vieta susiję reiškiniai: eritema, niežulys, edema, skausmas, sukietėjimas, kraujosruvos, reakcija, patinimas, hemoragija, padidėjęs jautrumas, hematoma, mazgelis, spalvos pakitimas, erozija, uždegimas, sudirginimas, kaitimas, atrofija, diskomfortas, išsausėjimas, svoris, hipertrofija, išbėrimas, randas, pūlinys ir dilgėlinė.

##### *Hiperpigmentacija*

Odos patamsėjimas nustatytas 56 % setmelanotidu gydomų pacientų. Dauguma atvejų ši nepageidaujama reakcija pasireiškė per 2–3 savaites nuo gydymo pradžios, išliko visą gydymo laikotarpį, o nutraukus gydymą – praėjo. Toks odos patamsėjimas – tai mechanizmas, kurio veikimą lemia MC1 receptoriaus stimuliacija. Hiperpigmentacijos sutrikimai apima odos hiperpigmentaciją,

odos spalvos pakitimą, strazdanas, plaukų spalvos pokyčius, pigmentines dėmes, dėmes, nagų spalvos pakitimą, melanodermiją, pigmentacijos sutrikimą, odos hipopigmentaciją, pigmentines dėmes nuo saulės, juodąją akantozę, balintos kavos spalvos dėmes, melanocitinę hiperplaziją, pigmentinius apgamus, nagų pigmentaciją, dantenų spalvos pakitimą, lūpų pigmentaciją, liežuvio spalvos pakitimą, dantenų hiperpigmentaciją, burnos gleivinės spalvos pakitimą ir gyslainės apgamus.

#### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Pykinimas ir vėmimas pasireiškė atitinkamai 31 % ir 12 % setmelanotidu gydomų pacientų. Dauguma atvejų pykinimas ir vėmimas pasireiškė pradedant gydymą (per pirmą mėnesį), jis buvo lengvas ir dėl jo nebuvo nutrauktas gydymas. Šie reiškiniai buvo laikini ir neturėjo poveikio nurodymų dėl rekomenduojamų kasdienių injekcijų laikymuisi.

#### *Varpos erekcija*

Spontaninė varpos erekcija ir stipresnė erekcija pasireiškė atitinkamai 20 % ir < 8 % setmelanotidu gydomų pacientų vyrų; nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė užsitęsusi erekcija (trunkanti ilgiau kaip 4 valandas), dėl kurios būtų reikėję skubiai atlikti paciento būklės medicininį vertinimą (žr. 4.4 skyrių). Tokių poveikį veikiausiai lemia melanokortino 4 (MC4) receptoriaus stimuliacija nervinėse ląstelėse.

#### Imunogeniškumas

Dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra baltymų arba peptidų, galimai imunogeninių savybių po gydymo setmelanotidu pacientų organizme gali susidaryti antikūnų. Staigaus setmelanotido koncentracijos sumažėjimo, kuris reikštų, kad paciento organizme susidarė antikūnų prieš šį vaistinių preparatą, atvejų nenustatyta. Atliekant klinikinius tyrimus (RM-493-012 ir RM-493-015), teigiami antikūnų prieš setmelanotidą tyrimo rezultatai nustatyti 68 % (19 iš 28) suaugusių pacientų ir vaikų, kuriems buvo diagnozuotas POMC arba LEPR trūkumas, o neigiami rezultatai – 32 % pacientų. 68 % pacientų, kurių antikūnų prieš setmelanotidą tyrimų rezultatai buvo teigiami, patvirtinamosios analizės rezultatai buvo neįtikinami.

Teigiami antikūnų prieš alfa melanocitus stimuliuojantį hormoną (alfa MSH) tyrimo rezultatai nustatyti maždaug 13 % suaugusių pacientų ir vaikų, kuriems buvo diagnozuotas LEPR trūkumas (3 pacientams); antikūnų titras buvo nedidelis ir jų susidarymas buvo neilgalaikis. Iš šių 3 pacientų (13 %), dviems pacientams teigiami rezultatai nustatyti po gydymo IMCIVREE, vienam – prieš gydymą. Nė vienam iš pacientų, kuriam buvo diagnozuotas POMC trūkumas, nenustatyta antikūnų prieš alfa MSH.

Vienam  $\geq 12$  metų BBS sergančiam vaikui nustatyti labai žemo titro antikūnai prieš setmelanotidą.

#### Vaikų populiacija

Setmelanotidą vartojo iš viso 112 vaikų (n=26 nuo 6 iki <12 metų, n=86 nuo 12 iki <18 metų), įskaitant 14 vaikų, kuriems buvo diagnozuotas POMC arba LEPR trūkumo sukeltas nutukimas, kurie dalyvavo pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose (n=6 nuo 6 iki <12 metų, n=8 nuo 12 iki <18 metų) ir 28 BBS sergantys vaikai (n=8 nuo 6 iki <12 metų, n=20 nuo 12 iki <18 metų). Suaugusiųjų ir vaikų populiacijose pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas buvo panašūs.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Setmelanotido perdozavimas gali pasireikšti pykinimu ir varpos erekcija. Perdozavus šio vaistinio preparato, reikėtų taikyti atitinkamas pagalbines priemones, atsižvelgiant į pacientui pasireiškiančius klinikinius požymius ir simptomus. Perdozavimo atveju daugiau kaip 48 valandas arba kol tai yra klinikiniu požiūriu aktualu reikia reguliariai matuoti paciento kraujospūdį ir širdies ritmą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – dar nepriskirta; ATC kodas – A08AA12

#### Veikimo mechanizmas

Setmelanotidas yra selektyvusis MC4 receptorių agonistas. Galvos smegenyse MC4 receptoriai dalyvauja alkio, sotumo ir energijos eikvojimo reguliavimo procesuose. Manoma, kad sergant genolinių formų nutukimu, kuris siejamas su nepakankamu MC4 receptorių aktyvinimu, setmelanotidas atkuria MC4 receptorių reakcijų sekos aktyvumą ir taip mažina alkį ir skatina svorio mažėjimą, mažėjant suvartojamų kalorijų kiekiui bei didėjant išsikvojamam energijos kiekiui.

#### Farmakodinaminis poveikis

##### *Odos pigmentacija*

Setmelanotidas yra selektyvusis MC4 receptorių agonistas, silpniau veikiantis melanokortino 1 (MC1) receptorių. MC1 receptoriai ekspresuojami melanocitų paviršiuje, ir šių receptorių aktyvinimas lemia nuo ultravioletinių spindulių nepriklausomą melanino kaupimąsi ir odos pigmentacijos padidėjimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### POMC, įskaitant PCSK1, trūkumas ir LEPR trūkumas

Setmelanotido saugumas ir veiksmingumas gydant POMC ir LEPR trūkumo sukeltą nutukimą įrodyti atliekant du visiškai tokio pat modelio 1 metų trukmės atvirus pagrindinius tyrimus, kurių kiekvienas apėmė dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą gydymo nutraukimo laikotarpį (angl. *withdrawal period*):

- 1-ame tyrime (RM-493-012) dalyvavo 6 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo diagnozuotas genetiniais tyrimais patvirtinto POMC (įskaitant PCSK1) trūkumo sukeltas nutukimas;
- 2-ame tyrime (RM-493-015) dalyvavo 6 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo diagnozuotas genetiniais tyrimais patvirtinto LEPR trūkumo sukeltas nutukimas.

Atliekant abu tyrimus, suaugusių pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Vaikų svoris vertinant pagal augimo diagramas siekė  $\geq 95$ -ąją procentilę.

Vaistinio preparato dozė buvo titruojama 2–12 savaičių, vėliau 10 savaičių pacientams buvo taikomas gydymas pagal atviro tyrimo modelį. Pacientai, kurie iki atviro tyrimo laikotarpio pabaigos numetė bent 5 kg svorio (arba bent 5 % svorio, jeigu prieš pradėdant gydymą jų svoris buvo <100 kg), toliau dalyvavo dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame 8 savaičių trukmės gydymo nutraukimo tyrime (4 savaites taikytas gydymas placebo, 4 savaites – setmelanotidu). Po gydymo nutraukimo etapo pacientams vėl pradėta taikyti aktyvų gydymą terapinėmis setmelanotido dozėmis, kuris buvo tęsiamas iki 32 savaičių. 21 pacientas (10 atliekant 1-ą tyrimą ir 11 atliekant 2-ą tyrimą) buvo gydomas bent 1 metus ir jie buvo įtraukti į veiksmingumo analizes.

Papildomi patvirtinamieji duomenys buvo surinkti atliekant tyrėjo vadovaujamą tyrimą ir šiuo metu dar neužbaigto tyrimo tęsinio metu.

##### *1-as tyrimas (RM-493-012)*

Atliekant 1-ą tyrimą, 80 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas POMC trūkumo sukeltas nutukimas, atitiko pirminę vertinamąją baigtį, per vienus gydymo setmelanotidu metus numesdami  $\geq 10$  % svorio; 50 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas POMC trūkumo sukeltas nutukimas, per metus nuo gydymo pradžios pasiekė iš anksto apibrėžtą kliniškai reikšmingą  $\geq 25$  % alkio jausmo vertinimo balo sumažėjimą nuo pradinės vertės (11 lentelė).

Atliekant 1-ą tyrimą, nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus vidutinis 25,6 % kūno svorio sumažėjimas nuo pradinio vertinimo. Alkio jausmo pokyčiai buvo vertinami naudojant paciento ir paciento globėjo klausimyną, kuris buvo pildomas kasdien, nurodant stipriausio per praėjusias 24 valandas alkio jausmo stiprumą; šis vertinimas buvo atliekamas praėjus vieniems gydymo metams, į jį įtraukiant  $\geq 12$  metų pacientus. Atliekant 1-ą tyrimą, nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus 27,1 % vidutinis procentinis alkio jausmo sumažėjimas nuo pradinio vertinimo, kuris išreikštas kaip savaitinis vidurkis vertinant praėjusias 24 valandas (12 lentelė).

Nutraukus gydymą setmelanotidu, pacientų, kurie per 10 savaičių atviro tyrimo laikotarpį buvo numetę svorio, per 4 savaičių gydymo placebo laikotarpį kūno svoris (1 pav.) ir vidutinis alkio jausmo vertinimo balas padidėjo.

**11 lentelė. Pacientų, kurių svoris sumažėjo bent 10 %, dalis ir pacientų, kurių kasdien vertinamas alkio jausmas per 1 metus nuo pradinio vertinimo sumažėjo bent 25 %, dalis atliekant 1-ą tyrimą**

Parametras	Statistiniai duomenys	
Pacientai, kurie per 1 metus numetė bent 10 % svorio (N=10)	n (%)	8 (80,0 %)
	90 % PI <sup>1</sup>	(49,31 %, 96,32 %)
	p reikšmė <sup>2</sup>	<0,0001
Pacientai, kurių alkio jausmas per 1 metus nuo pradinio vertinimo sumažėjo bent 25 % (N=8)	n (%)	4 (50,0)
	90 % PI <sup>1</sup>	(19,29, 80,71)
	p reikšmė <sup>1</sup>	0,0004

Pastaba. Į analizės duomenų rinkinį įtraukti pacientai, kuriems buvo suleista bent 1 tiriamojo vaistinio preparato dozė ir kuriems atliktas bent 1 pradinis vertinimas.

1 Naudojant Kloperio–Pirsono (angl. *Clopper-Pearson*) (tikslųjį) metodą.

2 Nulinės hipotezės tikrinimas: pacientų dalis = 5 %.

**12 lentelė. Svorio ir alkio jausmo procentinis pokytis per 1 metus nuo pradinio vertinimo atliekant 1-ą tyrimą**

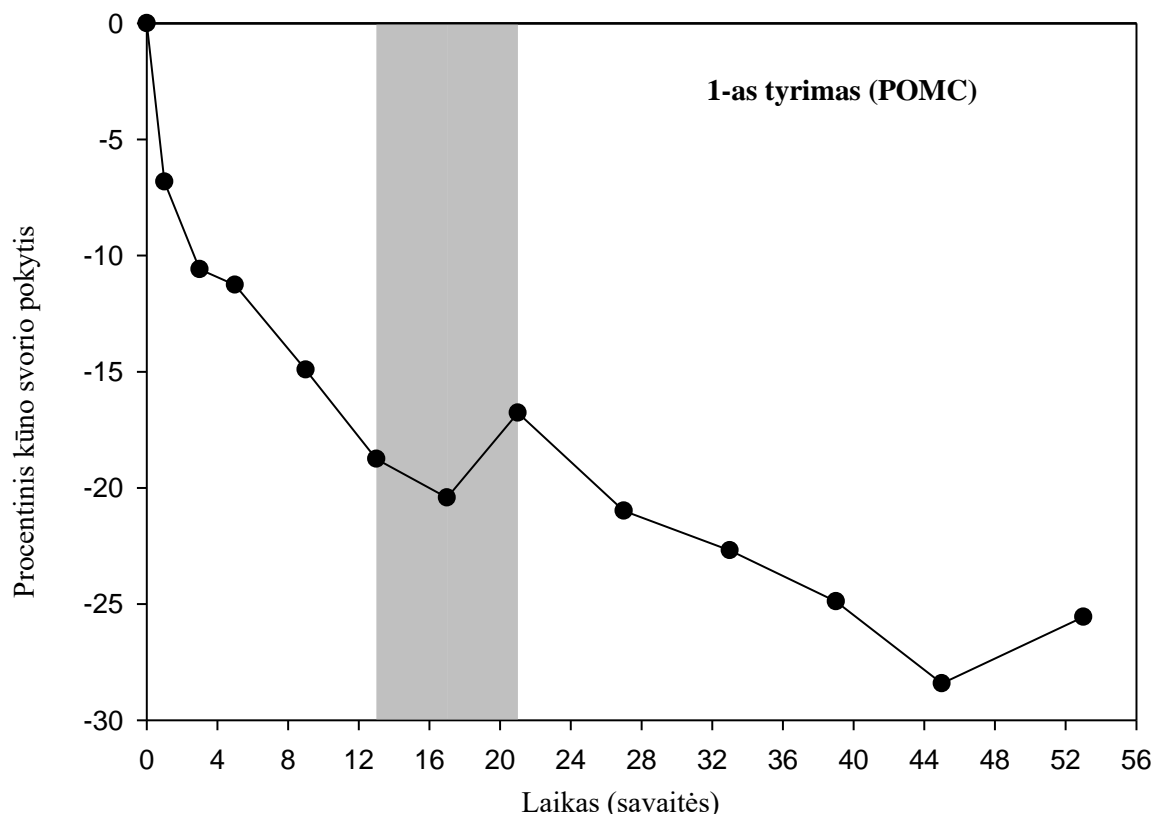
Parametras	Statistiniai duomenys	Kūno svoris (kg) (N=9)	Alkio vertinimo balas <sup>1</sup> (N=7)
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediana	114,7	8,0
	Min, max	55,9, 186,7	7, 9
1 metai	Vidurkis (SN)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediana	82,7	6,0
	Min, max	54,5, 121,8	3, 8
Procentinis pokytis per 1 metus nuo pradinio vertinimo (%)	Vidurkis (SN)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediana	-27,3	-14,29
	Min, max	-35,6, -2,4	-72,2, -1,4
	MK vidurkis	-25,39	-27,77
	90 % PI	(-28,80, -21,98)	(-40,58, -14,96)
	p reikšmė	<0,0001	0,0005

Pastaba. Į šią analizę įtraukti pacientai, kuriems buvo suleista bent viena tiriamojo vaistinio preparato dozė, buvo atliktas bent vienas pradinis vertinimas ir kurie per 12 savaičių atviro tyrimo laikotarpį numetė  $\geq 5$  kg svorio (arba 5 % kūno svorio, jeigu prieš pradėdant gydymą jų svoris buvo <100 kg) ir toliau dalyvavo dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame gydymo nutraukimo tyrime.

Parametras	Statistiniai duomenys	Kūno svoris (kg) (N=9)	Alkio vertinimo balas <sup>1</sup> (N=7)
------------	-----------------------	------------------------	--

<sup>1</sup> Alkio jausmo vertinimas svyruoja nuo 0 iki 10 balų pagal Likerto (angl. *Likert*) skalę; 0 = visiškai nealkanas, 10 = stipriausias alkio jausmas. Alkio jausmo vertinimo balas buvo užrašomas kasdien dienyne, o apskaičiuotas savaitės vertinimo balo vidurkis buvo naudojamas analizei atlikti.

**1 pav. Procentinis kūno svorio pokytis nuo pradinio vertinimo pagal vizitą (1-as tyrimas (N=9))**



*2-as tyrimas (RM-493-015)*

Atliekant 2-ą tyrimą, 46 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas LEPR trūkumo sukeltas nutukimas, atitiko pirminę vertinamąją baigtį, per vienus gydymo setmelanotidu metus numesdami  $\geq 10$  % svorio; 73 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas LEPR trūkumo sukeltas nutukimas, per metus nuo gydymo pradžios pasiekė iš anksto apibrėžtą kliniškai reikšmingą  $\geq 25$  % alkio jausmo vertinimo balo sumažėjimą (13 lentelė).

Atliekant 2-ą tyrimą, nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus vidutinis 12,5 % kūno svorio sumažėjimas nuo pradinio vertinimo. Alkio jausmo pokyčiai buvo vertinami naudojant paciento ir pacientą globėjo klausimyną, kuris buvo pildomas kasdien, nurodant stipriausio per praėjusias 24 valandas alkio jausmo stiprumą; šis vertinimas buvo atliekamas praėjus vieniems gydymo metams, į jį įtraukiant  $\geq 12$  metų pacientus. Atliekant 2-ą tyrimą, nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus 43,7 % vidutinis procentinis alkio jausmo sumažėjimas nuo pradinio vertinimo, kuris išreikštas kaip savaitinis vidurkis vertinant praėjusias 24 valandas (14 lentelė).

Nutraukus gydymą setmelanotidu, pacientų, kurie per 10 savaičių atviro tyrimo laikotarpį buvo numetę svorio, per 4 savaičių gydymo placebo laikotarpį kūno svoris (2 pav.) ir vidutinis alkio jausmo vertinimo balas padidėjo.

**13 lentelė. Pacientų, kurių svoris sumažėjo bent 10 %, dalis ir pacientų, kurių kasdien vertinamas alkio jausmas per 1 metus nuo pradinio vertinimo sumažėjo bent 25 %, dalis atliekant 2-ą tyrimą**

Parametras	Statistiniai duomenys	
Pacientai, kurie per 1 metus numetė bent 10 % svorio (N=11)	n (%)	5 (45,5 %)
	90 % PI <sup>1</sup>	(19,96 %, 72,88 %)
	p reikšmė <sup>2</sup>	0,0002
Pacientai, kurių alkio jausmas per 1 metus nuo pradinio vertinimo sumažėjo bent 25 % (N=11)	n (%)	8 (72,7)
	90 % PI <sup>1</sup>	(43,56, 92,12)
	p reikšmė <sup>1</sup>	<0,0001

Pastaba. Į analizės duomenų rinkinį įtraukti pacientai, kuriems buvo suleista bent 1 tiriamojo vaistinio preparato dozė ir kuriems atliktas bent 1 pradinis vertinimas.

1 Naudojant Kloperio–Pirsono (angl. *Clopper-Pearson*) (tikslųjį) metodą.

2 Nulinės hipotezės tikrinimas: pacientų dalis = 5 %.

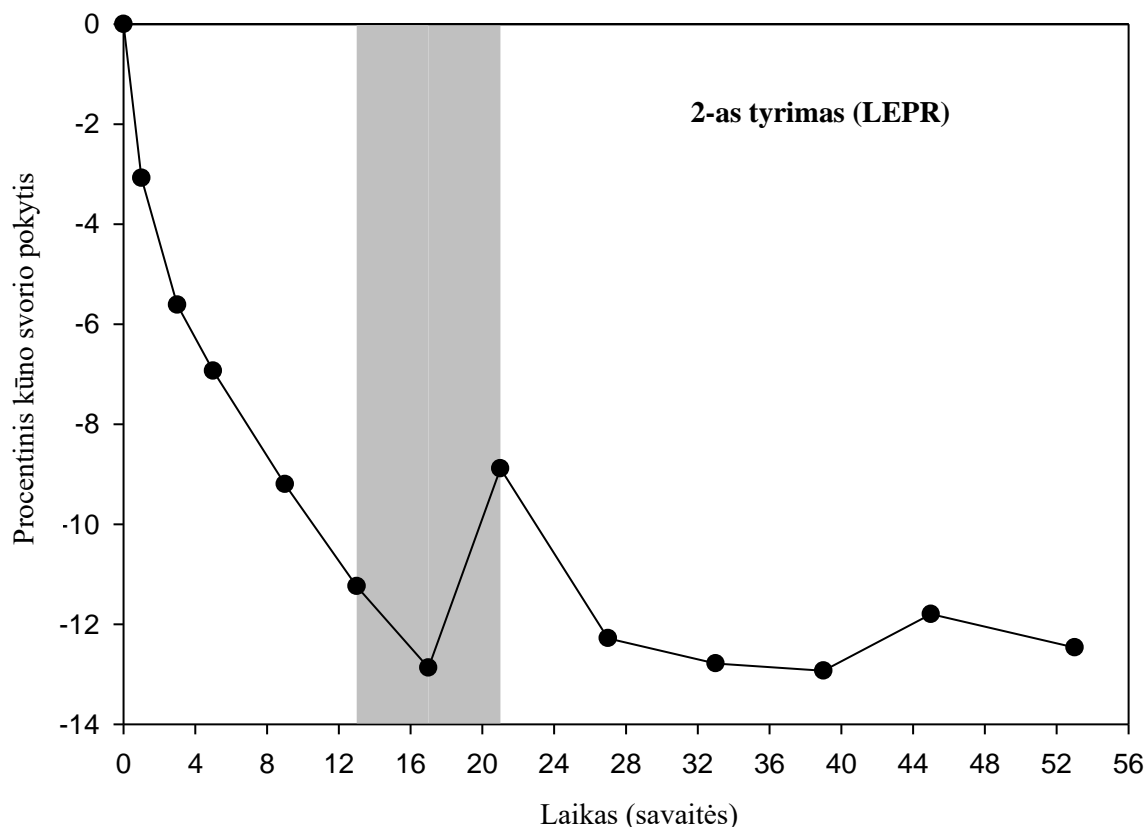
**14 lentelė. Svorio ir alkio jausmo procentinis pokytis per 1 metus nuo pradinio vertinimo atliekant 2-ą tyrimą**

Parametras	Statistiniai duomenys	Kūno svoris (kg) (N=7)	Alkio vertinimo balas <sup>1</sup> (N=7)
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediana	120,5	7,0
	Min, max	89,4, 170,4	6, 8
1 metai	Vidurkis (SN)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediana	104,1	3,0
	Min, max	81,7, 149,9	2, 8
Procentinis pokytis per 1 metus nuo pradinio vertinimo (%)	Vidurkis (SN)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediana	-15,3	-52,7
	Min, max	-23,3, 0,1	-67, 0
	MK vidurkis	-12,47	-41,93
	90 % PI	(-16,10, -8,83)	(-54,76, -29,09)
	p reikšmė	<0,0001	<0,0001

Pastaba. Į šią analizę įtraukti pacientai, kuriems buvo suleista bent viena tiriamojo vaistinio preparato dozė, buvo atliktas bent vienas pradinis vertinimas ir kurie per 12 savaičių atviro tyrimo laikotarpį numetė  $\geq 5$  kg svorio (arba 5 % kūno svorio, jeigu prieš pradėdant gydymą jų svoris buvo <100 kg) ir toliau dalyvavo dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame gydymo nutraukimo tyrime.

<sup>1</sup> Alkio jausmo vertinimas svyruoja nuo 0 iki 10 balų pagal Likerto (angl. *Likert*) skalę; 0 = visiškai nealkanas, 10 = stipriausias alkio jausmas. Alkio jausmo vertinimo balas buvo užrašomas kasdien dienyne, o apskaičiuotas savaitės vertinimo balo vidurkis buvo naudojamas analizei atlikti.

2 pav. Procentinis kūno svorio pokytis nuo pradinio vertinimo pagal vizitą (2-as tyrimas (N=7))



### Bardet-Biedl sindromas

#### 3 tyrimas (RM-493-023)

IMCIVREE saugumas ir veiksmingumas gydant 6 metų ir vyresnius pacientus, kuriems diagnozuotas nutukimas dėl BBS, buvo įvertintas 1 metų trukmės klinikiniam tyrimui, kuriame buvo 14 savaičių placebo kontroliuojamas laikotarpis (3-as tyrimas [RM-493-023]). Tyrimo dalyvavo 6 metų ir vyresni pacientai, kuriems diagnozuotas nutukimas ir BBS. Suaugusių pacientų KMI buvo  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Vaikų KMI pagal amžių ir lytį buvo  $\geq 97$  procentilio, taikant augimo diagramos vertinimus.

Tinkami pacientai dalyvavo 14 savaičių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo gydymo laikotarpiu (1 laikotarpis), po kurio sekė 38 savaičių atviras gydymo laikotarpis (2 laikotarpis), kurio metu visi pacientai vartojo setmelanotidą. Kad tyrimas išliktų koduotas per 2 laikotarpius, per pirmąsias dvi 1 ir 2 laikotarpių savaites dozė buvo titruojama iki fiksuotos 3 mg dozės. 32 pacientai buvo gydomi mažiausiai 1 metus ir buvo įtraukti į veiksmingumo analizę.

3 tyrimo 35,7 %  $\geq 12$  metų pacientų, sergančių BBS, ir 46,7 %  $\geq 18$  metų pacientų, sergančių BBS, pasiekė pirminę vertinamąją baigtį, ir po 1 metų gydymo setmelanotidu jų svoris sumažėjo  $\geq 10$  % (15 lentelė). IMCIVREE poveikis kūno svoriui pacientams, kurie tyrėjo vertinimu turėjo kognityvinių sutrikimų, buvo panašus į pacientų, neturėjusių kognityvinių sutrikimų.

3 tyrimo  $< 12$  metų BBS sergantiems pacientams maždaug 52 savaites gydant setmelanotidu, kliniškai reikšmingai (100 % pacientų) sumažėjo KMI Z įvertis, o  $\geq 12$  ir  $< 18$  metų pacientams rezultatai buvo nuoseklūs.  $< 18$  metų pacientų vidutinio KMI Z įverčio sumažėjimas, palyginti su pradiniu vidurkiu, buvo 0,75, o vidutinis 95 procentilio KMI pagal amžių ir lytį sumažėjimas procentais, palyginti su pradiniu vidurkiu, buvo 17,3 %.

12 metų ir vyresni pacientai, kurie galėjo patys pranešti apie savo alkį, dienyne įrašė savo dienos didžiausią alkį, kuris vėliau buvo įvertintas kasdienio alkio klausimyno 2 punktu. Alkis buvo vertinamas 11 balų skalėje nuo 0 („visiškai nealkanas“) iki 10 („labiausiai alkanas“). 3 tyrimo buvo



nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai reikšmingas vidutinis 30,5 % procentinis sumažėjimas po 1 metų didžiausio (stipriausio) alkio atžvilgiu, palyginti su pradiniu vertinimu (16 lentelė).

**15 lentelė. Kūno svoris (kg): visų pacientų, BBS sergančių ≥ 12 metų pacientų ir BBS sergančių ≥ 18 metų pacientų proporcinė dalis, kurių svoris per 1 metus sumažėjo ne mažiau kaip 10 %, palyginti su pradiniu vertinimu (3 tyrimas [visa analizės grupė])**

Parametras	Statistiniai duomenys <sup>1</sup>	≥ 12 metų pacientai	≥ 18 metų pacientai
Pacientai, kurių svoris per 1 metus sumažėjo ne mažiau kaip 10 %	N	28	15
	%	35,7	46,7
	95 % PI <sup>1</sup>	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	p reikšmė	0,0002	0,0003

<sup>1</sup> Apskaičiuotasis %, 95 % pasikliautinis intervalas ir p reikšmė yra pagrįsti Rubino taisykle. P reikšmė yra vienpusė ir lyginama su alfa = 0,025.

**16 lentelė. Kasdienio alkio įverčiai – pokytis nuo pradinio vertinimo po 1 metų visiems pacientams ir ≥ 12 metų BBS sergantiems pacientams (3 tyrimas [visa analizės grupė])**

Laiko taškas	Statistiniai duomenys	≥ 12 metų pacientai
Pradinis vertinimas	N	14
	Vidurkis (SN)	6,99 (1,893)
	Mediana	7,29
	Min., maks.	4,0, 10,0
52 savaitė	N	14
	Vidurkis (SN)	4,87 (2,499)
	Mediana	4,43
	Min., maks.	2,0, 10,0
Pokytis 52 savaitę	N	14
	Vidurkis (SN)	-2,12 (2,051)
	Mediana	-1,69
	Min., maks.	-6,7, 0,0
	95 % PI <sup>1</sup>	-3,31, -0,94
	p reikšmė <sup>1</sup>	0,0010
Procentinis pokytis 52 savaitę	N	14
	Vidurkis (SN)	-30,45 (26,485)
	Mediana	-25,00
	Min., maks.	-77,0, 0,0
	95 % PI <sup>1</sup>	-45,74, -15,16
	p reikšmė <sup>1</sup>	0,0004

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; maks. = maksimalus; min. = minimalus; SN = standartinis nuokrypis,

<sup>1</sup> 95 % PI ir p reikšmė yra pagrįsti Rubino taisykle; p reikšmė yra vienpusė.

Pastaba. Pradinis vertinimas yra paskutinis vertinimas prieš pradant gydymą setmelanotidu abiejuose tyrimuose

Pastaba. Kasdienio alkio klausimynas neduodamas pildyti jaunesniems nei 12 metų pacientams arba pacientams, tyrėjo vertinimu turintiems kognityvinį sutrikimą.

Bendrų skaitinių kardiometabolinių parametų, tokių kaip kraujospūdis, lipidai, glikemijos parametrai ir juosmens apimtis, pagerėjimas taip pat rodo IMCIVREE poveikį svorio sumažėjimui.

**Vaikų populiacija**

Atliekant klinikinius tyrimus, pradinio vertinimo metu 42 iš setmelanotidu gydomų pacientų buvo 6–17 metų amžiaus (14 pacientų turėjo POMC, PCSK1 arba LEPR trūkumą, o 28 pacientai sirgo BBS). Apskritai, setmelanotido veiksmingumas ir saugumas šioms jaunesniems pacientams buvo panašūs į nustatytus tiriant jo poveikį vyresniems pacientams. Šioje populiacijoje nustatytas reikšmingas KMI sumažėjimas. Tyrimo laikotarpiu dar augančių pacientų lytinis brendimas ir ūgio augimas nesutriko.

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti setmelanotido tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant apetito ir bendruosius mitybos sutrikimus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiekus pastovią koncentraciją, setmelanotido vidutinė  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{tau}$  ir žemiausias koncentracijos taškas kitu požiūriu sveikiems savanoriams, kuriems diagnozuotas nutukimas (N=6), po oda kartą per parą 12 savaitių leidžiant 3 mg dozę siekė atitinkamai 37,9 ng/ml, 495 val.\*ng/ml ir 6,77 ng/ml. Pastovioji setmelanotido koncentracija plazmoje susidarė per 2 dienas, kartą per parą leidžiant po 1–3 mg setmelanotido. Vartojant kartą per parą 12 savaitių, sisteminėje kraujotakoje susikaupė maždaug 30 % setmelanotido. Po oda suleidus kelias siūlomą intervalą atitinkančias dozes (1–3 mg), setmelanotido AUC ir  $C_{max}$  didėjo proporcingai.

Buvo sukurtas populiacinis farmakokinetikos (FK) modelis, sudarytas yra 120 tiriamųjų, dalyvavusių 8 tyrimuose su kitu požiūriu sveikais savanoriais, kuriems diagnozuotas nutukimas, arba pacientais, kuriems buvo diagnozuoti retos nutukimą lemiančios genetinės ligos. Tyrimo populiaciją sudarė 51 vyriškos lyties ir 69 moteriškos lyties pacientai, kurių amžius svyravo nuo 10 iki 65 metų, o svoris – nuo 55,9 iki 209 kg. Į duomenų rinkinį įtraukti 4 vaikai nuo 10 iki <12 metų ir 19 paauglių nuo 12 iki <17 metų. Tyrimuose dalyvavo 29 kitu požiūriu sveiki nutukę savanoriai ir 91 pacientas, kuriems buvo nustatytos retos nutukimą lemiančios genetinės ligos.

### Absorbcija

Setmelanotido suleidus po oda, jo pastovioji koncentracija plazmoje didėjo iš lėto, o  $t_{max}$ , per kurį po injekcijos susidarė didžiausia koncentracija, mediana siekė 8,0 val. Setmelanotido absoliutaus biologinio prieinamumo jo suleidus po oda tyrimų su žmonėmis neatlikta. Remiantis populiaciniu FK modeliu apskaičiuotas kintamumas tarp pavienių tiriamųjų (VK %) siekė 28,7 %. (CL/F), o kintamumas kiekvieno paciento atveju siekė 27,6 %.

BBS sergančių pacientų setmelanotido FK duomenys buvo panašūs į pacientų, kuriems buvo diagnozuotas POMC, PCSK1 ir LEPR trūkumas, o tai rodo, kad vien ligos būklė neturi įtakos setmelanotido FK.

### Pasiskirstymas

Remiantis populiaciniu FK modeliu apskaičiuotas vidutinis menamas setmelanotido pasiskirstymo tūris po oda leidžiant 3 mg setmelanotido kartą per parą yra 48,7 l. Prie žmogaus plazmos baltymų jungiasi 79,1 % setmelanotido.

*In vitro* tyrimais nustatyta, kad setmelanotidas nėra OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ir OCT2 substratas.

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, labai mažai tikėtina, kad setmelanotidas būtų P-gp ar BCRP substratas.

### Biotransformacija

Atrodo, kad setmelanotidas nemetabolizuojamas žiurkių, beždžionių ir žmogaus kepenų mikrosomose ar hepatocituose ir inkstų mikrosomose.

### Eliminacija

Setmelanotido efektyviosios pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) buvo maždaug 11 valandų. Remiantis populiaciniu FK modeliu apskaičiuotas bendras pastovusis setmelanotido klirensas po oda leidžiant 3 mg setmelanotido kartą per parą yra 4,86 l/val.

Po oda leidžiant 3 mg setmelanotido kartą per parą, per 24 val. dozavimo intervalą su šlapimu iš organizmo nepakitusia forma pasišalino maždaug 39 % suleistos setmelanotido dozės.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Po oda suleidus kelias siūlomą intervalą atitinkančias dozes (1–3 mg), setmelanotido AUC ir  $C_{max}$  didėjimas buvo daugmaž tiesiškai priklausomas nuo dozės.

### Ypatingos populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

Buvo įvertintas setmelanotido poveikis vaikų populiacijos pacientams (6–17 metų). Remiantis populiacinėmis FK analizėmis atlikta simuliacija leidžia manyti, kad vaistinio preparato ekspozicija jaunų pacientų (kurie, be kita ko, yra mažesnio kūno svorio) organizme yra šiek tiek didesnė; jos duomenimis galima pagrįsti vaistinio preparato dozavimą 6 metų ir vyresniems pacientams.

#### *Senyvų pacientų populiacija*

Turimi nedidelės senyvų pacientų imties duomenys rodo, kad žymių setmelanotido ekspozicijos pokyčių vyresnio amžiaus pacientams nebuvo. Tačiau šių duomenų yra per mažai, kad būtų galima daryti konkrečias išvadas.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Farmakokinetinė analizė parodė, kad pacientams, turintiems lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, setmelanotido klirensas (CL / F) buvo atitinkamai 12 %, 26 % ir 49 % mažesnis, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali.

#### *POMC, įskaitant PCSK1, trūkumas ir LEPR trūkumas*

Pacientams, turintiems lengvą (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG]) 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (aGFG 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dozės koreguoti nereikia. Dozę rekomenduojama koreguoti pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (aGFG 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (žr. 4.2 skyrių). Setmelanotido negalima vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (aGFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (žr. 4.2 skyrių).

#### *Bardet-Biedl sindromas*

Pacientams, turintiems lengvą (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] – 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimą (aGFG – 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dozės koreguoti nereikia. Dozę rekomenduojama koreguoti pacientams, turintiems sunkų inkstų veiklos sutrikimą (aGFG – 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (žr. 4.2 skyrių). Setmelanotido negalima vartoti pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (aGFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (žr. 4.2 skyrių).

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Setmelanotidas yra stabilus žmogaus, žiurkių ir beždžionių hepatocituose, todėl tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. IMCIVREE negalima vartoti pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi.

#### *Kūno svoris*

Setmelanotido CL/F skyrėsi priklausomai nuo kūno svorio pagal nekintamą alometrinį ryšį.

#### *Lytis*

Jokių su lytimi susijusių kliniškai reikšmingų setmelanotido farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

### **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, kancerogeniškumo, vaisingumo, teratogeniškumo arba postnatalinio vystymosi iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant poveikio vystymuisi ir reprodukcijai tyrimą su triušiais, setmelanotidu gydomų vaikingų triušių grupėje nustatyta daugiau embriono ir vaisiaus rezorbcijos persileidimo po implantacijos atvejų. Šie reiškiniai siejami su kraštutiniu patelės suėdamo maisto kiekio sumažėjimu, kuris susijęs su pagrindiniu farmakodinaminiu setmelanotido poveikiu. Atliekant poveikio vystymui ir reprodukcijai tyrimą su žiurkėmis, panašaus suėdamo kiekio sumažėjimo ar su tuo susijusių embriono ar vaisiaus žūties atvejų nenustatyta. Teratogeninio poveikio nenustatyta nė vienos rūšies gyvūnams.

Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą su žiurkėmis, etape prieš nujunkimą, praėjus 2 valandoms po poodinės injekcijos, žiurkių patelių piene nustatyta nuo dozės priklausoma setmelanotido koncentracija. Naudojant bet kokią setmelanotido dozę, žindomų žiurkių jauniklių plazmoje kiekybiškai įvertinamos setmelanotido koncentracijos nenustatyta.

Priešingai nei tiriant primatus, žiurkėms ir miniatiūrinėms kiaulėms nustatytas kintamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, pvz., pagreitėjęs širdies ritmas ir padidėjęs kraujospūdis. Kokios priežastys lėmė šiuos skirtumus tarp gyvūnų rūšių vis dar neaišku. Atliekant tyrimus su žiurkėmis nustatytas nuo dozės priklausomas setmelanotido poveikis širdies ritmui ir kraujospūdžiui buvo susietas su simpatinės nervų sistemos tonuso padidėjimu; po kartotinių dozių šis poveikis laipsniškai mažėjo.

Po ilgalaikio skyrimo suaugusioms žiurkėms ir beždžionėms gyslainės rezginyje nustatyta minimali citoplazmos vakuolizacija, susijusi su pagalbine medžiaga mPEG-DSPE. Gyslainės rezginio vakuolizacijos nenustatyta lytiškai nesubrendusioms žiurkėms, kurios setmelanotidu / mPEG-DSPE buvo gydomos nuo 7-os iki 55-os dienos po gimimo, mPEG-DSPE dozei 9,5 karto viršijant žmonėms numatytą dozę, kai setmelanotidas vartojamas po 3 mg, skaičiuojant pagal mg/m<sup>2</sup> per parą.

Remiantis turimais kancerogeniškumo tyrimų su Tg.rasH2 pelėmis duomenimis, setmelanotidas / mPEG-DSPE nekelia vėžio rizikos pacientams, pagal AUC setmelanotidui taikant saugumo ribą 17, o mPEG-DSPE taikant dozės ribą 16, apskaičiuotą pagal mg/m<sup>2</sup> per parą, kai vartojama klinikinė 3 mg paros dozė. Kadangi remiantis turimais setmelanotido iiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenimis nenustatyta jokių kancerogeniškumo potencialą patvirtinančių duomenų, 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas su žiurkėmis neatliktas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

N-(karbonil-metoksipolietileno glikolis 2000)-1,2-distearoil- glicero-3-fosfoetanolamino natrio druska (mPEG-2000-DSPE)

Karmeliozės natrio druska

Manitolis

Fenolis

Benzilo alkoholis

Dinatrio edetas

Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

*Po pirmojo atidarymo*

28 dienos arba iki galiojimo termino pabaigos (atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau).

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vartojamas tirpalas 28 dienas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 2 °C – 30 °C temperatūroje.

Dėl mikrobiologinių ypatumų, atidarius flakoną, vaistinį preparatą 2 °C – 30 °C temperatūroje galima laikyti ne ilgiau kaip 28 dienas. Už kitas vartojamo vaistinio preparato laikymo sąlygas ir saugojimo terminus atsakingas vartotojas.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytus flakonų iki 30 dienų galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C kambario temperatūroje.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo skaidraus stiklo daugiadozis 2R flakonas su bromobutilo kamščiu ir aliuminio dangteliu.

Pakuotės:

- 1 daugiadozis flakonas;
- 10 daugiadozių flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

IMCIVREE reikia išimti iš šaldytuvo likus maždaug 15 minučių iki atliekamos injekcijos . Arba pacientai gali sušildyti vaistinį preparatą, 60 sekundžių atsargiai sukiodami flakoną rankose.

Prieš atliekant injekciją, reikia apžiūrėti IMCIVREE; jeigu vaistinis preparatas drumstas arba jame yra kietųjų dalelių, jo vartoti negalima.

Jeigu IMCIVREE laikytas aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, jo negalima vartoti ir jį reikia išmesti.

Siekiant išvengti taršos, kiekvienai injekcijai visada reikia naudoti naują švirkštą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1564/0001

EU/1/21/1564/0002

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2021 m. liepos 16 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijos (-ų) išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (*žr. I priedą: Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrius*).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS  
IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMCIVREE 10 mg/ml injekcinis tirpalas  
setmelanotidas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 10 mg setmelanotido viename mililitre injekcinio tirpalo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: mPEG-2000-DSPE, karmeliozės natrio druska, manitolis, fenolis, benzilo alkoholis, dinatrio edetatas, injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

1 daugiadozis flakonas (1 ml).  
10 daugiadozių flakonų (1 ml).

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytas flakonas  
Laikyti šaldytuve.

Po pirmojo atidarymo  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Išmesti po 28 dienų.  
Atidarymo data:

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

IMCIVREE

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

IMCIVREE 10 mg/ml injekcija  
setmelanotidas  
Leisti po oda

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

Daugiadozis flakonas (1 ml)

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### IMCIVREE 10 mg/ml injekcinis tirpalas setmelanotidas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje**

1. Kas yra IMCIVREE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IMCIVREE
3. Kaip vartoti IMCIVREE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IMCIVREE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra IMCIVREE ir kam jis vartojamas**

IMCIVREE sudėtyje yra veikliosios medžiagos setmelanotido. Jis skiriamas suaugusiems ir vaikams nuo 6 metų gydyti nutukimą, kurį lemia tam tikros genetinės ligos, veikiančios tai, kaip galvos smegenys kontroliuoja alkio jausmą.

Šiuo vaistu gydomos šios genetinės ligos:

- Bardet-Biedl sindromas (BBS)
- proopiomelanokortino (angl. *POMC*) trūkumo sukeltas nutukimas;
- 1 tipo proproteino konvertazės subtilizino/keksino (angl. *PCSK1*) trūkumo sukeltas nutukimas;
- leptino receptoriaus (angl. *LEPR*) trūkumo sukeltas nutukimas.

Šiomis ligomis sergančių žmonių organizme nėra tam tikrų natūralių medžiagų, kurios kontroliuoja apetitą, arba šios medžiagos netinkamai veikia. Dėl to stiprėja alkio jausmas, o tai lemia nutukimą. Šis vaistas padeda atkurti apetito kontrolę ir palengvina ligos simptomus.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant IMCIVREE**

##### **IMCIVREE vartoti negalima**

- jeigu yra alergija setmelanotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš pradėdami vartoti IMCIVREE.

Prieš Jums pradėdant gydymą ir gydymo šiuo vaistu laikotarpiu, Jūsų gydytojas turėtų apžiūrėti, ar ant Jūsų odos nėra kokių nors žymių arba patamsėjimų. Vartojant šį vaistą, ant Jūsų odos gali atsirasti

daugiau dėmių arba patamsėjusių plotelių. Toks prieš pradedant gydymą atliekamas patikrinimas padės Jums pastebėti pradėjus vartoti šį vaistą atsiradusias naujas dėmes.

Vartojant šį vaistą, labai dažnai pacientams pasireiškia spontaninė varpos erekcija (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10). Jeigu erekcija nepraeitų ilgiau kaip 4 valandas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Negydant užsitęsusios erekcijos (priapizmo), ateityje Jums gali būti sunkiau pasiekti erekciją.

### **Vaikams**

Neduokite šio vaisto jaunesniems nei 6 metų vaikams, nes nėra informacijos apie šio vaisto vartojimą tokio amžiaus vaikų populiacijoje.

### **Kiti vaistai ir IMCIVREE**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

IMCIVREE nerekomenduojama vartoti nėštumo metu arba mėginant pastoti, nes neatlikta šio vaisto poveikio tyrimų su nėščiosiomis. Svorio mažėjimas nėštumo metu gali pakenkti kūdikiui.

Jeigu žindote, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas aptars su Jumis IMCIVREE vartojimo šiuo laikotarpiu naudą ir keliamą riziką.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas neturėtų turėti jokio poveikio Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

### **IMCIVREE sudėtyje yra benzilo alkoholio**

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 10 mg benzilo alkoholio, o tai atitinka 1 mg kiekvienam Jums paskirtos dozės miligramui.

Benzilo alkoholis gali sukelti alergines reakcijas.

Jeigu Jūs esate nėščia arba žindote, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Tai svarbu dėl to, kad benzilo alkoholis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

Jeigu Jūs sergate kepenų arba inkstų liga, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Tai svarbu dėl to, kad benzilo alkoholis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

### **IMCIVREE sudėtyje yra natrio**

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jame iš esmės nėra natrio.

## **3. Kaip vartoti IMCIVREE**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

IMCIVREE leidžiamas po oda, kartą per parą, dienos pradžioje. Šis vaistas skirtas vartoti ilgą laiką.

Dėl vaisto dozės, kurią turėtumėte leisti, Jus pakonsultuos Jūsų gydytojas.

**Proopiomelanokortino trūkumo sukeltas nutukimas, 1 tipo prooproteino konvertazės subtilizino / keksino trūkumo sukeltas nutukimas ir leptino receptoriaus trūkumo sukeltas nutukimas.**



**Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams** rekomenduojamos dozės:

Gydymo savaitė	Paros dozė (mg)	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2 savaitė	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Nuo 3 savaitės	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Jeigu dozė nepakankama, o šalutinis poveikis yra priimtinas	2,5 mg kartą per parą	0,25 ml kartą per parą
Jeigu dozė nepakankama, o šalutinis poveikis yra priimtinas	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

**Vaikams nuo 6 iki <12 metų** rekomenduojamos dozės:

Gydymo savaitė	Paros dozė (mg)	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2-a savaitė	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
3–5-a savaitė	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Nuo 6-os savaitės	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Jeigu dozė nepakankama, o šalutinis poveikis yra priimtinas	2,5 mg kartą per parą	0,25 ml kartą per parą

Pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo inkstų liga, dozavimo režimo keisti nereikia.

**Suaugusiesiems ir 12-17 metų vaikams**, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, rekomenduojamos dozės yra tokios:

Gydymo savaitė	Paros dozė mg	Kiekis, kurį reikia suleisti
1-2-a savaitė	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
Nuo 3-os savaitės (jei šalutinis poveikis priimtinas)	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Jei dozės nepakanka ir šalutinis poveikis priimtinas	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Jei dozės nepakanka ir šalutinis poveikis priimtinas	2,5 mg kartą per parą	0,25 ml kartą per parą
Jei dozės nepakanka ir šalutinis poveikis priimtinas	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

Jeigu pradinės 0,5 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 0,25 mg (0,025 ml). Jei 0,25 mg kartą per parą vartojamos dozės šalutinis poveikis yra priimtinas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei po pradinę dozės kitos dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, dozė sumažinama iki ankstesnės dozės. Jei sumažintos dozės šalutinis poveikis yra gerai toleruojamas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei 3 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 2,5 mg ir toliau vartosite šią dozę.

**Nuo 6 metų iki mažiau nei 12 metų vaikams**, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, rekomenduojamos dozės yra tokios:

Gydymo savaitė	Paros dozė mg	Kiekis, kurį reikia suleisti
1-2-a savaitė	0,25 mg kartą per parą	0,025 ml kartą per parą
3-5 savaitės (jei šalutinis poveikis priimtinas)	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
Nuo 6-os savaitės (jei šalutinis poveikis priimtinas)	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą

Jei dozės nepakanka ir šalutinis poveikis priimtinas	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
--	---------------------	-----------------------

Jei pradinės 0,25 mg kartą dozės šalutinis poveikis nepriimtinas, gydymą reikia nutraukti.

Jei po pradinės dozės kitos dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, dozė sumažinama iki ankstesnės dozės. Jei sumažintos dozės šalutinis poveikis yra gerai toleruojamas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei 2 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 1 mg ir toliau vartosite šią dozę.

### **Bardet-Biedl sindromas**

**Suaugusiesiems ir 16 metų bei vyresniems vaikams** rekomenduojamos dozės:

Gydymo savaitė	Paros dozė (mg)	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2 savaitė	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Nuo 3 savaitės (jei šalutinis poveikis yra priimtinas)	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

Jei pradinės 2 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 1 mg (0,1 ml). Jei 1 mg kartą per parą vartojamos dozės šalutinis poveikis yra priimtinas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei po pradinės dozės kitos dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, dozė sumažinama iki ankstesnės dozės. Jei sumažintos dozės šalutinis poveikis yra gerai toleruojamas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei 3 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 2 mg ir toliau vartosite šią dozę.

**Vaikams nuo 6 iki mažiau nei 16 metų** rekomenduojamos tokios dozės:

Gydymo savaitė	Paros dozė (mg)	Kiekis, kurį reikia suleisti
1 savaitė	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
2 savaitė (jei šalutinis poveikis yra priimtinas)	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą
Nuo 3 savaitės (jei šalutinis poveikis yra priimtinas)	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

Jei pradinės 1 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 0,5 mg (0,05 ml). Jei 0,5 mg dozės šalutinis poveikis yra priimtinas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei po pradinės dozės kitos dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, dozė sumažinama iki ankstesnės dozės. Jei sumažintos dozės šalutinis poveikis yra gerai toleruojamas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei 3 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 2 mg ir toliau vartosite šią dozę.

Pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo inkstų liga, dozavimo režimo keisti nereikia.

**Suaugusiesiems ir 16–17 metų vaikams**, turintiems sunkų inkstų veiklos sutrikimą, rekomenduojamos dozės:

Gydymo savaitė	Paros dozė (mg)	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2 savaitė	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
Nuo 3 savaitės (jei šalutinis poveikis yra priimtinas)	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Jeigu dozė nepakankama, o šalutinis poveikis yra	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą

priimtinas		
Jeigu dozė nepakankama, o šalutinis poveikis yra priimtinas	2,5 mg kartą per parą	0,25 ml kartą per parą
Jeigu dozė nepakankama, o šalutinis poveikis yra priimtinas	3 mg kartą per parą	0,3 ml kartą per parą

Jei pradinės 0,5 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 0,25 mg (0,025 ml). Jei 0,25 mg kartą per parą vartojamos dozės šalutinis poveikis yra priimtinas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei po pradinės dozės kitos dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, dozė sumažinama iki ankstesnės dozės. Jei sumažintos dozės šalutinis poveikis yra gerai toleruojamas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei 3 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 2,5 mg ir toliau vartosite šią dozę.

**Vaikams nuo 6 iki mažiau nei 16 metų**, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, rekomenduojamos dozės:

Gydymo savaitė	Paros dozė (mg)	Kiekis, kurį reikia suleisti
1–2 savaitė	0,25 mg kartą per parą	0,025 ml kartą per parą
3–5 savaitės (jei šalutinis poveikis yra priimtinas)	0,5 mg kartą per parą	0,05 ml kartą per parą
Nuo 6 savaitės (jei šalutinis poveikis yra priimtinas)	1 mg kartą per parą	0,1 ml kartą per parą
Jeigu dozė nepakankama, o šalutinis poveikis yra priimtinas	2 mg kartą per parą	0,2 ml kartą per parą

Jei pradinės 0,25 mg dozės šalutinis poveikis yra nepriimtinas, gydymą reikia nutraukti.

Jei po pradinės dozės kitos dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, dozė sumažinama iki ankstesnės dozės. Jei sumažintos dozės šalutinis poveikis yra gerai toleruojamas, dozės titravimas tęsiamas.

Jei 2 mg dozės sukeltas šalutinis poveikis yra nepriimtinas, ji sumažinama iki 1 mg ir toliau vartosite šią dozę.

Jūsų gydytojas turėtų reguliariai tikrinti, ar veiksmingas šis vaistas; esant būtinybei, gydytojas gali pakoreguoti vaisto dozę. Gydant augančius vaikus ir paauglius, reikėtų stebėti poveikį svorio mažėjimui, taip pat poveikį šių pacientų augimui ir raidai.

Šis vaistas skirtas vartoti ilgą laiką. Vaistą nutraukus ar vartojant nereguliariai, gali atsinaujinti arba pasunkėti Jums pasireiškiantys simptomai. Stenkitės griežtai laikytis vaisto vartojimo grafiko, kaip nurodyta Jūsų gydytojo arba vaistininko.

### **Kaip suleisti IMCIVREE**

IMCIVREE leidžiamas į riebalinį sluoksnį po oda pilvo srityje. Jūsų gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas parodys Jums, kaip tai padaryti. Gerai išmokę atlikti injekciją sau arba savo vaikui, Jūs galėsite tai daryti namuose.

IMCIVREE turėtų būti leidžiamas dienos pradžioje, kad alkio jausmas būtų kuo stipriau slopinamas būdravimo laikotarpiu. IMCIVREE galima vartoti neatsižvelgiant į laiką, kada valgoma.

Prieš leisdami IMCIVREE, atidžiai perskaitykite toliau pateiktus nurodymus.

### **1 žingsnis. Pasiruoškite injekcijai**

- Pasiimkite priemones, kurių Jums reikės, ir pasidėkite jas ant švaraus, plokščio paviršiaus.

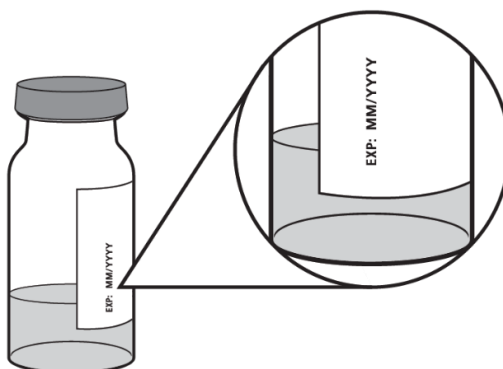
Jums reikės šių atskirai tiekiamų priemonių:



- Nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
- Praplėškite dviejų alkoholiu suvilgytų tamponų ir marlinio tvarščio maišelius.

## 2 žingsnis. Apžiūrėkite flakoną

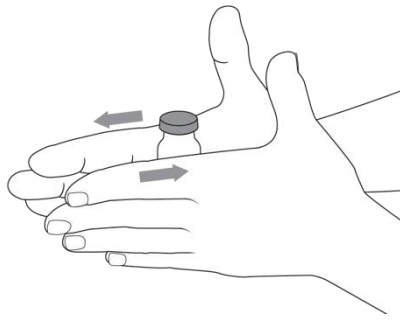
- Patikrinkite flakono etiketėje po „EXP“ nurodytą tinkamumo laiką: MMMM-mm.



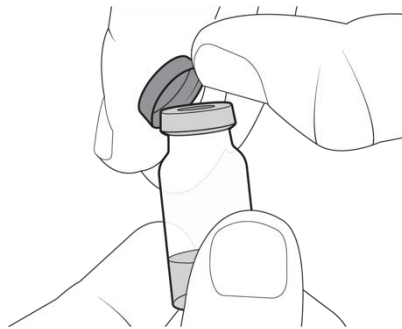
- Skystis turėtų būti skaidrus arba gelsvos spalvos.
- Nenaudokite jo, jeigu:
  - pasibaigęs tinkamumo laikas;
  - skystis yra drumstas;
  - flakone plūduriuoja kietosios dalelės;
  - naujo flakono plastikinis dangtelis pažeistas arba jo nėra;
  - flakonas buvo laikomas aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje.

## 3 žingsnis. Paruoškite flakoną

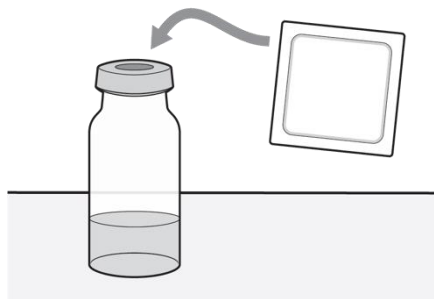
- Prieš naudojant vaistą, reikia palaukti, kad flakonas sušiltų iki kambario temperatūros. Tuo tikslu flakoną galima ištraukti iš šaldytuvo likus 15 minučių iki injekcijos arba 60 sekundžių atsargiai pasukti flakoną rankose.
  - Nenaudokite šilto vandens, mikrobangų krosnelės ar kitų priemonių flakonui pašildyti.
  - Nekratykite flakono.



- Jeigu naudojate naują flakoną, nuimkite plastikinį dangtelį ir išmeskite jį kartu su buitėmis atliekomis.



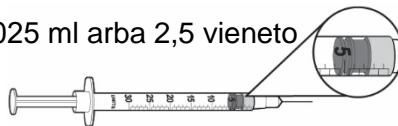
- Alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite flakono pilko kamščio paviršių. Panaudotą tamponą išmeskite kartu su buitėmis atliekomis.
- Neištraukite flakono kamščio.



#### 4 žingsnis. Paruoškite švirkštą

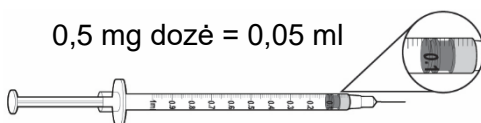
- 0,25 mg (0,025 ml arba 2,5 vieneto) dozėms naudokite 0,3 ml švirkštą su 0,5 (pusės) dozavimo padalomis ir 29–31 dydžio, 6–13 mm ilgio adatą, tinkamą atlikti injekciją po oda.

0,25 mg dozė = 0,025 ml arba 2,5 vieneto

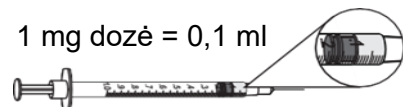


- 0,5–3 mg (0,05–0,3 ml) dozėms naudokite 1 ml švirkštą su 0,01 ml dozavimo padalomis ir 28–29 dydžio, 6–13 mm ilgio adatą, tinkamą atlikti injekciją po oda.

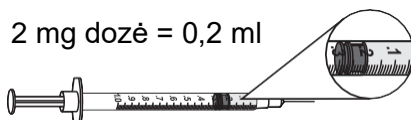
0,5 mg dozė = 0,05 ml



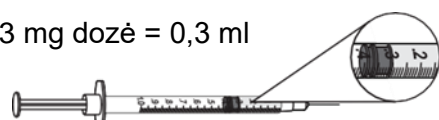
1 mg dozė = 0,1 ml



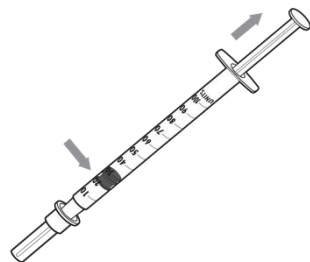
2 mg dozė = 0,2 ml



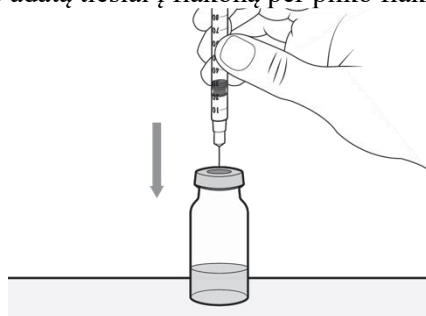
3 mg dozė = 0,3 ml



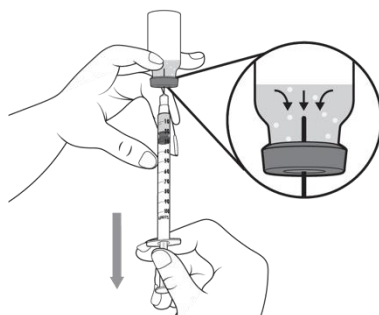
- Nenuimkite apsauginio adatos dangtelio ir ištraukite stūmoklį, kad švirkštas prisipildytų tiek oro, kiek vaisto Jums reikės suleisti.



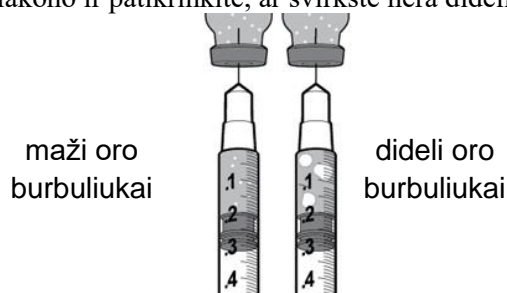
- Nuo švirkšto nuimkite adatos dangtelį. Traukite dangtelį tiesiu judesiu, nuo savęs.
- Pastatykite flakoną vertikaliai ant plokščio paviršiaus. Paimkite švirkštą ir iš viršaus nukreipkite jį tiesiai į flakoną. Įveskite adatą tiesiai į flakoną per pilko flakono kamščio vidurį.



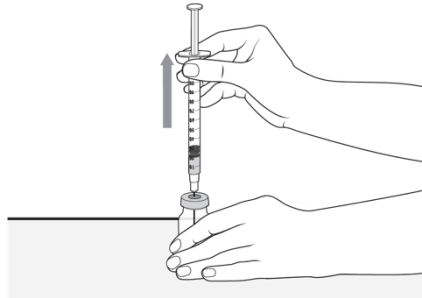
- Nuspauskite stūmoklį, kad visas oras iš švirkšto patektų į flakoną.
- Neištraukdami adatos, palengva apverskite flakoną.
- Įsitikinkite, kad adatos galiukas visiškai apsemtas vaistinio skysčio, o ne išniręs iš skysčio.



- Iš lėto traukite stūmoklį, kad pripildytumėte švirkštą Jums paskirtą dozę atitinkančiu vaisto kiekiu. Matuodami Jums reikalingą vaisto dozę, vienetus skaičiuokite pradėdami nuo krašto, esančio arčiausiai juodo gumos kamščio.
- Neištraukite adatos iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nėra didelių oro burbuliukų.



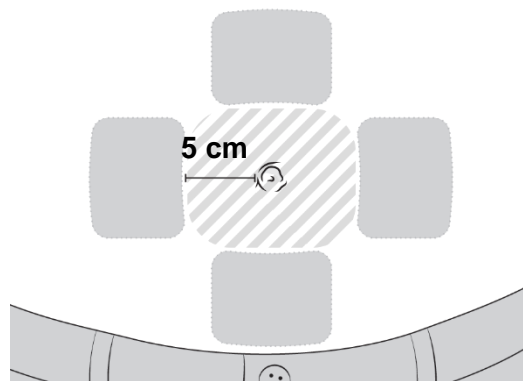
- Pastebėjus oro burbuliukų, juos reikės pašalinti iš švirkšto. Norėdami tai padaryti:
  - Švelniai pirštu patapšnokite švirkšto šoną, kad oro burbuliukas pakiltų į švirkšto viršūnę.
  - Suleiskite visą preparatą atgal į flakoną.
  - Laikydami anksčiau pateiktų nurodymų, vėl pripildykite švirkštą vaistu. Šįkart traukite stūmoklį lėčiau ir įsitikinkite, kad į flakoną įvestos adatos galiukas visada apsemtas skysčio, kad švirkšte neatsirastų oro burbuliukų.
- Jeigu švirkšte nėra didelių oro burbuliukų, tiesiai pastatykite flakoną ant kieto paviršiaus.
- Viena ranka laikykite flakoną, kitos rankos pirštu galiukais – švirkšto cilindrą. Tiesiu judesiu į viršų ištraukite adatą iš flakono.



- Padėkite švirkštą ant kieto paviršiaus ir įsitikinkite, kad adata neliečia to paviršiaus. Nebeuždenkite adatos dangteliu.

### 5 žingsnis. Paruoškite injekcijos vietą

- Pasirinkite vietą pilvo srityje injekcijai atlikti.
  - Kiekvieną dieną vaistą leiskite vis kitoje vietoje.
  - Įsitikinkite, kad injekcijos vieta bent 5 cm nutolusi nuo bambos.
  - Neleiskite vaisto toje vietoje, kurioje oda paraudusi, patinusi arba sudirginta.



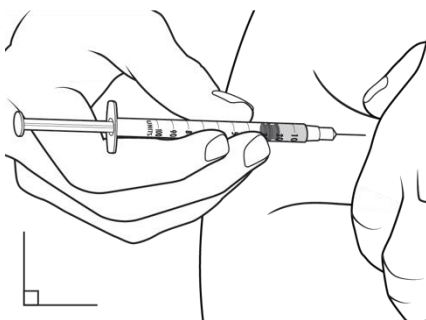
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite pasirinktą injekcijos vietą antru alkoholiu suvilgytu tamponu.
  - Palaukite maždaug 10 sekundžių, kad oda išdžiūtų.
  - Nelieskite nuvalytos vietos, nedžiovinkite ir nepūskite

### 6 žingsnis. IMCIVREE suleidimas

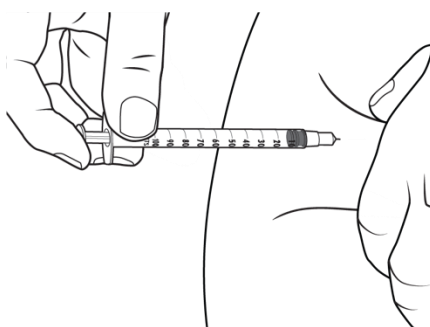
- Suimkite švirkštą tos rankos, kuria rašote, nykščiu ir smiliumi.
- Kitos rankos nykščiu ir smiliumi švelniai suimkite maždaug 5 cm odos. Tvirtai laikykite odos klostę, kol suleisite visą vaistą.



- Laikydami už švirkšto vidurio, nukreipkite švirkštą į odą 90° kampu ir įveskite adatą tiesiai į injekcijos vietą taip, kad būtų sukišta visa adata.
- Įvesdami adatą, nelaikykite švirkšto už stūmoklio ir jo nenuspauskite.



- Nykščiu ir viduriniu (didžiuoju) pirštu laikydami švirkšto cilindą, iš lėto stumdami stūmoklį smiliumi, suleiskite vaistą.



- Suleidę IMCIVREE, suskaičiuokite iki 5, kad įsitikintumėte, jog iš švirkšto ištekėjo visas vaistas.
- Paleiskite suimtą odos klostę ir ištraukite adatą.
- Švelniai spausdami marliniu tvarsčiu nusausinkite injekcijos vietą ir išmeskite jį su buitinėmis atliekomis.
- Panaudotą švirkštą įdėkite į dėžutę panaudotiems švirkštams. Švirkštų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis.
- Jeigu flakone vis dar liko vaisto, įdėkite jį atgal į dėžutę ir laikykite ją šaldytuve arba saugioje vietoje, kurioje temperatūra neviršija 30 °C, kol ateis laikas suleisti kitą vaisto dozę.

### **Ką daryti pavartojus per didelę IMCIVREE dozę?**

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui būtų suleista per didelė IMCIVREE dozė, kreipkitės į savo gydytoją.

### **Pamiršus pavartoti IMCIVREE**

Jeigu pamirštumėte susileisti (suleisti) vaisto, praleiskite tą dozę ir susileiskite (suleiskite) kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti IMCIVREE**



Nustojus vartoti šį vaistą, alkio jausmas gali atsinaujinti ir gali nebekristi Jūsų kūno svoris.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinių poveikių, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- tamsios spalvos odos plotai;
- skausmas, kraujosruvos arba uždegimas (paraudimas ir (arba) patinimas) injekcijos vietoje,
- pykinimo jausmas arba pykinimas (arba vėmimas),
- galvos skausmas
- spontaniinė varpos erekcija.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):

- išsausėjusi, paraudusi ar niežtinti oda,
- skausmas,
- pagausėjęs prakaitavimas,
- pakitusios spalvos odos plotai,
- pažeidimai ant odos,
- plaukų slinkimas,
- nuovargis,
- silpnumas,
- džiūstanti burna,
- nevirškinimas,
- viduriavimas,
- vidurių užkietėjimas,
- pilvo skausmas,
- galvos svaigimas,
- sustiprėjusi varpos erekcija,
- miego sutrikimai,
- slogi nuotaika,
- lytinio sujaudinimo pokyčiai,
- padidėjęs lytinis potraukis,
- odos navikai,
- nugaros skausmas,
- mėšlungis,
- skausmas rankose ar kojose,
- karščio pojūtis,
- galvos svaigimas

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100):

- rudos dėmės arba strazdanos ant odos,
- odos paraudimas,
- išbėrimas,
- linijos ar dryžiai ant odos,
- plaukų spalvos pakitimai,
- gumbeliai ant odos,
- odos uždegimas,
- nagų spalvos pakitimai arba vagelės,
- skausmas krūtinės srityje,
- jautrumas šalčiui ar karščiui,
- niežulys injekcijos vietoje,
- šaltkrėtis,

- šalčio pojūtis,
- karščio pojūtis,
- pakitusi dantenu spalva,
- pilvo pūtimas,
- pagausėjęs seilėtekis,
- dujų kaupimasis,
- rėmuo,
- mieguistumas,
- jautresnės regos, klausos, lytėjimo, uoslės joslės,
- migreninis galvos skausmas,
- kvapo pojūčio praradimas arba pokytis,
- skonio pojūčio sutrikimai,
- nerimas,
- nuotaikos pokyčiai,
- ejakuliacijos sutrikimas,
- moterų nesugebėjimas pasiekti arba išlaikyti lytinį susijaudinimą,
- nemalonūs pojūčiai lyties organų srityje,
- sumažėjęs lytinis potraukis,
- moterų lyties organų sutrikimas,
- prislėgta nuotaika,
- miego sutrikimas,
- akių navikai,
- košmarai,
- plokšti, spalvoti apgamai ant odos,
- sąnarių skausmas,
- žiovulys,
- kosulys,
- sloga,
- krūtinės raumenų ar kaulų skausmas,
- baltosios akių dalies spalvos pakitimas,
- akių pageltimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti IMCIVREE**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

IMCIVREE turi būti laikomas šaldytuve, 2 °C–8 °C temperatūroje, iki ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Arba IMCIVREE galima laikyti kambario temperatūroje, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, iki 30 dienų arba iki tinkamumo laiko pabaigos, atsižvelgiant į tai, kas įvyks greičiau. Visus flakonus (net ir atidarytus) laikykite gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pirmą kartą atidarius flakoną, praėjus 28 dienoms jį išmeskite.

Šio vaisto negalima užšaldyti.

Jeigu IMCIVREE laikytas aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje, nevartokite jo, o išmeskite laikydamiesi vietinių gairių. Nevartokite šio vaisto, jeigu pastebėtumėte, kad jame plūduriuoja kietosios dalelės arba jis yra drumstas.

Kiekvienai injekcijai kaskart naudokite naują švirkštą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **IMCIVREE sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra setmelanotidas. Kiekviename daugiadoziame flakone yra 10 mg setmelanotido viename mililitre injekcinio tirpalo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- benzilo alkoholis (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant IMCIVREE“);
- N-(karbonil-metoksipolietileno glikolis 2000)-1,2-distearoil- glicero-3-fosfoetanolamino natrio druska (mPEG-2000-DSPE),
- karmelozės natrio druska (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant IMCIVREE“);
- manitolis,
- fenolis,
- dinatrio edetatas (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant IMCIVREE“);
- injekcinis vanduo.

### **IMCIVREE išvaizda ir kiekis pakuotėje**

IMCIVREE yra skaidrus bespalvis arba beveik bespalvis tirpalas.

Šis vaistas tiekiamas skaidraus stiklo flakonuose su kamščiu ir dangteliu, kuriuose yra 1 ml injekcinio tirpalo.

IMCIVREE tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 10 daugiadozių flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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